

Η συμβολή της ηχοκαρδιογραφίας στη διάγνωση και πρόγνωση των ασθενών με σαρκοείδωση. Η εμπειρία ενός Περιφερειακού Νοσοκομείου του ΕΣΥ.

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΙΑΡΗΣ¹, ΝΕΑΡΧΟΣ ΚΑΣΙΝΟΣ¹, ΕΥΣΤΑΘΙΑ ΠΡΑΠΠΑ², ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΝΥΚΤΑΡΗ³, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΖΑΧΟΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΕΛΝΤΕΚΟΣ^{†1}, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΠΙΣΙΜΙΣΗΣ¹

¹Καρδιολογική Κλινική, Κέντρο Εκπαίδευσης Ηχοκαρδιογραφίας, Ιατρείο Μυοκαρδιοπαθειών, «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

²Β' Καρδιολογική Κλινική – Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

³Μαγνητικός Τομογράφος – Όμιλος «Βιοϊατρική»

Λέξεις Ευρετηρίου: Καρδιακή σαρκοείδωση, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, απεικονιστικές μέθοδοι

† Η έμπνευση και η εποπτεία για τη συγγραφή του παρόντος άρθρου ανήκουν στο Δάσκαλο, Συνάδελφο και Φίλο Δημήτριο Μπελντέκο, στη μνήμη του οποίου αφιερώνουμε τη συγκεκριμένη δημοσίευση.

Η έγκαιρη διάγνωση της καρδιακής σαρκοείδωσης αποτελεί πρόκληση για το σύγχρονο καρδιολόγο, καθώς τα κλινικά ευρήματα είναι μη ειδικά και καμία παρακλινική εξέταση δεν μπορεί από μόνη της να ανιχνεύσει τη νόσο. Επαγρύπνηση επομένως συνιστάται σε κάθε περίπτωση τεκμηριωμένης εξωκαρδιακής σαρκοείδωσης ή σε άτομα ηλικίας <55-60 ετών με «ανεξήγητη» μυοκαρδιοπάθεια, 2ου ή 3ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή. Η μυοκαρδιακή βιοψία μπορεί να θέσει οριστική διάγνωση, η χαμηλή εντούτοις ευαισθησία της μεθόδου καθιστά αναγκαία τη διερεύνηση «ύποπτων» περιστατικών με ποικίλες απεικονιστικές τεχνικές. Η ηχοκαρδιογραφία δεν παρέχει συνήθως ειδικά ευρήματα, οι κρίσιμες όμως πληροφορίες της για τη δομή και λειτουργία της καρδιάς αποτελούν προαπαιτούμενα για την παραπομπή των ασθενών σε έλεγχο με

άλλες μεθόδους. Η καρδιαγγειακή μαγνητική τομογραφία (CMR), και μάλιστα με τη χρήση της καθυστερημένης ενίσχυσης με γαδολίνιο, καθιστά δυνατή την εντόπιση εστιών μυοκαρδιακής ίνωσης, ενώ με τη χρήση των T2-σταθμισμένων ακολουθιών και των νεότερων τεχνικών (T1 και T2 χαρτογράφηση), «φιλοδοξεί» να συμβάλλει στη διάγνωση της νόσου κατά την οξεία φλεγμονώδη φάση. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με ¹⁸F-φθοριο-2-δεόξυ γλυκόζη (FDG PET) θεωρείται ότι παρέχει τη δυνατότητα πρώιμης ανίχνευσης των φλεγμονωδών εστιών της σαρκοείδωσης και ο συνδυασμός με τη μελέτη αιμάτωσης του μυοκαρδίου (perfusion) ενδεχομένως να αυξάνει τη διαγνωστική της αξία. Προσφάτως, έχει εισαχθεί η υβριδική μέθοδος FDG PET-CMR, που στοχεύει στην ανίχνευση όλων των σταδίων της καρδιακής σαρκοείδωσης, ενώ πολλά δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο της

διδιάστατης παραμόρφωσης (2D strain), κυρίως όσον αφορά στον καθορισμό της πρόγνωσης και στην παρακολούθηση ασθενών με καρδιακή σαρκοείδωση.

Εισαγωγή

Η σαρκοείδωση αποτελεί πολυσυστηματική φλεγμονώδη νόσο που χαρακτηρίζεται από σχηματισμό μη-νεκρωτικών κοκκιωμάτων. Συνήθως, προσβάλλονται οι πνεύμονες (σε ποσοστό άνω του 90% των περιπτώσεων) ή/και οι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες, αλλά μπορεί να συμμετέχει οποιοδήποτε όργανο ή ιστός (καρδιά, ήπαρ, σπλήνας, δέρμα, μάτια, παρωτίδες, μύες και νεύρα)^{1,2}.

Αιτιολογία και Επιδημιολογία

Η αιτιολογία της σαρκοείδωσης είναι άγνωστη. Θεωρείται ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση, ενώ ενοχοποιούνται ανοσολογικοί μηχανισμοί που πυροδοτούνται από άγνωστα αντιγόνα^{1,3}. Τυπικά προσβάλλονται άτομα ηλικίας 25-60 ετών και πιο συχνά οι γυναίκες¹. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 4,7-64 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, παρουσιάζει, όμως, ιδιότυπη γεωγραφική κατανομή με ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα στους Ιάπωνες, στους Αφροαμερικανούς και λιγότερο στους Σκανδιναβούς⁴. Η καρδιακή προσβολή θεωρείται βασικός παράγοντας θνητότητας από σαρκοείδωση και υπολογίζεται ότι ευθύνεται για ποσοστό 77-85% των θανάτων από τη νόσο²⁻⁵. Ιδιαίτερα υψηλός επιπολασμός της καρδιακής σαρκοείδωσης αναφέρεται στους Ιάπωνες και υπολογίζεται σε ποσοστό 58-80% των περιπτώσεων σαρκοείδωσης^{2,6-10}.

Κλινικά «έκδηλη» καρδιακή προσβολή

διαπιστώνεται περίπου σε ποσοστό 5% των ασθενών με σαρκοείδωση¹. Καρδιακή εντούτοις συμμετοχή (αν και «κλινικά σιωπηλή»), υπολογίζεται ότι υφίσταται σε ποσοστό τουλάχιστον 25% των περιπτώσεων σαρκοείδωσης. Η παρατήρηση προέκυψε αρχικώς από μελέτες αυτοψίας, ακολούθως δε μελέτες με καρδιαγγειακή μαγνητική τομογραφία (CMR), ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) αποκάλυψαν «κλινικά σιωπηλή» καρδιακή σαρκοείδωση σε ποσοστό έως και 39-55% των ασθενών με διαγνωσμένη εξωκαρδιακή νόσο¹¹⁻¹³. Τέλος, στη βιβλιογραφία αναφέρεται και η «μεμονωμένη» καρδιακή σαρκοείδωση με δυσμενέστερη πρόγνωση, χωρίς ωστόσο να υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός της⁹.

Η καρδιακή προσβολή από τα μη-νεκρωτικά κοκκιώματα της σαρκοείδωσης γίνεται ανομοιογενώς με σχηματισμό οιδήματος, φλεγμονής και ίνωσης που τελικά καταλήγουν σε δημιουργία ουλής¹⁴. Συχνότερα προσβάλλονται το ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, το βασικό μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, αλλά μπορεί να πάσχει οποιοδήποτε τμήμα της καρδιάς¹⁵⁻¹⁶.

Κλινικές εκδηλώσεις και Διάγνωση

Η καρδιακή σαρκοείδωση περιλαμβάνει ένα «φάσμα» εκδηλώσεων που κυμαίνονται από την πλήρη έλλειψη σημείων και συμπτωμάτων έως τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και εξαρτώνται από την εντόπιση και την έκταση της μυοκαρδιακής προσβολής. Αυξημένη κλινική υποψία απαιτείται σε περιπτώσεις διαγνωσμένης εξωκαρδιακής σαρκο-

είδωσης ή σε άτομα ηλικίας <60 ετών που παρουσιάζονται με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, επίμονο αίσθημα παλμών, συγκοπή ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας υποθηκεύει σοβαρά την πρόγνωση και θεωρείται πρωταρχικός παράγοντας θνητότητας (73% των θανάτων από καρδιακή σαρκοείδωση σε ιαπωνική μελέτη)^{17,18}.

Ειδικότερα, η κλινική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει συστολικό φύσημα ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας λόγω κοκκιωματώδους προσβολής ή δυσλειτουργίας των θηλοειδών μυών και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας. Πυλαία λεμφαδενοπάθεια, οζώδεις σκιάσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα και αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη θεωρούνται τυπικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος, αν και η αξονική τομογραφία υψηλής ανάλυσης είναι πιο αξιόπιστη στη διάγνωση της πνευμονικής σαρκοείδωσης.

Ηλεκτροκαρδιογραφικά, η καρδιακή σαρκοείδωση μπορεί να εκδηλωθεί με διαταραχές αγωγιμότητας, όπως 2ου ή 3ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, σκελικό αποκλεισμό (συχνότερα δεξιό) και απόκλιση του άξονα¹⁸. Έως 30% των ασθενών με καρδιακή σαρκοείδωση είναι πιθανό να παρουσιάσουν 3ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ενώ η εκδήλωση 2ου ή 3ου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού που να μη μπορεί να αποδοθεί σε άλλη νόσο μπορεί να υποκρύπτει καρδιακή σαρκοείδωση¹⁸. Είναι χαρακτηριστικό ότι το 19% των περιπτώσεων εμφύτευσης βηματοδότη με ανεξήγητο κολποκοιλιακό αποκλεισμό σε άτομα ηλικίας 18-55 ετών στη μελέτη των Kandolin et al και το 34% των ατόμων ηλικίας

≤ 60 ετών με ανεξήγητο 2ου ή 3ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό στη μελέτη των Nery et al έπασχαν από καρδιακή σαρκοείδωση^{19,20}. Σχεδόν ένας στους τέσσερις ασθενείς με καρδιακή σαρκοείδωση μπορεί να εμφανίζει κοιλιακή ταχυκαρδία (εμμένουσα ή μη εμμένουσα), που είναι ενδεικτική εκτεταμένης προσβολής του μυοκαρδίου της αριστερής ή/και της δεξιάς κοιλίας από κοκκιώματα ή/και ίνωση^{11,18,21}. Ενώ η κοιλιακή ταχυκαρδία μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου, οι κολπικές αρρυθμίες είναι μάλλον λιγότερο συχνές. Τέλος, στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να διαπιστώνονται παθολογικά κύματα Q σε 2 ή περισσότερες απαγωγές, ενώ η ανεύρεση κύματος «ε» είναι σπάνια και εγείρει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με την αρρυθμιογόνο μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας²².

Δεδομένης της έλλειψης επίσημων Κατευθυντήριων Οδηγιών από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η διάγνωση της καρδιακής σαρκοείδωσης βασίζεται κυρίως στο Expert Consensus του Heart Rythm Society που προτάθηκε το 2014: Για την τεκμηρίωση της διάγνωσης απαιτούνται, είτε ιστολογική επιβεβαίωση με μυοκαρδιακή βιοψία, είτε εναλλακτικά συνδυασμός ιστολογικά διαγνωσμένης εξωκαρδιακής σαρκοείδωσης με τουλάχιστον ένα από τα επτά κριτήρια και ταυτόχρονο αποκλεισμό άλλων αιτίων των καρδιακών εκδηλώσεων²² (Πίνακας 1). Στο ίδιο περίπου πνεύμα κινούνται και οι Ιαπωνικές οδηγίες του 2017, οι οποίες απαιτούν, είτε ιστολογική διάγνωση καρδιακής σαρκοείδωσης σε μυοκαρδιακό ιστό, είτε κλινική

Πίνακας 1: Κριτήρια διάγνωσης καρδιακής σαρκοείδωσης από Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement 2014. Τροποποιημένος πίνακας από βιβλιογραφική αναφορά 22.

Κριτήρια διάγνωσης Καρδιακής Σαρκοείδωσης (ΚΣ) από Heart Rhythm Society (2014)

Η διάγνωση ΚΣ τεκμηριώνεται με:

1. Ιστολογική διάγνωση από μυοκαρδιακό ιστό με την παρουσία μη-νεκρωτικού κοκκιώματος (χωρίς εναλλακτική διάγνωση)

ή

2. Κλινική διάγνωση με επεμβατικές και μη επεμβατικές μεθόδους

Είναι **πιθανή** η παρουσία ΚΣ με ταυτόχρονη ανεύρεση των α, β και γ (αρκούν για κλινική διάγνωση ΚΣ):

α) Ιστολογική διάγνωση εξωκαρδιακής σαρκοείδωσης

β) Την παρουσία ενός ή περισσότερων από τα εξής:

Ανταπόκριση μυοκαρδιοπάθειας ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού σε κορτικοστεροειδή ή/και ανοσοκατασταλτικά

Ανεξήγητα χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (<40%)

Ανεξήγητη εμμένουσα (αυτόματη ή προκλητή) κοιλιακή ταχυκαρδία

Mobitz II δευτέρου βαθμού ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Στικτή καρδιακή πρόσληψη σε PET (πρότυπο συμβατό με ΚΣ)

Καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο σε CMR (πρότυπο συμβατό με ΚΣ)

Θετική πρόσληψη γαλλίου-67 σε σπινθηρογράφημα (πρότυπο συμβατό με ΚΣ)

γ) Αποκλεισμός άλλων αιτίων των καρδιακών εκδηλώσεων

ΚΣ: Καρδιακή σαρκοείδωση, CMR: Καρδιαγγειακή μαγνητική τομογραφία, PET: Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων.

Πίνακας 2: Ιαπωνικές οδηγίες για τη διάγνωση της καρδιακής σαρκοείδωσης 2017. Τροποποιημένος πίνακας από βιβλιογραφική αναφορά 23. Καρδιακή συμμετοχή σαρκοείδωσης στοιχειοθετείται, είτε με τουλάχιστον δύο μείζονα κριτήρια, είτε με ένα μείζον και τουλάχιστον δύο ελάσσονα κριτήρια.

Κριτήρια καρδιακής συμμετοχής σε σαρκοείδωση (Ιαπωνικές Οδηγίες 2017)

Μείζονα κριτήρια

α) Υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (συμπεριλαμβανομένου του πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού) ή θανατηφόρος κοιλιακή αρρυθμία (π.χ. εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή)

β) Λέπτυνση του βασικού τμήματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή μη φυσιολογική ανατομία των τοιχωμάτων της κοιλίας (ανεύρυσμα, λέπτυνση μέσου ή βασικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος, τμηματική πάχυνση τοιχώματος)

γ) Δυσλειτουργία της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <50%)

δ) Σπινθηρογράφημα με κιτρικό γάλλιο-67 ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με ¹⁸F-φθοριο-2-δεόξυ γλυκόζη αποκαλύπτουν υψηλή αντίστοιχη συσσώρευση του ραδιοφαρμάκου στην καρδιά

ε) Μαγνητική τομογραφία αποκαλύπτει καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο στο μυοκάρδιο

Ελάσσονα κριτήρια

στ) Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα: Κοιλιακές αρρυθμίες (μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, πολυεστιακές ή συχνές πρώιμες κοιλιακές συστολές), σκελικός αποκλεισμός, απόκλιση άξονα ή παθολογικά κύματα Q

ζ) Ελλείμματα πλήρωσης σε σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου (SPECT)

η) Ενδομυοκαρδιακή βιοψία: διήθηση από μονοκύτταρα και μέτρια ή σοβαρή διάμεση ίνωση του μυοκαρδίου

διάγνωση με συνδυασμό διαγνωσμένης εξω-καρδιακής σαρκοείδωσης με τουλάχιστον δύο μείζονα ή ένα μείζον και τουλάχιστον δύο ελάχιστονα κριτήρια²³ (Πίνακες 2-4). Παράλληλα, οι Ιαπωνικές οδηγίες δίδουν τη δυνατότητα διάγνωσης με συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών κριτηρίων χωρίς καμία ιστολογική εξέταση μυοκαρδιακού ή άλλου ιστού (Πίνακας 3). Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι τα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, της λυσοζύμης και του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 αποτελούν βιοδείκτες που έχουν μεν χρησιμοποιηθεί, αλλά προς το παρόν στερούνται πρακτικής χρησιμότητας^{1,11}.

Μυοκαρδιακή βιοψία

Όπως προκύπτει και από τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια, η ιστολογική τεκμηρίωση σαρκοείδωσης σε υλικό μυοκαρδιακής βιοψίας θέτει μεν την οριστική διάγνωση της καρδιακής προσβολής της νόσου, παρουσιάζει όμως χαμηλή ευαισθησία (<25%)^{2,11}. Αυτό οφείλεται, αφενός στην ανομοιογενή και εστιακή κατανομή των κοκκιωμάτων στο μυοκαρδιακό ιστό, αφετέρου δε στο γεγονός, ότι τα κοκκιώματα «φιλούν» τυπικά το βασικό τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και το ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας (αν και οποιοδήποτε τμήμα του μυοκαρδίου μπορεί να συμμετέχει), ενώ η μυοκαρδιακή βιοψία συνήθως λαμβάνεται από τη δεξιά κοιλία^{2,15}. Παρά ταύτα, όταν η βιοψία καθοδηγείται από τον απεικονιστικό (CMR ή PET) ή ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο μπορεί η συχνότητα των θετικών αποτελεσμάτων να φθάσει το 50%^{11,24-26}.

Η συμβολή της ηχοκαρδιογραφίας

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος είναι η πρώτη συνήθως απεικονιστική εξέταση καρδιάς, αφού έχει χαμηλό κόστος και είναι ευρέως διαθέσιμη. Δεδομένου ότι τα περισσότερα ευρήματα είναι μη ειδικά, ο ρόλος της μεθόδου έγκειται στο να θέσει ίσως την υποψία της καρδιακής σαρκοείδωσης και στην περίπτωση αυτή, αναλόγως των ευρημάτων να παρέχει προγνωστικές και θεραπευτικές πληροφορίες.

Καθώς οι συνηθέστερες θέσεις των κοκκιωμάτων είναι το βασικό μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, αναμένεται λέπτυνσή τους έως και σχηματισμός ανευρυσμάτων ή πάχυνσή τους που ενδεχομένως να υποδύεται συμμετρική ή ασύμμετρη υπερτροφία (δυσκολία διαφορικής διάγνωσης με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια). Η λέπτυνση του βασικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος αποτελεί το πιο τυπικό υπερηχογραφικό εύρημα¹. Σε ιαπωνική μελέτη των Kato και Morimoto, τιμές <4 mm της διαμέτρου του λεπτότερου τμήματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος είχαν ειδικότητα 100% για καρδιακή σαρκοείδωση, ενώ όταν υπολογίστηκε ο λόγος αυτής της διαμέτρου προς τη διάμετρο του παρακείμενου τμήματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, τιμή <0,6 αύξησε την ευαισθησία από 12,6% σε 38,9%^{2,27}. Η προσβολή οποιουδήποτε τμήματος του μυοκαρδίου μπορεί να δημιουργήσει τμηματικές διαταραχές κινητικότητας χωρίς κατανομή στεφανιαίου αγγείου¹.

Στα αρχικά στάδια της νόσου με εντοπισμένη μυοκαρδιακή προσβολή, η συστολική

Πίνακας 3: Ιαπωνικές οδηγίες για τη διάγνωση της καρδιακής σαρκοείδωσης 2017. Τροποποιημένος πίνακας από βιβλιογραφική αναφορά 23.

Ιαπωνικές οδηγίες διάγνωσης καρδιακής σαρκοείδωσης (2017)

Ιστολογική διάγνωση καρδιακής σαρκοείδωσης γίνεται με ιστολογική ανεύρεση μη-νεκρωτικών επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων σε ενδομυοκαρδιακή βιοψία ή χειρουργικά παρασκευάσματα

Κλινική διάγνωση καρδιακής σαρκοείδωσης (με αρνητική ή χωρίς μυοκαρδιακή βιοψία) τεκμηριώνεται με το 1 ή το 2 ως εξής:

1) Επιθηλιοειδή κοκκιώματα ανευρίσκονται σε άλλα όργανα εκτός καρδιάς και στοιχειοθετείται καρδιακή συμμετοχή από τον Πίνακα 2

ή

2) Υπάρχουν ισχυρά κλινικά ευρήματα ενδεικτικά πνευμονικής ή οφθαλμικής σαρκοείδωσης

και

Υπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω πέντε ευρήματα:

- αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια
- υψηλή δραστηριότητα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης στον ορό ή υψηλά επίπεδα λυσοζύμης στον ορό
- υψηλά επίπεδα διαλυτού υποδοχέα ιντερλευκίνης-2 στον ορό
- σημαντική συσσώρευση κιτρικού γαλλίου-67 σε σπινθηρογράφημα ή ¹⁸F-φθοριο-2-δεόξυ γλυκόζης σε τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
- υψηλό ποσοστό λεμφοκυττάρων με λόγο CD4/CD8 >3,5 σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα.

και

Στοιχειοθετείται καρδιακή συμμετοχή από τον Πίνακα 2

Πίνακας 4: Ιαπωνικές οδηγίες για τη διάγνωση της μεμονωμένης καρδιακής σαρκοείδωσης 2017. Τροποποιημένος πίνακας από βιβλιογραφική αναφορά 23.

Ιαπωνικές οδηγίες για τη διάγνωση της μεμονωμένης καρδιακής σαρκοείδωσης (2017)

1) Ιστολογική διάγνωση με ανεύρεση μη-νεκρωτικών επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων σε ενδομυοκαρδιακή βιοψία ή χειρουργικά παρασκευάσματα

ή

2) Κλινική διάγνωση με ευρήματα συσσώρευσης στην καρδιά κιτρικού γαλλίου-67 σε σπινθηρογράφημα ή ¹⁸F-φθοριο-2-δεόξυ γλυκόζης σε τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (μείζον κριτήριο δ στον Πίνακα 2)

και τουλάχιστον 3 από τα υπόλοιπα 4 μείζονα κριτήρια (α έως ε) στον Πίνακα 2

Προϋποθέσεις:

- Αρνητικός κλινικός έλεγχος σαρκοείδωσης σε άλλα όργανα
- Σπινθηρογράφημα με γάλλιο-67 ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με ¹⁸F-φθοριο-2-δεόξυ γλυκόζη χωρίς ευρήματα σε άλλα όργανα
- Αξονική τομογραφία θώρακος χωρίς ευρήματα σκίασης λεμφικών δικτύων πνευμόνων, χωρίς πυλαία/μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια (ελάσσων άξονας > 10 mm)

λειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να είναι διατηρημένη, όπως εκτιμάται τουλάχιστον με τις συμβατικές ηχοκαρδιογραφικές μεθόδους (οπτική εκτίμηση, διαστάσεις, κλάσμα βράχυνσης αριστερής κοιλίας, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας με μέθοδο Simpson). Οι ιστικές ταχύτητες είναι διάφορες

λόγω εναλλαγής περιοχών με λέπτυνση, υπερτροφία ή διαταραχές κινητικότητας. Σε προχωρημένες καταστάσεις με πιο εκτεταμένη μυοκαρδιακή προσβολή η αριστερή κοιλία μπορεί να είναι διατεταμένη και το κλάσμα εξώθησης, το οποίο αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη στην καρδιακή σαρκοείδωση,

μειωμένο²⁸.

Η δεξιά κοιλία μπορεί να συμμετέχει στη νόσο με αύξηση του μεγέθους της, μείωση της λειτουργικότητας ή τμηματικές διαταραχές κινητικότητας. Η εν λόγω εικόνα συνήθως έπεται της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, οπότε και παρατηρείται περισσότερο στα τελικά στάδια της νόσου. Κάποτε είναι απότοκος βλάβη της οφειλόμενης σε πνευμονική σαρκοείδωση πνευμονικής υπέρτασης ή της απευθείας προσβολής της δεξιάς κοιλίας από κοκκιώματα, οπότε η ηχοκαρδιογραφική εικόνα παραπέμπει στην αρρυθμογόνο μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας⁴. Πνευμονική υπέρταση ανευρίσκεται σε ποσοστό έως και 20% των περιπτώσεων και έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα⁴.

Μικρού βαθμού περικαρδιακή συλλογή χωρίς σημεία συμπίεσης ή επιπωματισμού διαπιστώνεται σε περίπου 20% των περιπτώσεων καρδιακής σαρκοείδωσης⁴. Τέλος, μπορεί να παρατηρηθεί ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας οφειλόμενη κυρίως σε δυσλειτουργία των θηλοειδών μυών.

Η μελέτη της διδιάστατης μυοκαρδιακής παραμόρφωσης (2D strain) αποτελεί νεότερη απεικονιστική τεχνική που προτείνεται τελευταία για την πρώιμη διάγνωση της καρδιακής σαρκοείδωσης. Η μέθοδος αποβλέπει στην αναγνώριση των «κλινικά σιωπηλών» περιπτώσεων πριν την ανίχνευση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, διαγνωσμένης με τις συμβατικές μεθόδους που αναφέρθηκαν ανωτέρω. Έτσι, η συνολική επιμήκης παραμόρφωση (GLS) μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης πρώιμης καρδιακής

συμμετοχής, προβλέποντας καρδιαγγειακά συμβάματα και την ανάγκη εμφύτευσης απινιδωτή^{4,29,30}. Ενδεικτικά, οι Felekos et al. το 2018 σε αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 117 ασθενείς με κλινική ή ιστολογική τεκμηρίωση εξωκαρδιακής σαρκοείδωσης, κατέληξαν ότι απόλυτη τιμή GLS της αριστερής κοιλίας $\leq 13,6\%$ (ευαισθησία 90%, ειδικότητα 81,3%) συσχετιζόταν με ανεπιθύμητα συμβάντα (θάνατοι από κάθε αιτία, νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, εμφύτευση βηματοδότη/απινιδωτή, νέα εμφάνιση αρρυθμιών)²⁹.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προσελκύσει τελευταία η εφαρμογή της διδιάστατης παραμόρφωσης και στη δεξιά κοιλία. Οι Joyce et al. σε αναδρομική μελέτη 88 ασθενών με σαρκοείδωση (χωρίς διαγνωσμένη ή πιθανή καρδιακή συμμετοχή, άλλη δομική καρδιακή νόσο ή μη καρδιακές αιτίες πνευμονικής υπέρτασης) βρήκαν ότι ο δείκτης GLS της δεξιάς κοιλίας (απόλυτη τιμή $\leq 19\%$, συμπερίληψη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος μαζί με το ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας) συσχετιζόταν με αύξηση των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία ή των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια³¹. Τέλος, σε πρόσφατη προοπτική μελέτη των Kusunose et al. φάνηκε ότι διαταραχή της αμφικοιλιακής διδιάστατης παραμόρφωσης εκφρασμένης με τους δείκτες επιμήκους παραμόρφωσης του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας (απόλυτη τιμή $< 20\%$) και των βασικών τμημάτων της αριστερής κοιλίας (απόλυτη τιμή $< 15\%$) σε 101 ασθενείς με σαρκοείδωση χωρίς αρχικώς διαγνωσμένη καρδιακή συμμετοχή και χωρίς άλλη δομική καρδιακή νόσο συσχετιζόταν με ακόλουθη καρδιακή προσβολή από σαρκοεί-

δωση ή καρδιακό θάνατο³².

Καρδιαγγειακή μαγνητική τομογραφία (CMR)

Η CMR επιτρέπει την πολυδιάστατη απεικόνιση της καρδιάς και τη σαφή εκτίμηση της καρδιακής συμμετοχής της σαρκοείδωσης, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με την παρουσία ή όχι μυοκαρδιακής ουλής/ίνωσης, οιδήματος/φλεγμονής, ελλειμμάτων αιμάτωσης και ανώμαλης δομής και λειτουργικότητας των κοιλιών. Η CMR έχει τη δυνατότητα να απεικονίζει όλες τις χαρακτηριστικές μορφολογικές ανωμαλίες που ανιχνεύει και η υπερηχοκαρδιογραφία (λέπτυνση τοιχώματος, ανευρύσματα κλπ), η κύρια συμβολή της όμως είναι στην ταυτοποίηση ουλής/ίνωσης του μυοκαρδίου μέσω της καθυστερημένης πρόσληψης γαδολινίου (LGE) σε τυπικά πρότυπα (patterns) που αφορούν τόσο την εντόπιση σε περιοχές της καρδιάς όσο και την κατανομή του LGE εντός του μυοκαρδιακού τοιχώματος³³.

Τα ευρήματα της CMR επιβεβαιώνουν ότι η σαρκοείδωση μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε τμήμα της αριστερής κοιλίας, ακολουθώντας συγκεκριμένη σειρά προτίμησης με την προσβολή κυρίως του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, με το βασικό τμήμα και την πλευρά προς τη δεξιά κοιλία (RV side) να αποτελούν και ειδικές θέσεις προσβολής, και δευτερευόντως το πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, τη δεξιά κοιλία, τους κόλπους και το περικάρδιο^{11,33}.

Η κατανομή του LGE στην καρδιακή σαρκοείδωση είναι πολυμορφική και ετερο-

γενής³⁴. Μη διατοιχωματικές βλάβες αφορούν την προσβολή της υποεπικαρδιακής ή μεσοτοιχωματικής στιβάδας σε αντίθεση με το πρότυπο της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου που τυπικά εμπλέκει πάντα και την υπενδοκάρδια στιβάδα και εμφανίζει κατάνομή στεφανιαίου αγγείου. Παρά ταύτα, η σαρκοείδωση μπορεί να εμφανιστεί και με υπενδοκαρδιακή πρόσληψη LGE μιμούμενη υπενδοκάρδιο έμφρακτο και με διατοιχωματική ουλή. Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές για τα πρότυπα LGE στην καρδιακή σαρκοείδωση.

Πολλές βιβλιογραφικές αναφορές συσχετίζουν την παρουσία LGE με την πρόγνωση της καρδιακής σαρκοείδωσης. Ενδεικτικά, στη μελέτη των Kouranos et al το 2017 που συμπεριέλαβε 321 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη σαρκοείδωση η LGE αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, συμπτωματικής επικίνδυνης για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας, μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μη προγραμ-ματισμένης νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια⁴⁶. Αντιθέτως, η απουσία LGE «απομακρύνει» το ενδεχόμενο καρδιακής σαρκοείδωσης (υψηλή αρνητική προγνωστική αξία)⁴.

Επιπρόσθετα, οι T2 ακολουθίες (STIR) χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση εστιών ενεργού φλεγμονής και οιδήματος στις θέσεις που περιγράφηκαν ανωτέρω (παθολογικά αυξημένο σήμα), αν και χαρακτηρίζονται από σχετικά χαμηλή ευαισθησία λόγω τεχνικών περιορισμών της μεθόδου, αλλά έχουν υψηλή ειδικότητα⁴³. Πρόσφατα, η εισαγωγή παραμε-

Πίνακας 5: Συχνότερα πρότυπα LGE στην καρδιακή σαρκοείδωση που περιγράφονται στη βιβλιογραφία. Τροποποιημένος πίνακας από Sano et al.³⁵ και Chang et al.³⁶.

Πρότυπα κατανομής LGE	Συγγραφείς
Βασικά και πλάγια τμήματα της αριστερής κοιλίας	Smedema et al. ³⁷ (2005)
Υπο-επικαρδιακή/μεσοτοιχωματική προσβολή	Matoh et al. ³⁸ (2008)
Βασικά τμήματα της αριστερής κοιλίας Υποεπικαρδιακά	Ichinose et al. ³⁹ (2008)
Βασικό ή/και μέσο τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος Τουλάχιστον ένα προσβεβλημένο τμήμα σε μη στεφανιαία κατανομή Κυρίως μη διατοιχωματική προσβολή	Patel et al. ³³ (2009)
Βασικό μεσοκοιλιακό διάφραγμα	Youssef et al. ¹⁸ (2011)
Υποεπικαρδιακά, διατοιχωματικά σε κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ≤35%	Watanabe et al. ³⁴ (2013)
Πλευρά μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τη δεξιά κοιλία Στικτή ενδοτοιχωματική ή διατοιχωματική κατανομή στην αριστερή κοιλία	Greulich et al. ⁴⁰ (2013)
Ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, θηλοειδείς μύες, μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Στικτή προσβολή ή πολλές εστίες	Yang et al. ⁴¹ (2014)
Μεσοκοιλιακό διάφραγμα και βασικά τμήματα της αριστερής κοιλίας Πολυεστιακή προσβολή	Pöyhönen et al. ⁴² (2014)
Διατοιχωματικά, υποεπικαρδιακά ή ενδοτοιχωματικά	Jeudy et al. ⁴³ (2015)
Μεσοκοιλιακό διάφραγμα Επικαρδιακή πλευρά	Tezuka et al. ⁴⁴ (2015)
Μεσοκοιλιακό διάφραγμα, βασικά και πλάγια τμήματα της αριστερής κοιλίας, θηλοειδείς μύες	Perez et al. ⁴⁵ (2016)
Διατοιχωματική και οζώδης, κυκλική κατανομή. Υποεπικαρδιακά και υπενδοκαρδιακά. Ραβδωτή μεσοτοιχωματική κατανομή συχνή αλλά με μικρότερη ειδικότητα.	Sano et al. ³⁵ (2016)
Βασικά τμήματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του πλαγίου τοιχώματος. Μπορεί να συμμετέχει το ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας. Στικτή και πολυεστιακή κατανομή Τυπικά υπο-επικαρδιακά και μεσοτοιχωματικά. Πιθανή όμως και υπενδοκαρδιακή ή διατοιχωματική κατανομή.	Birnie et al. ¹ (2017)

τρικών ακολουθιών απεικόνισης, όπως η T1 και T2 χαρτογράφηση, «υπόσχονται» την πρώιμη ταυτοποίηση ενεργού φλεγμονής και οίδηματος (T2 χαρτογράφηση) και τελικά την υποκλινική ανίχνευση καρδιακής συμμετοχής της σαρκοείδωσης (T1 χαρτογράφηση). Το οίδημα και η φλεγμονή του μυοκαρδίου αυξάνουν τις τιμές των T1 και T2 χρόνων, καθώς και του κλάσματος εξωκυττάρου

όγκου (ECV), με αποτέλεσμα αύξηση της ευαισθησίας, που σε συνδυασμό με την υψηλή ειδικότητα των T2 σταθμισμένων ακολουθιών (STIR) αυξάνουν τη διαγνωστική ικανότητα της μεθόδου και στην οξεία φάση⁴⁷. Προς αυτή την κατεύθυνση, οι Puntmann et al. έδειξαν πρόσφατα ότι ασθενείς με διαγνωσμένη ιστολογικά εξωκαρδιακή σαρκοείδωση είχαν μεγαλύτερες τιμές T1 και T2 χρόνων και

χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης αριστερής και δεξιάς κοιλίας, με τον T1 χρόνο να είναι ο ισχυρότερος ανεξάρτητος παράγοντας διάκρισης των ασθενών με σαρκοείδωση από υγιείς μάρτυρες⁴⁸. Επιπλέον, υπήρξε σημαντική πτώση των τιμών των T1 και T2 χρόνων του μυοκαρδίου με την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής υπογραμμίζοντας το ρόλο της φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της βλάβης του μυοκαρδίου στην καρδιακή σαρκοείδωση και υποδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο της CMR ως οδηγό της θεραπείας⁴⁸.

Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων με FDG (FDG PET)

Η πρόσληψη της ¹⁸F-φθοριο-2-δεόξυ γλυκόζης (FDG), ραδιενεργού αναλόγου της γλυκόζης, από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα λόγω του υψηλότερου μεταβολικού τους ρυθμού και της αυξημένης χρήσης γλυκόζης αποτελεί τη βασική αρχή της μεθόδου. Με τον τρόπο αυτό δύνανται να ανιχνευτούν φλεγμονώδεις εστίες, όπως οι θέσεις των μη νεκρωτικών κοκκιωμάτων της καρδιακής σαρκοείδωσης⁴⁹. Η «εστιακή ή εστιακή επί διάχυτης» πρόσληψη FDG είναι το βασικό πρότυπο της ενεργού καρδιακής σαρκοείδωσης, χωρίς ωστόσο τα ευρήματα να είναι παθολογικά^{1,50,51}.

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις υπολογίζουν τη συνολική ευαισθησία της μεθόδου σε 84-89% και τη συνολική ειδικότητα σε 78-83%, ενώ ο συνδυασμός με μεθόδους απεικόνισης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (myocardial perfusion imaging) ενδεχομένως να αυξάνει τη διαγνωστική αξία^{51,52}. Με τον τρόπο αυτό καθίσταται δυνατή η ανίχνευση των διαφόρων

σταδίων της καρδιακής σαρκοείδωσης, του αρχικού σταδίου της νόσου όπου κυριαρχεί η φλεγμονή (αυξημένη πρόσληψη FDG χωρίς κανένα ή με μικρά ελλείμματα πλήρωσης), του ενδιάμεσου σταδίου εξέλιξης (αυξημένη πρόσληψη FDG με μέτρια ελλείμματα πλήρωσης) και του πιο τελικού σταδίου όπου κυριαρχεί η ίνωση (ελάχιστη ή μηδενική πρόσληψη FDG με σοβαρά ελλείμματα πλήρωσης)^{14,53,54}. Εκτός από διαγνωστική χρησιμότητα, η πρόσληψη FDG και τα μυοκαρδιακά ελλείμματα πλήρωσης πιθανά έχουν και προγνωστική σημασία (συσχέτιση με κίνδυνο θανάτου ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στη μελέτη των Blankstein et al. 2014)⁵⁵.

Συμπερασματικά, δεδομένης της δυνατότητας ανίχνευσης υποκλινικών φλεγμονωδών εστιών, το FDG-PET θεωρείται πιο κατάλληλη μέθοδος για την διάγνωση της «κλινικά σιωπηλής» καρδιακής σαρκοείδωσης και προσφέρεται για την καθοδήγηση της μυοκαρδιακής και εξωκαρδιακής βιοψίας, παρέχοντας ταυτόχρονα τη δυνατότητα εξέτασης των λοιπών οργάνων. Πέρα από τη διαγνωστική και προγνωστική της αξία, η μέθοδος μπορεί να αξιοποιηθεί για την πρόληψη της έναρξης της θεραπείας, καθώς και για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε αυτή¹. Η βελτιστοποίηση των πρωτοκόλλων συμβάλλει στον περιορισμό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, ενώ η εξέταση πρέπει να διενεργείται σε κέντρα με ανάλογη εμπειρία^{22,56}.

Υβριδική μέθοδος FDG PET-CMR

Προσφάτως, το ενδιαφέρον έχει στραφεί στο συνδυασμό των δυνατοτήτων ανίχνευσης

των εστιών της καρδιακής σαρκοείδωσης σε διαφορετικά στάδια στην υβριδική μέθοδο FDG PET-CMR (ταυτόχρονη διενέργεια FDG PET και CMR), η οποία φιλοδοξεί να αυξήσει τις πιθανότητες ορθής διάγνωσης. Στη μελέτη των Wicks et al. το 2018 που συμπεριέλαβε 51 ασθενείς με σαρκοείδωση φάνηκε ανωτερότητα της ταυτόχρονης PET-CMR (ευαισθησία 94%) για τη διάγνωση της καρδιακής σαρκοείδωσης συγκριτικά με μόνο CMR (ευαισθησία 82%) ή μόνο PET (ευαισθησία 85%)⁵⁷. Στην ίδια κατεύθυνση, στη μελέτη των Vita et al. σε 107 ασθενείς, η προσθήκη PET σε CMR οδήγησε σε 48 (45%) αναθεωρήσεις της πιθανότητας καρδιακής σαρκοείδωσης με 80% αυτών να αποδεικνύονται εκ των υστέρων ορθές με βάση την τελική διάγνωση⁵⁸.

Σπινθηρογράφημα με γάλλιο-67 (⁶⁷Ga)

Η συγκέντρωση του ραδιενεργού γαλλίου-67 (⁶⁷Ga) σε φλεγμονώδεις περιοχές βοηθάει στην ανίχνευση των ενεργών εστιών καρδιακής σαρκοείδωσης. Παρά την καλή ειδικότητα, η αναφερόμενη χαμηλή ευαισθησία και η χαμηλή χωρική διακριτική ικανότητα καθιστούν τη μέθοδο υποδεέστερη του FDG-PET, ιδίως στη διάγνωση της εξωπνευμονικής σαρκοείδωσης^{18,59,60}. Η ταυτόχρονη προσθήκη ραδιοφαρμάκου επισημασμένου με τεχνητίο-99m (^{99m}Tc-sestamibi) σε τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT) με ⁶⁷Ga ενδεχομένως να συμβάλλει στην αύξηση της διαγνωστικής ικανότητας^{14,61}. Στην πράξη, η χρήση της μεθόδου περιορίζεται σε περιπτώσεις που δεν είναι διαθέσιμο το FDG-PET⁶².

Συμπεράσματα

Η κακή πρόγνωση της καρδιακής σαρκοείδωσης καθιστά αναγκαία την έγκαιρη διάγνωση. Δεδομένων των μη ειδικών κλινικών ευρημάτων και της χαμηλής ευαισθησίας της μυοκαρδιακής βιοψίας, στη φαρέτρα του καρδιολόγου βρίσκονται οι απεικονιστικές τεχνικές. Η ηχοκαρδιογραφία είναι η πρώτη άμεσα διαθέσιμη εξέταση που παρέχει τις πρώτες διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες. Η CMR παραδοσιακά θεωρείται αρκετά αξιόπιστη στη διάγνωση των εστιών καρδιακής σαρκοείδωσης με κυρίαρχη τη μυοκαρδιακή ίνωση, αλλά οι νεότερες τεχνικές «φιλοδοξούν» να συμβάλλουν και στην οξεία φλεγμονώδη φάση. Το FDG-PET δίνει τη δυνατότητα ανίχνευσης υποκλινικών φλεγμονωδών εστιών με ταυτόχρονη εξέταση του λοιπού σώματος. Νεότερες τεχνικές, όπως η υβριδική μέθοδος FDG PET-CMR και η ολοένα περισσότερο χρησιμοποιούμενη διδιάστατη παραμόρφωση, υπόσχονται την πρώιμη ανίχνευση της καρδιακής σαρκοείδωσης και τον αξιόπιστο προσδιορισμό της πρόγνωσης και διευκολύνουν την παρακολούθηση.

Πρέπει να τονιστεί ότι όλες οι ανωτέρω μέθοδοι έχουν περιορισμούς και η επιλογή πρέπει να βασίζεται στη διαθεσιμότητα, το κόστος, την εμπειρία του χειριστή και πάντως το όφελος του ασθενή. Είναι γεγονός ότι σε αρκετές περιπτώσεις η συνδυασμένη χρήση απεικονιστικών μεθόδων είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της καρδιακής σαρκοείδωσης και επομένως η λελογισμένη χρήση τους και η γνώση των πλεονεκτημάτων τους από τους ειδικούς είναι ζητούμενα προκειμένου να αποφευχθούν, τόσο η υπερδιάγνωση, όσο και η υποδιάγνωση μιας κατά βάση σπάνιας αλλά

επικίνδυνης για τη ζωή νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, Kupari M. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J* 2017;38(35):2663–2670.
2. Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart* 2015;0:1–7.
3. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;385:1155–1167.
4. Kurmann R, Mankad SV, Mankad R. Echocardiography in Sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep* 2018;20(11):118.
5. Sekiguchi M, Hiroe M, Take M, et al. Clinical and histopathological profile of sarcoidosis of the heart and acute idiopathic myocarditis. Concepts through a study employing endomyocardial biopsy. II. Myocarditis: symposium on secondary myocardial disease. *Jpn Circ J* 1980;44:264–73.
6. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) Research Group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885–9.
7. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994;11:26–31.
8. Okada DR, Bravo PE, Vita T, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: a focused review of an under-recognized entity. *J Nucl Cardiol* 2018;25(4):1136-1146.
9. Schindler TH, Valenta I. Isolated cardiac sarcoidosis - A rare disease entity? *Int J Cardiol* 2018;253:194-195.
10. Schatka I, Bengel FM, Advanced imaging of cardiac sarcoidosis, *J Nucl Med* 2014;55:99–106.
11. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RSB. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:411–21.
12. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 2008;133:1426–35.
13. Vignaux O, Dhote R, Duboc D, et al. Detection of myocardial involvement in patients with sarcoidosis applying T2-weighted, contrastenhanced, and cine magnetic resonance imaging: initial results of a prospective study. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:762–7.
14. Sharma A, Okada D, Yacoub H, Chrispin J, Bokhari S. Diagnosis of cardiac sarcoidosis: an era of paradigm shift. *Ann Nucl Med* 2020;34(2):87-93.
15. Bargout R, Kelly RF. Sarcoid heart disease: clinical course and treatment. *Int J Cardiol* 2004;97(2):173–82.
16. Roberts WC, McAllister HA, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and

- re-view of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am J Med* 1977;63:86–108.
17. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001;1;88(9):1006-10.
 18. Youssef G, Beanlands RSB, Birnie DH, Nery PB. Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart* 2011;97:2078-2087.
 19. Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:303–309.
 20. Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, et al. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25(8):875-881.
 21. Banba K, Kusano KF, Nakamura K, Morita H, Ogawa A, Ohtsuka F, et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2007;4(10):1292-9.
 22. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;11(7):1305–23.
 23. Terasaki F, Yoshinaga K. New Guidelines for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis in Japan. *Ann Nucl Cardiol* 2017;3(1):42-45.
 24. Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med* 2011;270:461–468.
 25. Liang JJ, Hebl VB, DeSimone CV, et al. Electrogram guidance: a method to increase the precision and diagnostic yield of endomyocardial biopsy for suspected cardiac sarcoidosis and myocarditis. *JACC Heart Fail* 2014;2:466–473.
 26. Simonen P, Lehtonen J, Kandolin R, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-guided sampling of mediastinal lymph nodes in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2015;116:1581–1585.
 27. Kato Y, Morimoto S. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Jpn J Sarcoidosis Granulomatous Disord* 2008;28:15–24 (Japanese).
 28. Mankad P, Mitchell B, Birnie D, Kron J. Cardiac Sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(12):152.
 29. Felekos I, Aggeli C, Gialafos E, Kouranos V, Rapti A, Sfikakis P, et al. Global longitudinal strain and long-term outcomes in asymptomatic extracardiac sarcoid patients with no apparent cardiovascular disease. *Echocardiography*. 2018;35(6):804–8.
 30. Joyce E, Ninaber MK, Katsanos S, et al. Sub-clinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain

- analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail* 2015;17(1):51–62.
31. Joyce E, Kamperidis V, Ninaber MK, Katsanos S, Debonnaire P, Schali J MJ, et al. Prevalence and Correlates of Early Right Ventricular Dysfunction in Sarcoidosis and Its Association with Outcome. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(9):871-8.
 32. Kusunose K, Fujiwara M, Yamada H, et al. Deterioration of biventricular strain is an early marker of cardiac involvement in confirmed sarcoidosis, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;jez235.
 33. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009;120:1969-77.
 34. Watanabe E, Kimura F, Nakajima T, et al. Late gadolinium enhancement in cardiac sarcoidosis: characteristic magnetic resonance findings and relationship with left ventricular function. *J Thorac Imaging* 2013;28:60–66.
 35. Sano M, Satoh H, Suwa K, et al. Intra-cardiac distribution of late gadolinium enhancement in cardiac sarcoidosis and dilated cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2016;8(9):496–503.
 36. Chang S, Lee WW, Chun EJ. Recent Update of Advanced Imaging for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: Based on the Findings of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography. *Investigative Magnetic Resonance Imaging* 2019;23:100-113.
 37. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. The additional value of gadolinium-enhanced MRI to standard assessment for cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005;128:1629-1637.
 38. Matoh F, Satoh H, Shiraki K, et al. The usefulness of delayed enhancement magnetic resonance imaging for diagnosis and evaluation of cardiac function in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol* 2008;51:179-188.
 39. Ichinose A, Otani H, Oikawa M, et al. MRI of cardiac sarcoidosis: basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:862-869.
 40. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:501-511.
 41. Yang Y, Safka K, Graham JJ, et al. Correlation of late gadolinium enhancement MRI and quantitative T2 measurement in cardiac sarcoidosis. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:609-616.
 42. Pöyhönen P, Holmström M, Kivistö S, Hänninen H. Late gadolinium enhancement on CMR and sustained ventricular tachycardia predict severe cardiac inflammation. *Acta Cardiol* 2014; 69: 637-647.
 43. Jeudy J, Burke AP, White CS, Kramer GB, Frazier AA. Cardiac sarcoidosis: the chal-

- lenge of radiologic-pathologic correlation: from the radiologic pathology archives. *Radiographics* 2015;35:657-679.
44. Tezuka D, Terashima M, Kato Y, et al. Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: application of cardiac magnetic resonance imaging and 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography. *J Card Fail* 2015;21:313-322.
 45. Perez IE, Garcia MJ, Taub CC. Multimodality imaging in cardiac sarcoidosis: is there a winner? *Curr Cardiol Rev* 2016;12:3-11.
 46. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, et al. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10(12):1437-1447.
 47. Ferreira VM, Piechnik SK. Seeing beyond the obvious: subclinical cardiac sarcoidosis revealed by cardiovascular magnetic resonance mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005592.
 48. Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, Foote L, Carr-White G, Nagel E. T1 and T2 Mapping in Recognition of Early Cardiac Involvement in Systemic Sarcoidosis. *Radiology* 2017;285(1):63-72.
 49. Pellegrino D, Bonab AA, Dragotakes SC, Pitman JT, Mariani G, Carter EA. Inflammation and infection: imaging properties of 18F-FDG-labeled white blood cells versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2005;46:1522-1530.
 50. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005;26:1538-43.
 51. Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The Use of 18F-FDG PET in the Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Metaanalysis Including the Ontario Experience. *J Nucl Med* 2012;53(2):241-8.
 52. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis; a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2019.
 53. Skali H, Schulman AR, Dorbala S. 18-F-FDG PET/CT for the assessment of myocardial sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:370.
 54. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13)N-NH(3)/(18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003;44(7):1030-6.
 55. Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):329-336.
 56. Ishida Y, Yoshinaga K, Miyagawa M, et al. Recommendations for (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for cardiac sarcoidosis: Japanese Society of Nuclear Cardiology recommendations. *Ann Nucl Med* 2014;28:393-403.

57. Wicks EC, Menezes LJ, Barnes A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:757–67.
58. Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, et al. Complementary value of cardiac magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the assessment of cardiac sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007030.
59. Blankstein R, Waller AH. Evaluation of Known or Suspected Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(3):e000867.
60. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, et al. Comparative Evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga Scintigraphy in Patients with Sarcoidosis. *J Nucl Med* 2006;47:1571–6.
61. Nakazawa A, Ikeda K, Ito Y, et al. Usefulness of dual Ga-67 and Tc-99m-Sestamibi single-photon-emission CT scanning in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Chest* 2004;126(4):1372–6.
62. Slart R, Glaudemans A, Lancellotti P, et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American society of nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2018;25(1):298–319.

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:
Νικόλαος Μίαρης, MD, MSc
Κέντρο Εκπαίδευσης Ηχοκαρδιογραφίας Τζανείου (ΚΕΗΤ)
«Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά
Τηλέφωνο: 210 4592685
E-mail: nmiaris@gmail.com

The role of echocardiography in diagnosis and prognosis of patients with sarcoidosis. The experience of a Peripheral Hospital in the Greek National Health System

NIKOLAOS MIARIS¹, NEARCHOS KASINOS¹, EFSTATHIA PRAPPA², EVANGELIA NYKTARI³, PANAGIOTIS ZACHOS¹, DIMITRIOS BELDEKOS⁺¹, EVANGELOS PISIMISIS¹

¹Department of Cardiology, Department of Echocardiography Education, Outpatient Department of Cardiomyopathies, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus

²Second Department of Cardiology, "Evangelismos" General Hospital of Athens

³Bioiatriki Magnetic Resonance Unit

⁺In memoriam of Dimitrios Beldekos, our Educator, our Colleague, our Friend. The inspiration and the supervision of this article belong to him.

Early diagnosis of cardiac sarcoidosis represents a challenge for contemporary cardiologists as clinical findings are nonspecific and no paraclinical test can demonstrate the disease by itself. Alertness is required in every case of diagnosed extracardiac sarcoidosis or in patients younger than 55-60 years of age with "unexplained" cardiomyopathy, second or third degree atrioventricular block or ventricular tachycardia/fibrillation. Although myocardial biopsy may establish a definite diagnosis, its low sensitivity indicates the need of investigating "suspected" cases with multiple imaging techniques. Usually, echocardiography does not provide specific findings. Nevertheless, its crucial information about myocardial structure and function are essential prerequisites for further imaging referral. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) with late gadolinium enhancement enables identification of myocardial fibrosis lesions, whereas diagnosis in the acute inflammatory phase seems to be made possible by T2-weighted sequences and new techniques (T1 and T2 mapping). Positron emission tomography with ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG PET) is considered appropriate for early identification of inflammatory sarcoid lesions and the addition of perfusion imaging may increase its diagnostic value. Recently, the hybrid FDG PET-CMR technique has been referred in the literature as more sensitive than CMR or FDG PET alone, while a lot of data support the role of two-dimensional echocardiography strain mainly in patient prognosis and follow-up.

Key Words: Cardiac sarcoidosis, sudden cardiac death, cardiomyopathy, heart failure, imaging techniques