



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos programa

*Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra,
Biomedicinos mokslų institutas*

Patricija Griškaitė, VI kursas, 5 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

***Branduolinės medicinos vaizdinimo reikšmė širdies sarkoidozės
diagnostikoje ir gydyme***

***The Role of Nuclear Medicine Imaging in the Diagnosis and Treatment
of Cardiac Sarcoidosis***

Darbo vadovas

jaun. asist. dokt. Renata Komiagienė

Katedros vadovas

prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

Konsultantas

gyd. Augustinas Bielinis

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas

patricija.griskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA.....	4
1. ĮVADAS.....	6
2. DARBO METODIKA	6
3. ATVEJO APRAŠYMAS	7
4. LITERATŪROS APŽVALGA.....	15
4.1. ŠIRDIES SARKOIDOZĖS KLINIKINIAI ASPEKTAI	15
4.1.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	17
4.1.2. ETIOLOGIJA.....	18
4.1.3. PATOFIZIOLOGIJA	19
4.2. ŠIRDIES SARKOIDOZĖS DIAGNOSTIKOS GAIRĖS.....	20
4.3. PACIENTŲ PATIKRA DĖL GALIMO ŠIRDIES PAŽEIDIMO.....	22
4.4. ŠIRDIES SARKOIDOZĖS VAIZDINIMAS.....	23
4.4.1. ¹⁸ F-FDG PET REIKŠMĖ ŠIRDIES SARKOIDOZĖS DIAGNOSTIKOJE.....	23
4.4.2. VIENO FOTONO EMISIJOS KOMPIUTERINĖ TOMOGRAFIJA	31
4.4.3. GALIO SCINTIGRAFIJA	31
4.4.4. ŠIRDIES MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJA	32
4.4.5. KOMBINUOTAS POZITRONŲ EMISIJOS TOMOGRAFIJOS/MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJOS TYRIMAS.....	32
4.4.6. KOMPIUTERINĖ TOMOGRAFIJA	33
4.5. RADIOLOGINĖ DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA	34
5. APTARIMAS	34
6. IŠVADOS	37
LITERATŪROS SĄRAŠAS	38

SANTRUMPOS

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis
BNP – smegenų natriuretinis peptidas
KT – kompiuterinė tomografija
PET – pozitronų emisijos tomografija
PET/KT – pozitronų emisijos tomografija / kompiuterinė tomografija
PET/MRT – pozitronų emisijos tomografija / magnetinio rezonanso tomografija
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
NYHA – Niujorko širdies asociacija
VV – veikimo vienetai
SUV – standartizuota kaupimo vertė
SUV_{max} – maksimali standartizuota kaupimo vertė
TBR_{max} – didžiausias taikinio ir fono santykis
¹⁸F-FDG – ¹⁸F-fluorodeoksigliukozė
^{99m}Tc-MIBI – ^{99m}Tc-technecio sestamibis
į/v – į veną
AV blokada – atrioventrikulinė blokada
ŽLA – žmogaus leukocitų antigenas
JCS – Japonijos kraujotakos draugija (*ang. The Japanese Circulation Society*)
ACC – Amerikos kardiologijos koledžas (*ang. The American College of Cardiology*)
HRS - Širdies ritmo draugija (*ang. The Heart Rhythm Society*)
SPECT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija
mSv – milisivertas
GLUT – gliukozės transporteriai
NK – natūralūs kiliai
DOTATOC – DOTA-Tyr-oktreotidas
SSTR – somatostatino receptoriai
FMISO – F-fluoromizonidazolas
FLT – 3'-Deoksi-3-[¹⁸F]-fluorotimidinas
FAPI – ⁶⁸Galis-FAPI-46
TSPO – 18 kDa-baltymo translokatoriaus baltymas
QALY – papildomi kokybiški gyvenimo metai (*ang. the quality of adjusted life years*)
EKG – elektrokardiografija

SANTRAUKA

Sarkoidozė – tai nežinomos etiologijos multisisteminė uždegiminė liga, kuriai būdinga nekazeozinių granulomų formavimasis įvairiuose organuose. Viena iš retesnių, tačiau kliniškai reikšmingų šios patologijos formų – širdies sarkoidozė – pasižymi kompleksine diagnostika, kuri apsunkinama dėl nespecifinės klinikinės išraiškos, radiologinio vaizdinimo iššūkių ankstyvosiose stadijose bei pažangių vaizdinimo metodų prieinamumo trūkumo. Nors širdies sarkoidozė sudaro tik nedidelę visų sarkoidozės atvejų dalį, ji išsiskiria iš kitų dėl tiesioginio pavojaus gyvybinėms funkcijoms ir padidėjusio mirtingumo rodiklio. Granulominiai pažeidimai gali apimti bet kurią širdies struktūrą, sąlygodami tiek besimptomę eigą, tiek kliniškai pasireiškiantį pažeidimą, randėjimą ir disfunkciją. Klinikinė ligos išraiška varijuoja nuo aritmijų iki progresuojančio širdies nepakankamumo ar staigios kardialinės mirties. Širdies sarkoidozės diagnostika grindžiama multimodaliniais vaizdinimo metodais, tačiau reikšmingiausias vaidmuo tenka branduolinei medicinai, ypač ^{18}F -fluorodeoksiglukozės pozitronų emisijos tomografijai. Šis tyrimas leidžia identifikuoti ankstyvus uždegiminius pakitimus, įvertinti ekstrakardinę ligos išplitimą bei objektyviai stebėti taikomo gydymo efektyvumą, taip mažinant negrįžtamų morfologinių pokyčių riziką. Darbe pristatomas širdies sarkoidozės klinikinis atvejis iliustruoja multimodalinio vaizdinimo metodų pritaikymą širdies sarkoidozės diagnostikoje, pabrėžia branduolinės medicinos svarbą vertinant gydymo efektyvumą bei atskleidžia pažengusios ligos eigos ir išeičių ypatumus. Darbo tikslas - atlikti išsamią literatūros apžvalgą pasirinkta tema, įvertinti esamus tyrimus bei teorinius modelius ir išnagrinėti klinikinio atvejo duomenis, siekiant atskleisti ligos kompleksiskumą ir su ja susijusius probleminius aspektus.

Raktažodžiai: Širdies sarkoidozė; Branduolinė medicina; Pozitronų emisijos tomografija; Vieno fono emisijos kompiuterinė tomografija.

SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystemic inflammatory disease of unknown etiology, characterized by the formation of non-caseating granulomas in various organs. One of the rarer yet clinically significant manifestations of this pathology is cardiac sarcoidosis, which presents diagnostic challenges due to its nonspecific clinical presentation, difficulties in early-stage radiological imaging, and limited accessibility to advanced imaging modalities. Although cardiac involvement accounts for a minority of sarcoidosis cases, it is associated with a higher risk to vital functions and elevated mortality rates. Granulomatous infiltration may affect any cardiac structure, resulting in asymptomatic progression

or clinically manifest damage, fibrosis, and functional impairment. The clinical spectrum ranges from arrhythmias to progressive heart failure and, in severe cases, sudden cardiac death. The diagnostic approach to cardiac sarcoidosis is multimodal, with nuclear medicine, particularly ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography, playing a pivotal role. This imaging modality enables early detection of inflammatory activity, assessment of extracardiac involvement and objective monitoring of therapeutic efficacy, thereby contributing to the prevention of irreversible structural changes. The presented clinical case of cardiac sarcoidosis illustrates the application of multimodal imaging methods in the diagnosis of cardiac sarcoidosis, emphasizes the importance of nuclear medicine in assessing treatment efficacy and reveals the characteristics of advanced disease progression and outcomes. The objective of this thesis is to provide a comprehensive review of the existing literature on cardiac sarcoidosis, evaluate current research findings and theoretical models, and present clinical case data to highlight the complexity of cardiac sarcoidosis and associated principal diagnostic and clinical management challenges.

Keywords: Cardiac sarcoidosis; Nuclear medicine; Positron emission tomography; Single-photon emission computed tomography.

1. ĮVADAS

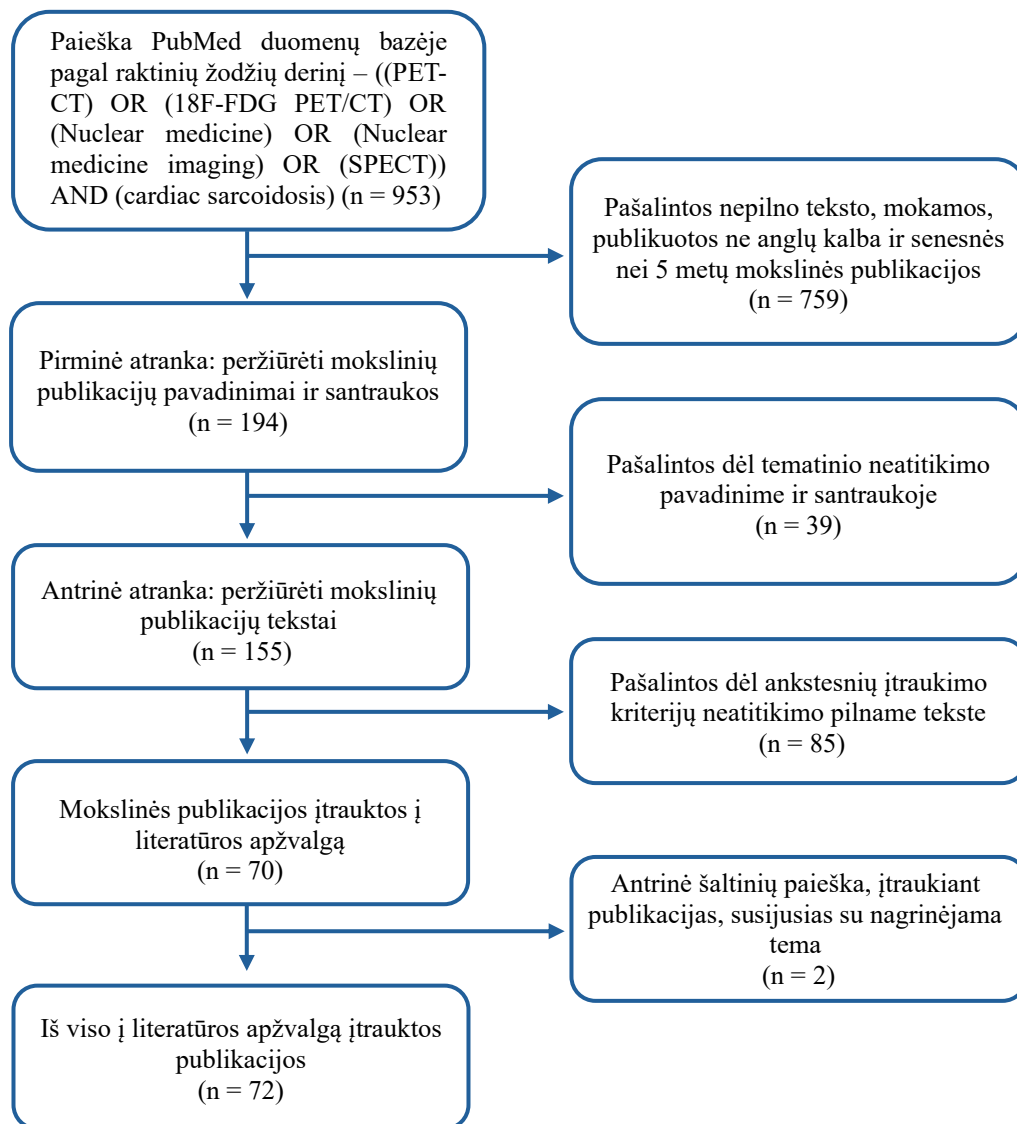
Sarkoidozė – tai multisisteminė uždegiminė nežinomos etiologijos liga, pasireiškianti nekazeozinėmis granulomomis bet kuriuose kūno organuose (1,2). Dažniausiai sarkoidozė nustatoma plaučiuose (> 90 proc., kartu su tarpuplaučio limfmazgių pažeidimu), kepenyse (50-80 proc.), akyse (11-83 proc.), odoje (25 proc.), taip pat periferiniuose limfmazgiuose ir blužnyje, o širdies pažeidimai pasitaiko rečiau (3–5). Sarkoidozė dažnu atveju pasireiškia 25-60 metų amžiaus pacientams, liga paveikia abi lytis, tačiau moterims ši liga pasireiškia šiek tiek dažniau (6,7). Ligos pradžia paprastai pasižymi bifaziniu pasiskirstymu, kuomet pirmasis pikas pasireiškia trečiajame, o antrasis – šeštajame gyvenimo dešimtmetyje (8). Sarkoidozės dažnis ir paplitimas skiriasi priklausomai nuo geografinės vietovės, lyties, etninės kilmės ir amžiaus (8). Vidutinis sarkoidozės paplitimas siekia nuo 4,7 iki 64 atvejų 100 000 gyventojų (8).

Širdies sarkoidozė yra reta patologijos forma, kurios diagnostika neretai apsunkinama dėl specifinių simptomų trūkumo, ankstyvųjų stadijų radiologinio vaizdinimo iššūkių bei galimų apribojimų, susijusių su pažangių vaizdinimo metodų prieinamumu, kurie leistų efektyviai diferencijuoti uždegiminius audinius (9,10). 5 proc. pacientų, sergančių sarkoidoze, yra nustatomas miokardo pažeidimas, nepaisant to, galima daryti prielaidą, kad subklinikinės širdies sarkoidozės atvejų skaičius yra daug didesnis, kai kuriais vertinimais – 20-25 proc. (9,11,12). Širdies sarkoidozė išlieka nepakankamai diagnozuojama, o laikotarpis nuo pirmųjų simptomų atsiradimo iki galutinės diagnozės nustatymo dažnai reikšmingai prailgsta, kas sudaro kliūtis pradėti savalaikį ir efektyvų gydymą (4). Šiame darbe pristatomas klinikinis atvejis iliustruoja kompleksinį požiūrį į širdies sarkoidozės diagnostiką, remiantis multimodalinių vaizdinimo metodų taikymu. Darbo tikslas – atlikti išsamią literatūros apžvalgą pasirinkta tema, sistemingai įvertinti esamus tyrimus bei teorinius modelius ir išnagrinėti klinikinio atvejo duomenis, siekiant atskleisti ligos kompleksiskumą ir su ja susijusius probleminius aspektus.

2. DARBO METODIKA

Literatūros šaltinių paieška atlikta pasitelkiant PubMed duomenų bazę, naudojant raktažodžius ((PET-CT) OR (18F-FDG PET/CT) OR (Nuclear medicine) OR (Nuclear medicine imaging) OR (SPECT)) AND (cardiac sarcoidosis). Išsami publikacijų atranka įvykdyta 2025 m. sausio 12 d. Pirminėje paieškoje identifikuotos 953 publikacijos. Pritaikius penkerių metų laikotarpio filtrą, pašalintos 545 publikacijos. Taip pat, taikant nemokamai prieinamo viso teksto kriterijų, atmesta dar 211 publikacijų. Siekiant įtraukti tik anglų kalba publikuotus šaltinius, papildomai pašalintos 3 publikacijos. Atlikus rankinę atranką, dėl tematinio neatitikimo eliminuotos 39 publikacijos. Po

rankinės atrankos, 85 publikacijos atmetos dėl įtraukimo kriterijų neatitikimo pilname tekste, įtraukta 70 publikacijų. Antrinei šaltinių paieškai buvo pasitelkta PubMed duomenų bazė, papildomai įtraukiant 2 aktualias publikacijas. Į literatūros apžvalgą po galutinės atrankos buvo įtraukta 72 publikacijos.



1 paveiklas. Mokslinių publikacijų atranka.

Nuasmenintų pacientės sveikatos duomenų rinkimas buvo atliktas gavus rašytinį informuotą pacientės sutikimą bei Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimą (Nr. 23SR-1479), suteikiantį teisę naudoti pacientės nuasmenintus duomenis moksliniams tikslams.

3. ATVEJO APRAŠYMAS

2015 m. balandžio 17 d. 34 metų moteris kreipėsi į Vilniaus universiteto Santaros klinikų priėmimo skyrių dėl kelias valandas trunkančio neritmiško širdies plakimo epizodo. Pacientė buvo

iškvietusi greitąją medicinos pagalbą, jai skirtas amiodaronas, tačiau gydomasis poveikis nebuvo stebėtas. Pirmieji širdies ritmo sutrikimo epizodai pasireiškė prieš dvi dienas, po kurių pacientė kreipėsi į šeimos gydytoją, tuomet ritmas buvo atstatytas klajoklio nervo stimuliacija. Be ritmo sutrikimo, pacientė taip pat skundėsi bendru silpnumu, dusuliu esant didesniai fiziniam krūviui. Pacientės anamnezėje lėtinės ligos nenustatytos. Prieš ketverius metus pacientė sirgo Epšteino-Baro viruso sukelta infekcija bei jersinioze. Pacientė nerūko, padidėjusio jautrumo vaistams nenurodė. Dirba socialine pedagoge mokykloje. Objektivaus ištyrimo metu pacientė buvo sąmoninga, nustatyta tachikardija (ŠSD – 152 k./min.), kitų objektyvių patologinių pakitimų nenustatyta. Bendro kraujo tyrimo ir elektrolitų rodikliai buvo normos ribose. Priėmimo skyriuje pacientė konsultuota gydytojo kardiologo, atliktoje elektrokardiogramoje stebėti supraventrikulinės tachikardijos požymiai. Medikamentinis gydymas neskirtas, kadangi ritmas atsistatė spontaniškai.

2015 m. balandžio 21 d. pacientei atlikus širdies ultragarsinį tyrimą, nustatyta sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (34 proc.) ir kairiojo skilvelio dilatacija. Tyrimo metu stebėtas I° mitralinio vožtuvo nesandarumas bei sumažėjusi inotropinė funkcija kartu su susilpnėjusia šoninės ir apatinės kairiojo skilvelio sienelių kontrakcija. Tos pačios dienos atliktame kraujo tyrime smegenų natriuretinio peptido (BNP) koncentracija siekė 165,7 ng/l. Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos ir krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimų metu nustatyta išreikšta kairiojo skilvelio trabekuliarizacija, simetriška tarpuplaučio bei plaučių šaknų limfadenopatija, taip pat pavieniai židiniai abiejuose plaučiuose.

Siekiant patikslinti diagnozę, atlikta širdies magnetinio rezonanso tomografija (MRT), kurios metu stebėti segmentiniai kontrakcijos sutrikimai, perfuzijos defektai šoninėje sienelėje midventrikuliariai ir viršūnėje. Aprašytas vėlyvas gadolinio kaupimas:

- Bazaliai (subendokardinis randas tarpkilvelinės pertvaros vidurinėje dalyje)
- Midventrikuliariai stebėtas transmuralus, netolygus miokardo kaupimas apatiniame - šoniniame segmente ir subendokardiškai-subepikardiškai priekiniame-šoniniame segmente. Stebėti fibroziniai pakitimai mitralinio vožtuvo papiliariniuose raumenyse.
- Viršūnėje transmuralus kaupimas šoninėje sienelėje ir viršūniniame segmente.

2015 m. gegužės 20 d. konsiliumo metu nuspręsta atlikti viso kūno kompiuterinę tomografiją, siekiant įvertinti židininį ligos išplitimą ir limfadenopatijos apimtį. Atlikus krūtinės ląstos, pilvo ir dubens KT, naujų patologinių pakitimų, lyginant su ankstesniu tyrimu, nenustatyta. 2015 m. gegužės 26 d. planinės hospitalizacijos metu pacientei atlikta transbronchinė plaučių audinio bei padidėjusių tarpuplaučio R4, L4 ir 7 regionų limfmazgių biopsijos. Histologinio tyrimo metu nustatytas lėtinis nekrotizuojantis granulominis limfadenitas ir pneumonitas. Po gautų tyrimų rezultatų surengtame konsiliume patvirtinta plaučių sarkoidozės diagnozė, kuri, esant gerai plaučių funkcijai, nereikalavo imunosupresinio gydymo. Visgi, dėl sarkoidozinės kilmės širdies pažeidimo kilo abejonių. Po

konsultacijos su tarptautiniais specialistais nutarta, kad širdies MRT vaizdas atitinka širdies sarkoidozei būdingus pakitimus. Hospitalizacijos metu pacientei nustatyta diagnozė – širdies ir plaučių sarkoidozė, supraventrikulinės tachikardijos paroksizmai, kairiojo skilvelio disfunkcija, širdies nepakankamumas C stadija, NYHA II funkcinė klasė. Taip pat, hospitalizacijos metu paaiškėjo, kad pacientė turi teigiamą šeiminę anamnezę – jos tėvas sirgo sarkoidoze, pasireiškusia panašia simptomatika, jam buvo atliktas kaklo granulominių limfmazgių šalinimas ir taikytas gydymas kortikosteroidais. 2015 m. liepos 2 d. hospitalizacijos metu pacientei implantuotas kardioverteris-defibriliatorius ir pradėtas gydymas prednizolonu (60 mg/d.) dėl širdies pažeidimo.

2015 m. rugpjūčio 20 d. pacientei atliktas pirmasis ^{18}F -fluorodeoksigliukozės pozitronų emisijos tomografijos / kompiuterinės tomografijos (^{18}F -FDG PET/KT) tyrimas, priešprocedūrinė heparinizacija netaikyta. Tyrimo metu nustatyti metaboliškai aktyvūs pataloginiai / granulominiai pakitimai tarpuplaučio limfmazgiuose (didžiausia SUV_{max} vertė – 6,18) bei heterogeninis, nevienodo intensyvumo ^{18}F -FDG telkimasis kairiojo skilvelio sienoje (SUV_{max} 6,04), pakitimai labiausiai išreikšti apatinėje ir šoninėje sienelėse (2 pav.). Šie tyrimo duomenys patvirtina sisteminės aktyvios sarkoidozės diagnozę su širdies pažeidimu.

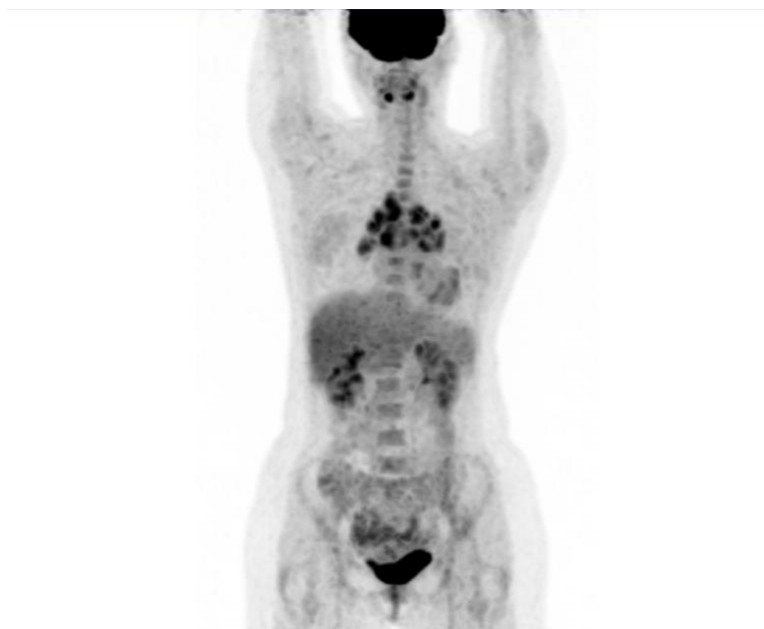


2 paveiklas. 2015 m. rugpjūčio 20 d. ^{18}F -FDG PET/KT MIP (*ang. Maximum Intensity Projection*) tyrimo vaizdai, atspindintys ^{18}F -FDG kaupimą tarpuplaučio limfmazgiuose bei širdies kairiajame skilvelyje.

Iki 2015 m. gruodžio mėnesio pacientė, laikydamosi gydytojų rekomendacijų, pagal nustatytą schemą palaipsniui sumažino prednizolono dozę iki 10 mg/d. Po konsultacijos gruodžio mėnesį

nuspręsta tęsti gydymą prednizolonu 10 mg/d. dar tris mėnesius, kol bus atliktas kontrolinis ^{18}F -FDG PET/KT tyrimas.

2016 m. kovo 2 d. atliktas kontrolinis ^{18}F -FDG PET/KT tyrimas su priešprocedūrine heparinizacija (3800 VV). Iki tyrimo pacientė laikėsi mažai angliavandenių, daug riebalų turinčios dietos, tačiau optimalus miokardo metabolizmo slopinimas nebuvo pasiektas. Kadangi pirminio ^{18}F -FDG PET/KT tyrimo metu heparinas nebuvo skirtas, vaizdų palyginimo galimybės buvo ribotos. Vis dėlto, tyrimo rezultatai rodė mišrų metabolinį atsaką į gydymą, o širdies pakitimų dinamika buvo teigiama (3 pav.). Nors pažeidimo apimtis išliko nepakitusi, miokarde stebėtas mažesnio aktyvumo ^{18}F -FDG kaupimasis (SUV_{max} 3,5, palyginti su pirminio tyrimo metu nustatytu SUV_{max} 6,04). Taip pat, įvertinti ir ekstrakardiniai radiniai – nustatyti keli padidėję ir padidėjusio metabolinio aktyvumo tarpuplaučio limfmazgiai.

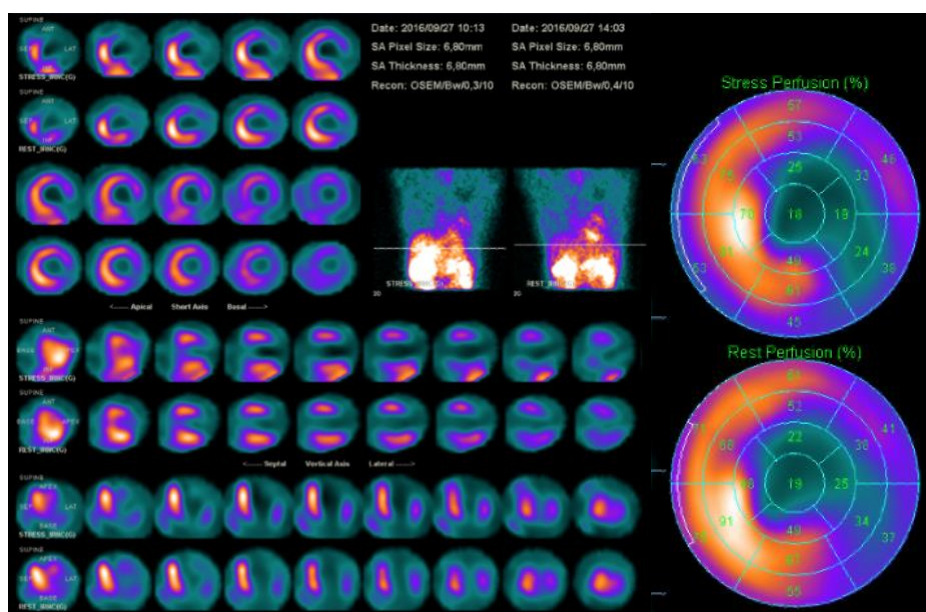


3 paveikslas. 2016 m. kovo 2 d. kontrolinio ^{18}F -FDG PET/KT MIP (*ang. Maximum Intensity Projection*) tyrimo vaizduose stebimas mišrus metabolinis atsakas, su teigiama širdies pakitimų dinamika: sumažėjęs ^{18}F -FDG kaupimasis miokarde, nepakitusi pažeidimo apimtis.

Nepaisant teigiamos dinamikos, nustatytos ^{18}F -FDG PET/KT tyrime, pacientė dažnai kreipdavosi į skubios pagalbos skyrių dėl besikartojančių širdies plakimo epizodų, po kurių sekdamo kardioverterio-defibriliatoriaus iškrova, o registruotas širdies susitraukimų dažnis siekdavo 234 k./min. 2016 m. gegužės 5 d. pacientei taikytas Holterio monitoravimas, kurio metu fiksuotos 1053 skilvelinės ekstrasistolės, 10 skilvelinių ekstrasistolių kupletų, 23 supraventrikulinės ekstrasistolės, 2 supraventrikulinių ekstrasistolių kupletai ir 1 tripletas, plačių QRS kompleksų tachiaritmija. Maksimalus širdies susitraukimų dažnis pasiekė 131 k./min. 2016 m. birželio 8 d. pacientė buvo hospitalizuota dėl pasikartojančių supraventrikulinės tachikardijos epizodų, pacientei buvo

indikuotas perstemplinis tyrimas ir galimas perkateterinis gydymas. Pacientei buvo tęsiamas gydymas prednizolonu 10 mg/d. 2016 m. rugpjūčio 22 d. pakartotinės hospitalizacijos metu pacientei atliktas intrakardinis elektrofiziologinis ištyrimas, kurio metu nustatyta tipinė atrioventrikulinio mazgo paroksizminė tachikardija. Esant indikacijoms, atlikta lėto tako radiodažnuminė intrakardinė abliacija, gydymo efektas teigiamas, po abliacijos tachikardija nesukelta.

2016 m. rugsėjo 19 d. pacientei atlikta kontrolinė širdies MRT, tačiau dėl gausių artefaktų, sukeltų implantuojamo kardioverterio - defibriliatoriaus, vaizdai negalėjo būti įvertinti. 2016 m. rugsėjo 28 d. pacientei atlikta miokardo perfuzijos scintigrafija, naudojant ^{99m}Tc -MIBI ir farmakologinį krūvį su adenozinu. Tyrimo vaizduose matomi gilūs, išplitę, negrižtami miokardo perfuzijos sutrikimai viršūnėje, priekinėje, šoninėje ir apatinėje sienelėse, atspindintys randinius pakitimus (4 pav.). Atkreipiant dėmesį į pacientės būklę, 2016 m. spalio 12 d. konsultacijos metu pacientė nurodė pagerėjusią savijautą, ritmo sutrikimai nepasikartojo 4 mėnesius. Konsiliumo metu buvo nuspręsta sumažinti prednizolono dozę iki 7,5 mg/d. bei tęsti širdies nepakankamumo gydymą.

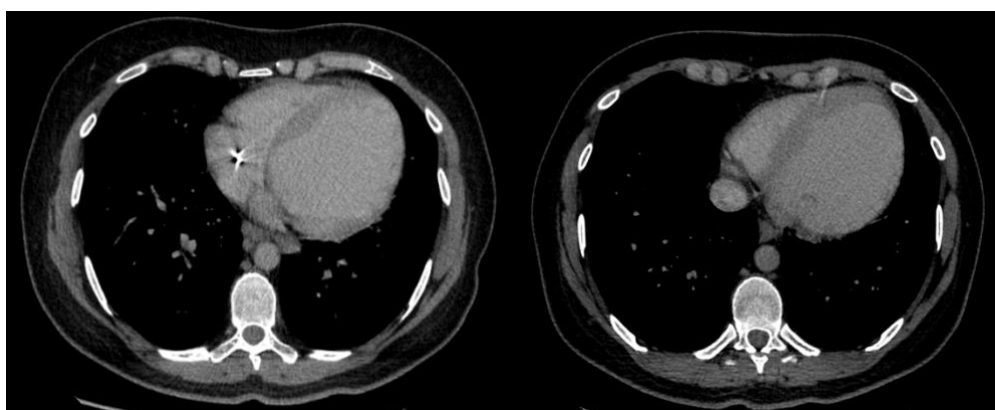


4 Paveikslas. 2016 m. rugsėjo 28 d. miokardo perfuzijos su ^{99m}Tc -MIBI SPECT trumposios, ilgosios ašių ir Polar Map rekonstrukcijos. Tyrimo vaizduose matomi išplitę miokardo randiniai pakitimai kairiojo skilvelio viršūnėje, priekinėje, šoninėje ir apatinėje sienelėse.

2017 m. lapkričio 28 d. pacientei atliktas pakartotinis Holterio monitoravimas, kurio metu užfiksuotos 4549 skilvelinės ekstrasistolės, 392 skilveliniai kupletai, 7 tripletai ir 3 skilvelinės tachikardijos epizodai (4 kompleksų, širdies susitraukimų dažnis – 137 k/min.). Širdies susitraukimų dažnis svyravo nuo 57 iki 127 k/min., o paros vidurkis buvo 75 k/min. 2017 m. gruodžio mėnesį vykusios planinės konsultacijos metu buvo nuspręsta nutraukti prednizolono vartojimą. 2018 m.

liepos 10 d. pacientė atvykusi kontrolinei planinei konsultacijai naujų skundų neišsakė, jos savijauta buvo patenkinama.

Po ilgesnės pertraukos, 2020 m. rugsėjo 25 d., pacientė kreipėsi į skubios pagalbos skyrių kardiologo konsultacijai dėl tris dienas trunkančios prastos savijautos ir juntamo ritmo sutrikimo, tačiau be implantuojamo kardioverterio - defibriliatoriaus iškrovų. Pacientė buvo hospitalizuota dėl skilvelinės tachikardijos, atsiradusios ūmaus faringito fone. Stacionare stebėti trumpi plačių QRS kompleksų tachikardijos epizodai ir dažnos skilvelinės ekstrasistolės. Pacientei buvo skirta amiodarono infuzija. 2020 m. spalio 2 d. atliktoje krūtinės ląstos KT su intraveniniu kontrastavimu, lyginant su 2015 metų tyrimu, naujų židinių nebuvo nustatyta, tačiau išryškėjo kairiojo skilvelio dilatacija ir stebimi apatinės bei šoninės kairiojo skilvelio sienelės išplonėjimai (5 pav.).



5 paveikslas. Kompiuterinės tomografijos vaizduose matoma kairiojo skilvelio dilatacija ir kairiojo skilvelio sienelės išplonėjimai.

2020 m. spalio 1 d. atliktame širdies ultragarsiniame tyrime, lyginant su 2018 metų rezultatais, buvo pastebėta neigiama dinamika – progresuojanti kairiojo skilvelio dilatacija ir disfunkcija, o kairiojo skilvelio išstūmio frakcija siekė apie 30 procentų. Pagerėjus pacientės būklei stacionare, ji išleista į namus, skiriant gydymą metoprololiu, spironolaktonu ir amiodaronu.

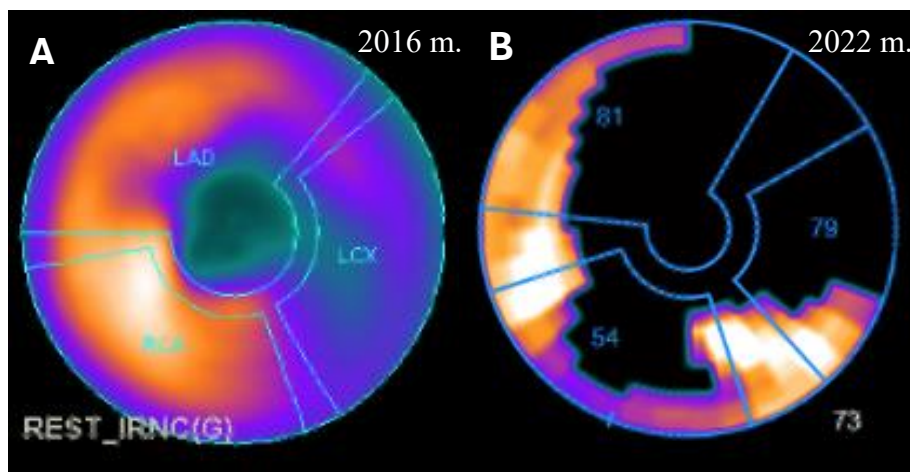
2021 m. liepos 27 d. pacientė buvo hospitalizuota į širdies chirurgijos skyrių indikacijų širdies transplantacijai įvertinimui. Dėl patenkinamos pacientės klinikinės būklės, savarankiško apsitarnavimo, nutarta pacientės neįtraukti į recipientų sąrašą, tačiau aktyviai stebėti.

2022 m. vasario 22 d. pacientei atliktas kontrolinis ^{18}F -FDG PET/KT tyrimas, kurio pasiruošimui pacientė laikėsi 18 valandų badavimo režimo. Taip pat, buvo taikyta premedikacija heparinu (4100 VV i/v). Tyrimo vaizdai buvo tinkami vertinimui. Dinamikoje miokarde metaboliškai aktyvių granulominių pakitimų nestebėta, tačiau tarpuplaučio limfmazgiai išliko metaboliškai aktyvūs, su minimaliu aktyvumo pokyčiu (6 pav.). Sekančią dieną atliktoje miokardo perfuzijos scintigrafijoje, naudojant $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, matyti plačiai išplitę gilūs randiniai pakitimai kairiojo skilvelio

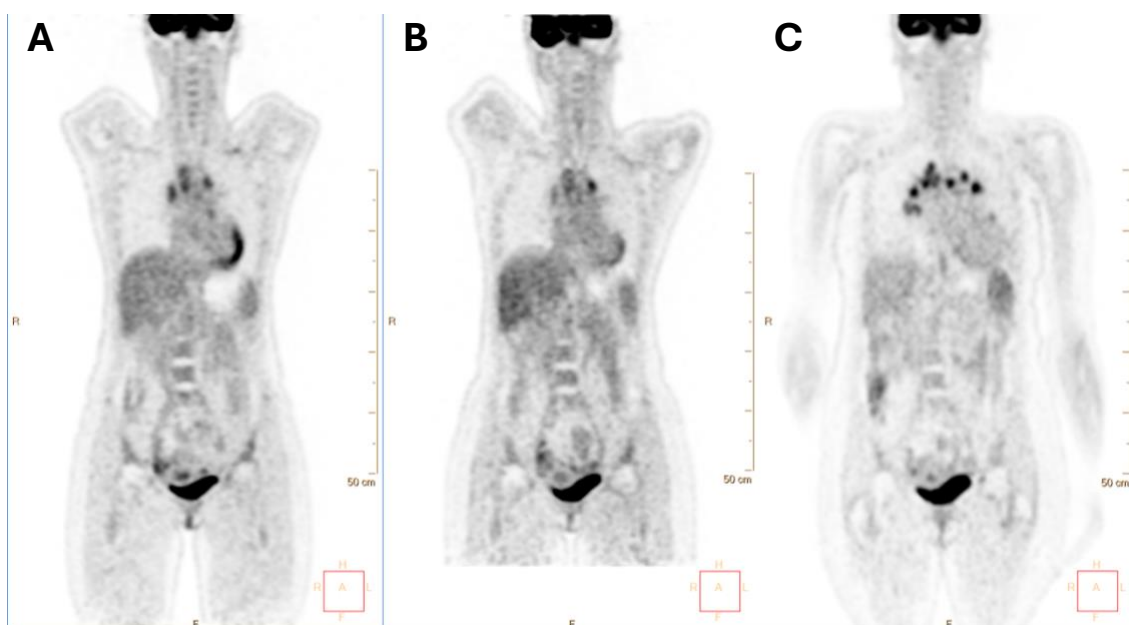
viršūnėje, priekinėje, šoninėje, apatinėje ir dalyje pertvarinės sienelių. Lyginant su ankstesniais tyrimais, rando apimtis padidėjo.



6 paveikslas. 2022 m. vasario 22 d. kontrolinio ^{18}F -FDG PET/KT MIP (*ang. Maximum Intensity Projection*) tyrimo vaizduose dinamikoje miokarde metaboliškai aktyvių granulominių pakitimų nenustatyta, o tarpuplaučio limfmazgiai išliko aktyvūs, fiksuotas minimalus aktyvumo pokytis.



7 Paveikslas. Miokardo perfuzijos su $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT (A) 2016 m. ir (B) 2022 m. tyrimų dinamika, Polar Maps rekonstrukcijos. Didėjančios apimties kairiojo skilvelio randiniai pažeidimai.



8 paveikslas. ^{18}F -FDG PET/CT MIP (ang. *Maximum Intensity Projection*) (A) 2015 metų rugpjūčio mėn., (B) 2016 metų kovo mėn. ir (C) 2022 metų vasario mėn. tyrimo vaizdų dinamikos palyginimas koronarinėje plokštumoje.



9 paveikslas. ^{18}F -FDG PET/CT MIP (ang. *Maximum Intensity Projection*) (A) 2015 metų rugpjūčio mėn., (B) 2016 metų kovo mėn. ir (C) 2022 metų vasario mėn. tyrimo vaizdų dinamikos palyginimas ašiniame pjūvyje.

2023 m. gegužės 16 d. pacientė atvyko planinei kardiologo konsultacijai. Pacientės būklė buvo patenkinama, tačiau svyruojanti, pastebėtas padidėjęs dusulys. Širdies echokardiografijoje nustatyta, kad išplonėjusi kairiojo skilvelio miokardo sritis apima kairiojo skilvelio užpakalinę sienelę, vidurinius apatines ir šonines sienelės segmentus, taip pat stebėta akinetiška ir užapvalinta kairiojo skilvelio viršūnė. Nustatyta reikšminga kairiojo skilvelio ertmės dilatacija, kairiojo skilvelio išstūmio frakcija siekė 17 procentų. Taip pat, pastebėta nedidelio laipsnio dešiniojo skilvelio ertmės dilatacija, I° kairiojo prieširdžio dilatacija, I-II° mitralinio vožtuvo ir triburio vožtuvo nesandarumai. Tyrimo metu stebėta reikšminga plautinė hipertenzija ir padidėjęs plaučių kraujagyslių rezistentiškumas.

2023 m. gegužės 30 d. pacientė buvo pakartotinai hospitalizuota širdies transplantacijos poreikiui įvertinti. Atsižvelgiant į tai, kad nebuvo absoliučių indikacijų įtraukimui į recipientų sąrašą bei pacientės pripažinimą dėl nesilaikymo nustatyto vaistų vartojimo režimo, buvo nuspręsta šiuo etapu neįtraukti jos į recipientų sąrašą.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

4.1. ŠIRDIES SARKOIDOZĖS KLINIKINIAI ASPEKTAI

Nors širdies sarkoidozė yra laikoma reta ligos forma, šioji išsiskiria iš kitų sarkoidozės formų dėl išimtinai tiesioginio pavojaus gyvybinėms funkcijoms bei aukšto mirtingumo rodiklio, kuris po diagnozės nustatymo siekia apie 25 proc. (9,13). Japonijoje atliktas tyrimas, nagrinėjęs 320 sarkoidoze sergančių pacientų autopsijos atvejų, atskleidė, kad 46,9 proc. pacientams nustatytas granulominis širdies pažeidimas sergant sarkoidoze, tačiau tik 26,7 proc. pacientų prieš mirtį buvo nustatyta klinikinė diagnozė (13). Remiantis kita atlikta autopsijų serija, kurioje atrinktiems pacientams buvo patvirtinta sisteminė sarkoidozė, atskleidė, kad maždaug 27 proc. pacientų iš Jungtinių Amerikos Valstijų ir 80 proc. pacientų iš Japonijos buvo nustatytas širdies sarkoidozinis pažeidimas (11).

Širdies sarkoidozė skirstoma į 2 tipus (14):

1. Izoliuota širdies sarkoidozė – 23-54 proc. visų širdies sarkoidozės atvejų (15);
2. Sisteminė sarkoidozė su širdies pažeidimu.

Granulomos gali formuotis bet kurioje širdies struktūroje, sukeldamos asimptomų arba kliniškai pasireiškiantį pažeidimą, randėjimą ir disfunkciją (1). Širdies pažeidimas 25 proc. sarkoidozės atvejų vystosi asimptomiškai, o tik 5-10 proc. pacientų liga pasireiškia klinikiniais simptomais (13). Taip pat, širdies sarkoidozinis pažeidimas neretai būna pirmasis sarkoidozės požymis (16). Svarbu pažymėti, jog besimptomis ligos periodas gali trukti visą gyvenimą, sukeldamas miokardo pažeidimą, miokardo laidumo sutrikimus ir kt. (14). Simptominė širdies sarkoidozė tipingai gali pasireikšti dispnėja (50-70 proc.), palpitacijomis (40-60 proc.), nuovargiu (30-45 proc.), krūtinės skausmu (20-30 proc.), presinkope (15-30 proc.), sinkope (15-20 proc.), atrioventrikuline (AV) blokada (I-III laipsnio) (26-67 proc.), Hiso pluošto kojytės blokada (12-61 proc., dažniau dešinėsios nei kairiosios), skilveline aritmija, skilveline tachikardija (42 proc.), naujai pasireiškusi širdies nepakankamumu (30 proc.), kardiomiopatija, rečiau - prieširdžių aritmijomis, vožtuvų pažeidimu, papiliarinių raumenų disfunkcija, konstriktiniu perikarditu, skysčiu perikardo ertmėje (1,3,7,11,12,16-19). Iki 50 proc. atvejų AV blokada ir gyvybei pavojingos skilvelinės aritmijos gali pasireikšti kaip pirmieji klinikiniai ligos simptomai (10). Maždaug 30 proc. pacientų, jaunesnių nei

60 metų, kuriems pasireiškia kitomis patologijomis nepaaiškinama aukšto laipsnio atrioventrikulinė blokada (antrojo laipsnio Mobitz II tipo arba trečiojo laipsnio) ar skilvelinė tachikardija, yra diagnozuojama širdies sarkoidozė, todėl tokiais atvejais būtina atidžiai įvertinti šios ligos tikimybę (7). Dėl dažnai pasitaikančio daugiažidininio uždegimo miokarde, vienu metu gali būti nustatomos kelios skilvelinės aritmijos (10). Remiantis Kolorado universiteto atlikta retrospektyvine analize, skilvelinės tachikardijos audra (daugiau nei 3 epizodai per 24 valandas) pasireiškė 14 proc. širdies sarkoidoze sergančių pacientų (20). Supraventrikulinės tachiaritmijos, įskaitant prieširdžių virpėjimą, pradinėse ligos stadijose stebimos retai, tačiau gali pasireikšti tolimesnėje ligos eigoje (10). Širdies nepakankamumo požymiai dažniausiai atspindi kairiojo skilvelio infiltraciją ir sistolinę disfunkciją, tačiau taip pat gali būti susiję su diastoline disfunkcija ir/arba restrikciniu pažeidimu (10). Velikanova et al. nustatė, kad 14 proc. pacientų, kuriems buvo diagnozuota kliniškai pasireiškianti širdies sarkoidozė, per 15 metų nuo nustatymo pradžios liga progresavo į galutinės stadijos širdies nepakankamumą, nepaisant taikyto standartinio gydymo (21). Retesniais atvejais širdies sarkoidozė gali infiltruoti arba siaurinti koronarinę makro ar mikrocirkuliaciją, sukeldama krūtinės angina, miokardo infarktą su ne obstrukcinėmis vainikinėmis arterijomis (*ang. Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA)*) arba okliuzinį miokardo infarktą (10).

Retais, tačiau ypač pavojingais atvejais, širdies sarkoidozė gali sukelti staigią kardialinę mirtį (1). Tokių atvejų rizika siekia 10 proc. per 5 metus tiek kliniškai pasireiškusiai, tiek subklinikinei širdies sarkoidozės formoms (1). Pacientams, sergantiems širdies sarkoidoze, kardialinė mirtis dažniausiai įvyksta dėl progresuojančios širdies disfunkcijos, gyvybei pavojingų skilvelinių aritmijų ar aukšto laipsnio AV blokadų (19,22).

Elektrokardiogramos pokyčiai nėra specifiški ar jautrūs širdies sarkoidozei diagnozuoti ir gali pasireikšti laidumo sutrikimais (Hiso pluošto kojųčių blokada, AV blokada, fascikuline blokada), prieširdžių ir/arba skilvelių aritmijomis, ST/T bangų pokyčiais, pataloginėmis Q bangomis, imituojančiomis infarktą (pseudoinfarktas), QTc dispersija, fragmentuotais, prailgintais QRS kompleksais arba priešlaikiniais skilveliniais kompleksais (9,10,23). Transtorakalinės echokardiografijos duomenys širdies sarkoidozės atveju gali būti heterogeniški (9). Echokardiografiniai pokyčiai, būdingi širdies sarkoidozei, yra bazinis tarpkilvelinės pertvaros suplonėjimas, padidėjęs miokardo sienelių storis, sistolinė ir diastolinė disfunkcija, sienelių judesių sutrikimai, kurie nesutampa su specifiniu koronariniu pasiskirstymu, skystis perikardo ertmėje bei skilvelių aneurizmos (9,23). Kairiojo skilvelio miokardo išilginės deformacijos sutrikimas gali reikšti miokardo infiltraciją, tačiau šis radinys nėra specifiškas širdies sarkoidozei (9). Transtorakalinė echokardiografija pasižymi 25-69 proc. jautrumu ir 29-95 proc. specifiskumu širdies sarkoidozei nustatyti (19).

Atsižvelgiant į širdies sarkoidozės formų prognostinius skirtumus, izoliuota širdies sarkoidozė, lyginant su sistetine forma su širdies pažeidimu, yra susijusi su prastesne prognoze, įskaitant didesnę mirčių, hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo ir gyvybei pavojingų skilvelinių aritmijų dažnį (10,24–26). Manoma, kad prastesnė prognozė gali būti susijusi su vėlyvu diagnozės nustatymu, kuri lemia ekstrakardinių sarkoidozės simptomų trūkumas, taip pat galimai skirtinga izoliuotos širdies sarkoidozės patofiziologija (25). Remiantis Masunaga et al. publikuotais duomenimis, nors pacientų, sergančių izoliuota širdies sarkoidoze, grupėje buvo stebimas mažesnis pažeidimo išplitimas ir metabolinis aktyvumas nei sistetine širdies sarkoidoze sergančių pacientų grupėje, pirmoje grupėje imunosupresinė terapija pasižymėjo nepakankamu poveikiu ligos aktyvumui (25).

Specifinio širdies sarkoidozės gydymo šiai dienai nėra, kadangi ligos patogenezė išlieka nepakankamai ištirta (10). Pacientų išgyvenamumo rodikliai po gydymo kortikosteroidais siekia 91,5 proc. po 5 metų, 84,1 proc. po 10 metų ir 78,1 proc. po 15 metų (13). Taip pat, svarbu prisiminti, jog kortikosteroidų vartojimas siejamas su įvairiais šalutiniais poveikiais, įskaitant hipertenziją, cukrinį diabetą, svorio prieaugį, osteoporozę ir padidėjusią infekcijų riziką (27). Remiantis įvairių tyrimų duomenimis, širdies sarkoidozė pasižymi dideliu recidyvų dažniu po imunosupresinio gydymo nutraukimo (28–30). Patterson et al. tyrimas parodė, jog širdies sarkoidozė linkusi atsinaujinti tose pačiose lokalizacijose, kuriose anksčiau stebėtos aktyvios sarkoidozės granulomos (30). Pasikartojančios ligos aktyvumo anatomsinis pastovumas leidžia manyti, kad ligą provokuojantis antigenas nėra visiškai eliminuojamas bei išlieka organizme (30).

4.1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Širdies sarkoidozės epidemiologija nėra tiksliai žinoma dėl dažnų subklinikinių ligos atvejų, įvairių rasinių ir geografinių skirtumų bei per metus besikeičiančių diagnostinių kriterijų, skirtingų jų taikymo įvairiose šalyse ir institucijose (1). Pöyhönen et al. atliktas tyrimas atskleidė, jog Suomijoje naujai nustatytų simptominių širdies sarkoidozės atvejų penkerių metų rodikliai rodo eksponentinį augimą, prasidėjusį nuo 1980-ųjų pabaigos (1).

Didžiausi sergamumo sarkoidoze rodikliai yra nustatomi Šiaurės Europos (11-24 atvejai 100 000 tūkst. gyv.), Afrikos Amerikos kilmės asmenų (17-71 atvejai 100 000 tūkst. gyv.) ir Kanados gyventojų tarpe (5,8,27). Tuo tarpu mažiausias sergamumo rodiklis fiksuojamas Rytų Azijos šalyse, tokiose kaip Pietų Korėja (0,5–1,3 atvejų 100 000 gyventojų) (8,18). Remiantis Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinės sveikatos priežiūros duomenų bazės analize 2010–2013 m. laikotarpiu, didesnis ligotumas stebimas tarp juodaodžių amerikiečių (141,4 atvejų 100 000 gyventojų) lyginant su baltaodžiais (49,8 atvejų 100 000 gyventojų) (18). Mažesnis paplitimas stebėtas tarp Ispanijos ir Azijos populiacijų (atitinkamai 21,7 ir 18,9 atvejų 100 000 gyventojų) (18). Europoje Skandinavijos

populiacijoje kliniškai pasireiškiančios sarkoidozės paplitimas yra aukštesnis lyginant su kitomis Europos šalimis, siekiantis 50–60 atvejų 100 000 gyventojų (14). The Case Control Etiology of Sarcoidosis Study (ACCESS) tyrimas parodė, kad pacientų, sergančių sarkoidoze, pirmos eilės giminaičiai turi penkis kartus didesnę riziką susirgti sarkoidoze, lyginant su kontrolinėmis grupėmis (7).

4.1.2. ETIOLOGIJA

Sarkoidozės etiologija išlieka idiopatine (7). Vis daugiau mokslinių duomenų rodo, kad genetinę predispoziciją turintiems asmenims ligos pasireiškimas gali būti susijęs su disfunkcinių T ląstelių sukeltu imunologiniu atsaku į neidentifikuotą antigeninį veiksni (infekcinį, aplinkos antigeną ar autoantigeną), kuris lemia ne nekrotizuojančių uždegiminių granulomų formavimąsi (7,10,27). Infekciniai veiksniai, galintys turėti įtakos sarkoidozės etiologijai, apima *Mycobacterium* rūšis, *Propionibacterium*, *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia helvetica*, Epstein-Barr virusą ir žmogaus *Herpesvirus 8* (18). Visgi, *Propionibacterium acnes* yra vienintelis mikroorganizmas, izoliuotas iš sarkoidozinių granulomų (7).

Manoma, kad II klasės žmogaus leukocitų antigenai (ŽLA) yra susiję su ligos išsivystymo rizika, jos eiga bei prognoze (8). Japonijoje ir Europoje atliktuose tyrimuose buvo nustatyta, kad pacientams, sergantiems sarkoidoze, dažniau nustatomi tam tikri ŽLA aleliai, tarp jų ir DRB1 (8). Tyrimai rodo, kad ŽLA-DRB1*03 alelis yra reikšmingai susijęs su Löfgreno sindromu, kuris yra ūminė ir savaimė praeinanti sarkoidozės forma, o ŽLA-DR17(3) yra labiausiai susijęs su sarkoidoze baltaodžių populiacijoje (8,18). Tuo tarpu ŽLA-DRB1*14 ir DRB1*15 aleliai dažniau nustatomi pacientams, kuriems liga progresuoja lėtine eiga (8).

Aplinkos ir gyvenimo būdo veiksniai taip pat turi įtakos ligos progresavimui (8). Aplinkoje esantis pelėsis, insekticidų poveikis ir darbas žemės ūkyje yra siejami su didesne sarkoidozės išsivystymo rizika (8). Rizika taip pat gali būti padidėjusi tam tikrų profesijų, tokių kaip geležies liejyklų darbuotojų ir ugniagesių, atstovams, galimai dėl sąlyčio su silicio dioksido dulkėmis (8). Darbuotojai, dirbantys medienos apdirbimo ir medienos pramonės sektoriuose, kurie yra veikiami pramoninių organinių dulkių, patenka į padidintos rizikos susirgti sarkoidoze grupę (18). Vis dėlto, Spence et al. pateikia išvadas, kad atliktame tyrime reikšmingų profesinių ar laisvalaikio veiklos ryšių su širdies sarkoidozės išsivystymo rizika nebuvo nustatyta (31). Kanados tyrėjų atlikti tyrimai taip pat parodė reikšmingai neigiamą ryšį tarp rūkymo ir širdies sarkoidozės vystymosi (31,32). Teigiama, jog rūkymas sumažina makrofagų aktyvaciją po kontakto su dulkėmis (31).

Svarbu paminėti, kad sarkoidozės paplitimas yra didesnis tankiai apgyvendintose vietovėse (8). Taip pat, literatūroje nurodoma, kad kūno svoris gali turėti įtakos sarkoidozės išsivystymui (8).

Remiantis Nurses' Health Study tyrimo duomenimis, nutukusiems asmenims ligos išsivystymo rizika buvo 70 proc. didesnė (8). Aukštesnis endogeninio estrogeno lygis, vėlesnis amžius pirmojo gimdymo metu ir neseniai įvykęs gimdymas gali veikti kaip apsauginiai veiksniai, susiję su mažesne sarkoidozės rizika (8). Hormonai taip pat atlieka svarbų vaidmenį sarkoidozės išsivystyme, kaip rodo lyčių skirtumai ir bifazė amžiaus pasiskirstymo tendencija (8).

4.1.3. PATOFIZIOLOGIJA

Makrofagai ir dendritinės ląstelės, veikdamos kaip antigeną pateikiančios ląstelės, apdoroja provokuojantį antigeną ir inicijuoja ląstelinį imuninio atsako mechanizmą, aktyvuodamos naivias CD4⁺ T ląsteles. Tai skatina T helperių Th1 ir Th17 ląstelių proliferaciją, kurios išskiria uždegiminius citokinus, įskaitant interleukiną IL-2, IL-12, tumor nekrozės faktorių TNF- α ir interferoną- γ (7). Šie citokinai indukuoja makrofagų ir limfocitų kaupimąsi, formuojant pirmines granulomas, kurios apsupa provokuojantį antigeną (7). Makrofagai virsta epitelioidinėmis ląstelėmis, susijungiančiomis ir sudarančiomis gigantines ląsteles (7). Lėtinėje ligos fazėje vyksta pokytis iš Th1 į Th2 ląsteles, kurios išskiria IL-4, IL-10 ir transformuojantį augimo faktorių beta (TGF- β), skatinančius fibroblastų veiklą, ekstraląstelinio matrikso kaupimąsi ir fibrozę (7). Kartu su Th2 ląstelėmis lėtinės fazės procesuose dalyvauja ir iš trombocitų kilęs augimo faktorius B (PDGF-B), į insuliną panašus augimo faktorius 1 (IGF-1) ir su į insuliną panašaus augimo faktoriaus jungiamuoju baltymu susijęs baltymas-2 (IGFBP-rP2) (18).

Širdies sarkoidozė dažniausiai pasireiškia granulomomis bazinėje tarpkilvelinėje pertvaroje, priekinėse ir užpakalinėse kairiojo skilvelio sienose bei priekinėje dešiniojo skilvelio sienoje (16). Atrioventrikulinę, Hiso pluošto kojųčių blokadą arba sinusinio mazgo disfunkciją gali sukelti granulominis uždegimas arba randinis audinys laidžiosios sistemos srityse (sinusiniame mazge arba bazinėje/vidurinėje tarpkilvelinės pertvaros dalyje) arba tiesioginis laidžiosios sistemos (sinusinio ir AV mazgų arterijų) kraujotaką trikdančias granulominis ar randinis pažeidimas (7). Pastebėtina, kad sinusinio mazgo sutrikimai retai siejami su širdies sarkoidoze (16).

Skilvelinės aritmijos dažniausiai kyla dėl vėlyvoje ligos stadijoje susiformavusio randinio audinio, o tam tikrais atvejais – dėl mažų skilvelinių aneurizmų, šie pažeidimai sudaro anatominį pagrindą grįžtamojo sujaudinimo (reentry) mechanizmui. Vis dėlto, aktyvus uždegiminis procesas taip pat gali lemti skilvelines aritmijas, išprovokuodamas aktyvumą, padidintą automatizmą ir grįžtamojo sujaudinimo (reentry) mechanizmus (7). Prieširdžių aritmijos, tokios kaip prieširdžių virpėjimas, prieširdžių plazdėjimas ar prieširdžių tachikardija, dažniau atsiranda dėl prieširdžių dilatacijos, kurią sukelia sistolinė arba diastolinė skilvelių disfunkcija, susijusi su širdies nepakankamumu, nei dėl tiesioginės granulomų infiltracijos prieširdžių miokarde (7). Prieširdžių

aritmijų mechanizmai apima pakitusį automatiškumą, grįžtamojo sujaudinimo (reentry) aritmiją ir išprovokuotą aktyvumą (7). Nors prieširdžių pažeidimas sergant širdies sarkoidoze yra dažnas, jis paprastai būna mažiau išreikštas nei skilvelių pažaida (16). Sinusinio mazgo sutrikimai gali būti siejami su dešiniojo prieširdžio pažeidimu, tačiau tai yra retas širdies sarkoidozės simptominis pasireiškimas (16). Dešiniojo prieširdžio pažeidimas gali kilti dėl sarkoidozės sukkelto uždegimo, fibrozės ir/arba randėjimo sinusinio mazgo srityje ir/arba obstrukcinio granulominio angiito sinusinio mazgo arterijoje (16). Šis procesas lemia sinusinio mazgo sutrikimus (16).

Krūtinės skausmas, primenantis krūtinės angina, bei ūminis koronarinis sindromas gali atsirasti dėl sutrikusios vainikinių arterijų rezervinės kraujotakos, kurią lemia miokardo mikrocirkuliacijos susiaurėjimas, retais atvejais – dėl granulominio vainikinių arterijų vaskulito arba dėl atskiros vainikinės arterijos susiaurėjimo ar disekacijos (7). Granulomos taip pat gali pažeisti širdies vožtuvus, sukeldamos vožtuvų nesandarumą, dažniausiai – mitralinę regurgitaciją (7). Širdies nepakankamumas tampa išplitusios kairiojo skilvelio infiltracijos ir sistolinės disfunkcijos, apriboto prisipildymo dėl edeminių ar fibrozuotų kairiojo skilvelio sienelių, klinicine išraiška (12). Sutrikusi miokardo kontraktilinė funkcija lemia kraujo stazę ir padidina trombozės riziką (33). Taip pat svarbu, jog trombas gali sukelti įvairaus laipsnio ^{18}F -FDG kaupimąsi, priklausomai nuo jo stadijos (33). Rojulpote et al. iškelia hipotezę, kad kraujo sąstovis kairiojo skilvelio aneurizmoje gali lemti padidėjusį židininį ^{18}F -FDG kaupimą aneurizminėje ertmėje dėl lokalaus hemodinaminio sąstovio. Taip pat, aptariant ^{18}F -FDG kaupimąsi, fibrozinis audinys gali išlikti metaboliškai aktyvus dėl mechanizmų, nesusijusių su sarkoidozės patogenezė, todėl, nepaisant taikomo gydymo, gali būti stebimas nežymus ^{18}F -FDG kaupimas (33).

4.2. ŠIRDIES SARKOIDOZĖS DIAGNOSTIKOS GAIRĖS

Širdies sarkoidozės diagnostikai yra pasiūlytos ir taikomos įvairios gairės bei diagnostiniai kriterijai. Aptariamieji diagnostiniai kriterijai ilgainiui buvo atnaujinami atsižvelgiant į technologinę pažangą ir sukaupią informaciją apie šią ligą (11).

Japonijos Sveikatos ir gerovės ministerijos (*ang. Japanese Ministry of Health and Welfare*) gairės, parengtos 1992 m. ir peržiūrėtos 2006 m., rekomenduoja histologinę diagnostiką, kuomet granulomos patvirtinamos endomiokardo biopsija, arba klinikinę diagnostiką, kai ekstrakardinė sarkoidozė yra patvirtinama histologiškai ir simptomai atitinka klinikinius kriterijus (9,11,13). Visgi, šios gairės pasižymėjo nepakankamu specifiškumu, kadangi nebuvo atsižvelgta į kitas galimas miokardo pažeidimo priežastis (13). Šios gairės 2015 metais buvo atnaujintos Japonijos sarkoidozės ir kitų granulominių sutrikimų draugijos (*ang. Japanese Society of Sarcoidosis and Other*

Granulomatous Disorders), klinikinei diagnozei reikalaujant ≥ 2 didžiųjų kriterijų arba vieno didžiojo ir ≥ 2 mažųjų kriterijų (1 lentelė) (11).

1 lentelė. Japonijos Sveikatos ir gerovės ministerijos / Japonijos sarkoidozės ir kitų granulominių sutrikimų draugijos širdies sarkoidozės diagnostikos gairių didieji ir mažieji kriterijai (11).

Didieji kriterijai	Mažieji kriterijai
▪ Aukšto laipsnio AV blokada ar persistuojanti skilvelinė tachikardija ▪ Bazinės tarpkilvelinės pertvaros suplonėjimas arba kiti morfologiniai pakitimai (aneurizma, sienelių išplonėjimas ar sustorėjimas) ▪ ^{67}Ga kaupimas arba ^{18}F-FDG kaupimas miokarde ▪ Sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (< 50 proc.) ar regioninis sienelės judesio sutrikimas ▪ Vėlyvas gadolinio kaupimas širdies MRT	▪ EKG: skilvelinės aritmijos, priešlaikiniai skilvelių susitraukimai, Hiso pluošto kojųčių blokada, nukrypusi elektrinė ašis, patologinis Q dantelis. ▪ Branduolinė medicina: perfuzijos sutrikimai ▪ Endomiokardo biopsija: vidutinė intersticinė fibrozė arba monocitų infiltracija.

2014 metais Širdies ritmo draugija (*ang. The Heart Rhythm Society, HRS*) paskelbė pirmąsias tarptautines gaires, skirtas širdies sarkoidozės diagnostikai ir gydymui (10). Šiose gairėse diagnostiniai kriterijai buvo pirmą kartą papildyti būdingais širdies MRT ir ^{18}F -FDG PET/KT tyrimų radiniais (9). Remiantis šiomis gairėmis, galimi du širdies sarkoidozės diagnostikos keliai (8). Pirmasis grindžiamas tiesioginiu histologiniu sarkoidozės patvirtinimu endomiokardo biopsija, o antrasis – histologiškai patvirtinta ekstrakardinė sarkoidozė kartu su bent vienu klinikiniu arba vaizdiniu kardialinės patologijos kriterijumi (steroidams ir/arba kitiems imunosupresiniams vaistams jautri kardiomiopatija ar širdies blokada, nepaaiškinta kairiojo skilvelio išstūmio frakcija < 40 proc., nepaaiškinta spontaniinė ar indukuota skilvelinė tachikardija, antro laipsnio Mobitz II tipo arba trečio laipsnio AV blokada, netolygus ^{18}F -FDG kaupimas miokarde PET/KT tyrimo metu, vėlyvas gadolinio kontrasto kaupimas širdies MRT tyrimo metu, teigiamas galio kaupimas) bei turi būti ekskliuduota kita panašios simptomatikos širdies patologija (8).

2016 metais Japonijos kraujotakos draugija (*ang. The Japanese Circulation Society, JCS*) pateikė atnaujintas širdies sarkoidozės diagnostikos gaires, kuriose multimodalinės vaizdinimo technikos įtrauktos kaip patikimas diagnostinis įrankis. Svarbiausias papildymas buvo kriterijų sukūrimas izoliuotai širdies sarkoidozei (9). Atvejais, kai endomiokardo biopsija nepatvirtina

sarkoidozės, izoliuotos širdies sarkoidozės diagnozė nebuvo įmanoma iki JCS gairių patvirtinimo, todėl imunosupresinė terapija nebūdavo inicijuojama (15). Pagal Kawai et al. tyrimą, atnaujintų JCS gairių diagnostinė nauda yra reikšminga, kadangi pagal šias gaires širdies sarkoidozė buvo diagnozuota daugiau nei 1,5 karto didesniai pacientų skaičiui, lyginant su ankstesniais tarptautiniais kriterijais (34). Atnaujinti kriterijai apima tiek histologinę, tiek klinikinę diagnostiką (9). Klinikinė širdies sarkoidozės diagnozė gali būti nustatyta remiantis vienu iš žemiau pateiktų kriterijų:

1. Epitelioidinių granulomų buvimu kituose organuose, išskyrus širdį, kartu su ryškiais klinikiniais požymiais, rodančiais širdies pažeidimą;
2. Scintigrafijos ar ^{18}F -FDG PET/KT tyrimų duomenimis, kai nustatomas patologiškai padidėjęs radionuklido kaupimasis širdyje ir yra patenkinti bent trys didieji kriterijai (aukšto laipsnio atrioventrikulinė blokada ar kritinė skilvelinė aritmija, bazinės tarpkilvelinės pertvaros suplonėjimas ar kiti morfologiniai pakitimai (skilvelinė aneurizma, vidurio ar viršutinės tarpkilvelinės pertvaros suplonėjimas, regioninis skilvelio sienos sustorėjimas), kairiojo skilvelio kontraktilinė disfunkcija (kairiojo skilvelio išstūmio frakcija <50 proc.), vėlyvas gadolinio kaupimas širdies MRT) (8,9).

Tikėtina širdies sarkoidozė apibrėžiama pagal dviejų ar daugiau iš penkių didžiųjų kriterijų atitikimą arba vieno didžiojo ir dviejų iš trijų mažųjų kriterijų buvimą (8).

Amerikos kardiologijos koledžas (*ang. The American College of Cardiology, ACC*) sukūrė širdies sarkoidozės diagnostikos algoritmą, pagal kurį elektrokardiogramos pakitimai rodo būtinybę atlikti tolimesnį širdies magnetinio rezonanso tyrimą (13). Jei rezultatai lieka neaiškūs, rekomenduojama atlikti pozitronų emisijos tomografiją diagnozei patikslinti (13). Iš pacientų, kuriems po širdies magnetinio rezonanso tyrimo buvo atlikta ^{18}F -FDG PET, 62 proc. buvo nustatyti pakitimai ^{18}F -FDG PET tyrimo metu, o 34 proc. – gautas neigiamas rezultatas (13).

Nors endomiokardo biopsija išlieka diagnostikos aukso standartu, širdies sarkoidozės histologinis patvirtinimas yra sudėtingas, kadangi endomiokardo biopsija pasižymi mažu jautrumu (< 20 proc.), dėl ligos netolygaus židininio, subepikardinio ir vidurinio miokardo (midmiokardinio) išsidėstymo pobūdžio (2,10,35). Endomiokardo biopsijos diagnostinis jautrumas gali būti padidintas iki 50–77 proc., jei tyrimas atliekamas pasitelkiant širdies magnetinio rezonanso, ^{18}F -FDG pozitronų emisijos tomografijos rezultatus arba biopsija atliekama vadovaujantis elektroanatominiu žemėlapiu (*ang. mapping*), ypač kai stebimas dešiniojo skilvelio ar tarpkilvelinės pertvaros pažeidimas (6,7). Be to, svarbu pažymėti, jog, siekiant pagerinti biopsijos diagnostinį jautrumą, biopsinių miokardo audinio mėginių skaičius turi siekti 10–15 vienetų (7).

4.3. PACIENTŲ PATIKRA DĖL GALIMO ŠIRDIES PAŽEIDIMO

Pacientų patikros dėl galimo širdies pažeidimo svarba gali būti pabrėžiama Kouranos et al. tyrimo duomenimis (36). Tyrimo rezultatai rodo, jog pacientams, kuriems širdies pažeidimas išsivystė kaip pirminė sarkoidozės klinikinė išraiška, stebėtos reikšmingai blogesnės išeitys, lyginant su pacientų grupe, kuriems ekstrakardinė sarkoidozė jau buvo diagnozuota ir kurie buvo papildomai tiriami dėl galimo širdies pažeidimo (36).

Pacientai turėtų būti įvertinami dėl širdies sarkoidozės keliais atvejais:

1. Pacientų, sergančių ekstrakardine sarkoidoze, patikra dėl širdies pažeidimo
2. Pacientams, kuriems anksčiau nebuvo diagnozuota sarkoidozė, tačiau pastebimi klinikiniai požymiai ir simptomai, keliantys įtarimą dėl širdies sarkoidozės (7).

Visiems pacientams, kuriems diagnozuota ekstrakardinė sarkoidozė, turėtų būti atliekama patikra dėl širdies įtraukimo, nepriklausomai nuo širdies pažeidimą galinčių rodyti simptomų buvimo ar nebuvimo, kadangi širdies sarkoidozė yra antra dažniausia sarkoidozės sukeltos mirties priežastis (7). Pagal HRS ekspertų rekomendacijas, šiems pacientams turėtų būti išsamiai surenkama anamnezė, atliekamas fizinis ištyrimas, elektrokardiograma (rekomenduojamas ir Holterio monitoravimas) bei transtorakalinė echokardiografija (7). Paciento anamnezė turėtų būti laikoma teigiama, jei:

Pacientas nurodo (klinikiniai simptomai):

- širdies palpitacijas, truncančias ilgiau nei 2 savaites,
- nepaaiškinamą presinkopę/sinkopę,

Elektrokardiogramoje nustatyta:

- visiška dešinės arba kairės Hiso pluošto kojytės blokada,
- antrojo laipsnio Mobitz II tipo arba trečiojo laipsnio AV blokada,
- patologinės Q bangos ≥ 2 derivacijose,
- nuolatinė/nepastovi skilvelinė tachikardija,

Echokardiografijoje stebimas:

- nepaaiškinamas kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos sumažėjimas < 40 proc.,
- regioninis sienelės judesio sutrikimas,
- bazinis skilvelio sienos išplonėjimas,
- skilvelio sienelės aneurizma (7).

Jei vienas ar daugiau iš paciento anamnezės, EKG ar echokardiografijos kriterijų yra teigiami, rekomenduojamas papildomas ištyrimas, pasitelkiant radiologinius tyrimus (širdies magnetinį rezonansą ir/arba ^{18}F -FDG PET/KT) (7).

4.4. ŠIRDIES SARKOIDOZĖS VAIZDINIMAS

4.4.1. ^{18}F -FDG PET REIKŠMĖ ŠIRDIES SARKOIDOZĖS DIAGNOSTIKOJE

Širdies pozitronų emisijos tomografija (PET) yra pažangi branduolinės medicinos vaizdinimo technologija, pasižyminti aukšta raiška, dideliu jautrumu ir tikslu radioaktyvaus nuklido kiekybiniu įvertinimu (37). Širdies PET tyrimas gali diferencijuoti randinį audinį ir uždegiminį miokardą, pasitelkiant skirtingus radioizotopus: ^{13}N amoniaką ar ^{82}Rb rubidį perfuzijos vertinimui ir ^{18}F -FDG miokardo uždegimui įvertinti (13). Tiek vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (SPECT) (su ^{99}mTc žymėtais nešėjais), tiek PET (su rubidžiu arba amoniaku) miokardo perfuzijos vaizdinimo metodai yra tinkami, tačiau PET tyrimas pasižymi didesne erdvine skiriamąja geba (4–7 mm PET ir 12–15 mm SPECT) bei mažesne apšvitos doze, lyginant su SPECT (7,38,39). Efektinė apšvitos dozė siekia apie 7 mSv atliekant širdies ^{18}F -FDG PET tyrimą ir 10 mSv atliekant viso kūno tyrimą (12).

^{18}F -FDG yra gliukozės analogas, žymėtas radioaktyviu izotopu – fluoru-18 (^{18}F), leidžiantis tirti intraląstelinį gliukozės metabolizmą pozitronų emisijos tomografijos metodologija (2). ^{18}F -FDG pasisavinimas yra susijęs su gliukozės transporterių (GLUT) ekspresija, ypač GLUT-1 ir GLUT-3, kurie randami uždegiminių ląstelių, tokių kaip neutrofilai, monocitai ir makrofagai, membranose, bei heksokinaze (11,40–42). GLUT-4, pagrindinė izoforma kardiomiocituose, yra lokalizuota intraląstelinės membranos struktūrose ir, reaguodama į įvairius dirgiklius, tokius kaip padidėjęs krūvis, išemija, katecholaminai ir insulinas, yra transliuojama į ląstelės paviršių ir leidžia gliukozei patekti į ląstelę (41,43). Padidėjęs serumo riebiųjų rūgščių kiekis badavimo metu slopina gliukozės pasisavinimą per nuo insulino priklausomus GLUT-4 transporterius (41). Dėl skirtingų gliukozės pasisavinimo mechanizmų kardiomiocituose ir uždegiminėse ląstelėse, širdies ^{18}F -FDG PET tyrimas gali būti taikomas širdies uždegiminių ligų, tokių kaip širdies sarkoidozė, diagnostikai (41).

Širdies ^{18}F -FDG PET tyrimas atliekamas apie 60–90 minučių po intraveninės ^{18}F -FDG radionuklido injekcijos (38). Po ^{18}F -FDG injekcijos, GLUT yra metabolizuojamas į ^{18}F -FDG-6-fosfatą, kurio tolimesnis intraląstelinis metabolizmas per glikolizinį kelią yra sustabdomas, sukeliant ^{18}F -FDG-6-fosfato kaupimąsi, kuris vizualizuojamas naudojant PET metodologiją (18). Padidėjęs ^{18}F -FDG kaupimas sergant uždegiminėmis ligomis, įskaitant sarkoidozę, yra siejamas su uždegiminių ląstelių, tokių kaip makrofagai, CD4^+ T-limfocitai ir granulocitai, aktyvacija, lemiančią padidėjusią GLUT ekspresiją (11). Sarkoidozės granulomos yra sudarytos iš tankiai lokalizuotų makrofagų ir T limfocitų, kurių tiek aktyvumas, tiek metaboliniai procesai yra suaktyvėję, tai lemia didesnes gliukozės sąnaudas (2,43). Dėl šios priežasties ^{18}F -FDG PET metodika yra tinkama sarkoidozės granulomų uždegiminio aktyvumo vizualizavimui.

Vienas iš ^{18}F -FDG PET tyrimo trūkumų yra tai, kad nepažeisti kardiomiocitai taip pat naudoja gliukozę kaip energijos šaltinį, todėl gali kilti iššūkių diferencijuojant širdies sarkoidozės granulomas ir sveiką miokardą (11). Dėl šios priežasties pacientams, kuriems įtariama širdies sarkoidozė, reikalingas specialus pasiruošimas ^{18}F -FDG PET tyrimui (11). Paciento paruošimui yra taikomos

įvairios metodikos – mitybos korekcijos pagrindu grindžiamas pasiruošimas, ilgalaikis badavimas arba farmakologinis paruošimas. Šios pacientų paruošimo metodikos yra taikomos siekiant sumažinti klaidingai teigiamų rezultatų, susijusių su fiziologiniu miokardo ^{18}F -FDG metabolizmu, tikimybę (11). Pacientų mitybos koregavimas arba badavimas taikomas siekiant užtikrinti širdies metabolizmo perėjimą nuo gliukozės prie riebalų rūgščių naudojimo kaip pagrindinio energijos šaltinio (44).

Mitybos korekcijos pagrindu grindžiamam pasiruošimui dažniausiai taikoma mažai angliavandenių (<3 g/patiekale) ir daug riebalų (>35 g/patiekale) (*ang. low carbohydrate/high-fat*) turinti dieta (2 lentelė) (11,17). Visgi, jungtiniu Branduolinės medicinos ir molekulinio vaizdinimo draugijos ir Amerikos branduolinės kardiologijos draugijos (*ang. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging / American Society of Nuclear Cardiology, SNMMI/ASNC*) specialistų sprendimu rekomenduojama šią dietą derinti su ilgalaikiu badavimu (7,17). Pasiruošimo metu fiziologinis miokardo gliukozės metabolizmas turėtų būti supresuojamas nurodytą dietą taikant 12–24 valandas prieš tyrimą, po kurios sektų bent 4-12 valandų trukmės badavimas (7,35). Šis rekomenduojamas kombinuotas pasiruošimas padidina tyrimo specifiškumą iki ≥ 90 proc. (24). Alternatyviu atveju rekomenduojama pratęsti badavimo trukmę iki 18 valandų ir ilgiau, siekiant efektyviau inhibuoti fiziologinį miokardo gliukozės metabolizmą (41,45). Atkreipiant dėmesį į kito tipo dietas, Özütemiz et al. atliktas tyrimas nurodo, jog 72 valandų trukmės ketogeninė dieta su naktiniu badavimu yra gerai toleruojama ir pranašesnė už kitas mitybos korekcijas, užtikrinanti efektyvią fiziologinio miokardo gliukozės metabolizmo supresiją bei sumažinanti klaidingai teigiamų rezultatų tikimybę aktyvios širdies sarkoidozės diagnozei nustatyti (46).

2 lentelė. Rekomenduojami maisto produktai paciento paruošimui ^{18}F -FDG PET tyrimui (11).

Gėrimai	cukraus neturintys gėrimai, tokie kaip vanduo, mineralinis vanduo, arbata ir kt.
Daržovės	mažai angliavandenių turinčios daržovės, tokios kaip brokoliai, kopūstai, agurkai, žaliosios paprikos, salotos, špinatai ir kt.
Mažai angliavandenių turintis maistas	sviestas (be cukraus), sūris, kiaušiniai, žuvis, mėsa, sojų pupelių sūris tofu ir kt.
Prieskoniai	cukraus neturintys prieskoniai, tokie kaip majonezas, alyvuogių aliejus, pipirai, ir kt.

Farmakologiniam paruošimui gali būti skiriama nefrakcionuoto heparino injekcija į veną (50 TV/kg) 15 minučių prieš ^{18}F -FDG injekciją, siekiant laikinai padidinti laisvųjų riebalų rūgščių kiekį, aktyvuojant lipoproteinus ir kepenų lipazes (7,35,41). Tai sąlygoja sumažintą sveiko miokardo

gliukozės pasisavinimą per GLUT-4 transporterius (7,35,41). Reikėtų pažymėti, kad izoliuotas nefrakcionuoto heparino skyrimas yra mažiau veiksmingas nei tinkamos mitybos korekcijos pagrindu grindžiamas pasiruošimas (43). Visgi, skiriant hepariną kaip medikamentinę paciento paruošimo priemonę, svarbu įvertinti rizikas, pavyzdžiui heparinu indukuotą trombocitopeniją, retą, tačiau sunkią šalutinę reakciją, pasireiškiančią 0,2–3,0 proc. pacientų (40).

Siekiant įvertinti, ar ^{18}F -FDG ląstelinis pasisavinimas yra fiziologinis, gali būti atliekamas serumo laisvųjų riebalų rūgščių koncentracijos nustatymas PET atlikimo metu (11). Tyrimai rodo, kad fiziologinis miokardo ^{18}F -FDG kaupimas yra pakankamai slopinamas, kai serumo laisvųjų riebalų rūgščių koncentracija viršija 1,000 $\mu\text{Eq/L}$ (41). Taigi, pacientams, kuriems įtariama širdies sarkoidozė, serumo laisvųjų riebalų rūgščių lygis turi būti didesnis nei 1,000 $\mu\text{Eq/L}$ atliekant ^{18}F -FDG PET tyrimą (41). Jei paciento riebalų rūgščių lygis atitinka anksčiau minėtą ribą, padidėjęs ^{18}F -FDG kaupimasis miokarde laikomas patologiniu (41).

Taikant tinkamą paciento paruošimo protokolą, ^{18}F -FDG PET tampa optimaliu metodu aktyvių pažeidimų nustatymui ir atsako į priešų uždegiminį gydymą vertinimui pacientams, sergantiems širdies sarkoidoze (11). Tinkamas paciento paruošimas PET tyrimui yra itin svarbus, kadangi apie 10-25 proc. širdies PET tyrimų yra nevertintini dėl nepakankamos fiziologinio gliukozės metabolizmo supresijos (14,47).

Širdies PET tyrimas pasižymi 84 proc. jautrumu ir 82 proc. specifiškumu širdies sarkoidozei nustatyti (13). Galimos žemesnio specifiškumo priežastys apima nespecifinį fiziologinį ^{18}F -FDG kaupimą, ^{18}F -FDG kaupimą kitų miokardo ligų atveju, tokių kaip išeminė širdies liga ir hipertrofinė kardiomiopatija, taip pat su ankstyvu sarkoidozės pažeidimų nustatymu pacientams, kurie neatitinka diagnostinių širdies sarkoidozės kriterijų (11). Ekstrakardinė radionuklido kaupimosi stoka yra susijusi su mažesniu PET tyrimo specifiškumu širdies sarkoidozės diagnostikoje (47).

Būdingas širdies sarkoidozės ^{18}F -FDG kaupimo miokarde modelis yra židininis, difuzinis arba židininis-difuzinis, kuris neretai atitinka sutrikusios perfuzijos miokardo zonas (*ang. mismatch pattern*) (10,11). Tipingiausias ^{18}F -FDG kaupimas pasižymi židinine izoliuota akumuliacija arba kartu su nežymiu difuziniu kaupimu su arba be perfuzijos sutrikimo ir sienelių judesio sutrikimu (48).

Širdies sarkoidozė gali sutrikdyti koronarinę mikrocirkuliaciją, sukeldama miokardo perfuzijos defektus (6). Šie defektai gali atspindėti tiek aktyvų uždegimą, tiek randinį audinį, visgi, perfuzijos vaizdus reikėtų derinti su ^{18}F -FDG PET vaizdais (6). Remiantis perfuzijos ir ^{18}F -FDG kaupimo vaizdais, gali būti taikomas ligos stadijavimas:

- Ankstyvoji stadija (izoliuotas ^{18}F -FDG kaupimas be perfuzijos sutrikimų)
- Progresuojanti uždegiminė stadija (teigiamas ^{18}F -FDG kaupimas be žymesnių perfuzijos sutrikimų)

- Didžiausio aktyvumo (aktyvumo piko) stadija (žymus SUV ^{18}F -FDG kaupimas su nežymiais perfuzijos sutrikimais)
- Progresuojančio miokardo pažeidimo stadija (žymus SUV ^{18}F -FDG kaupimas su žymiais perfuzijos sutrikimais)
- Fibrozės vyraujanti stadija (nėra ^{18}F -FDG kaupimo, tačiau stebimi žymūs perfuzijos sutrikimai) (6,7).

PET tyrimas taip pat leidžia kiekybiškai įvertinti ligos aktyvumą *in vivo* (11). Pusiau kiekybiniai rodikliai, tokie kaip SUV, ypač SUV_{max} vertinimas, yra dažniausiai naudojami ^{18}F -FDG kaupimo aktyvumui nustatyti (11). Nurodoma, jog kartu su vizualiu normalizuotų vaizdų vertinimu širdies ^{18}F -FDG PET tyrime turėtų būti atliekama ir kiekybinių SUV rodiklių analizė (49). Nors SUV rodiklis nėra plačiai ištirtas, literatūroje nurodoma, kad slenkstinė reikšmė 4,0 užtikrina 97,3 proc. jautrumą ir 83,6 proc. specifiškumą (50). Lyginant su vizualine analize, miokardo SUV_{max} kvantifikacija užtikrino didesnę diagnostinę tikslumą nustatant širdies sarkoidozę, taikant pasiruošimą tęstiniu badavimu daugiau nei 18 valandų ir laikantis mažai angliavandenių turinčios dietos (11). Be nurodytų rodiklių, PET vaizdai gali būti analizuojami ir remiantis papildomais parametrais. Didžiausias taikinio ir fono santykis (*ang. maximum target-to-background ratio (TBR_{max})*) yra patikimesnis už SUV_{max} vertę dėl efektyvesnio radionuklido kaupimosi židinyje ir kraujyje koregavimo (51). Visgi, Mushari et al. tyrimo duomenimis, TBR_{max} laikomas patikimiausiu rodikliu, demonstruodamas pranašumą prieš visus kitus tradicinius ir radiominius rodiklius, diferencijuojant sarkoidozinius pakitimus ir fiziologinį kaupimą (51). Širdies metabolinis tūris (*ang. cardiac metabolic volume*) ir širdies metabolinis aktyvumas (*ang. cardiac metabolic activity*) yra naujieji tūrio pagrindu nustatomi rodikliai, kurie yra vertingi nustatant aktyvias širdies sarkoidozės pažeidimo sritis (11). Naujų diagnostinių rodiklių kūrimas ir taikymas rodo, kad širdies sarkoidozės diagnostika branduolinės medicinos srityje ir toliau aktyviai plėtojama.

Kiekybiniai miokardo ^{18}F -FDG kaupimo variacijos koeficiento (*ang. coefficient of variation*) matavimai taip pat suteikia papildomos diagnostinės ir prognostinės vertės. Tahara et al. teigia, jog standartinio nuokrypio ir variacijos koeficiento rodikliai buvo reikšmingai didesnės vertės pacientams, sergantiems širdies sarkoidoze, nei kontrolinėse grupėse – pacientams, sergantiems sarkoidoze be širdies pažeidimo, ir pacientams, sergantiems dilatacine kardiomiopatija.

Esminis ^{18}F -FDG PET pranašumas yra šio tyrimo galimybė vizualizuoti uždegiminius procesus ne tik širdyje, bet ir kituose organuose (10). Ekstrakardinis ^{18}F -FDG kaupimas padidina PET tyrimo specifiškumą širdies sarkoidozės diagnostikoje ir padeda nustatyti ekstrakardines ligos apraiškas (10). Remiantis diagnostikos gairėmis, esant ekstrakardinio sarkoidozės židinio biopsijos būtinumui, ^{18}F -FDG PET tyrimas taip pat gali būti taikomas optimaliai biopsijos vietai nustatyti, kadangi tyrimas leidžia identifikuoti latentines patologinio proceso lokalizacijas (52).

Renkantis tarp diagnostikos gairėse aptariamų širdies MRT ir ^{18}F -FDG PET tyrimų, rekomenduojama atlikti ^{18}F -FDG PET, jeigu svarstoma pradėti imunosupresinę terapiją, siekiant įvertinti pradinę širdies ir/ar ekstrakardinių židinių apimtį bei sunkumą ir stebėti gydymo atsaką (35). ^{18}F -FDG PET taip pat rekomenduojama atlikti, kuomet pasireiškia nekontroliuojamos skilvelinės aritmijos, kurios gali rodyti aktyvų uždegimą, reikalaujantį imunosupresinio gydymo (35). Taip pat svarbu pažymėti, kad nors širdies magnetinis rezonansas pasižymi didesniu jautrumu lėtinėje fibrozės stadijoje, ^{18}F -FDG PET tyrimas yra jautresnis ankstyvose ligos stadijose, kuomet dominuoja ūminis uždegimas (19,53,54).

Vienas iš esminių pozitronų emisijos tomografijos tyrimo privalumų yra jo taikymas gydymo efektyvumo vertinimui. Šiuo metu nėra patvirtinto biomarkerio, kuris leistų identifikuoti širdies sarkoidozės aktyvią stadiją, objektyviai vertinti atsaką į gydymą ar prognostiškai atrinkti pacientus, kuriems gali išsivystyti fibrozė ir organų pažeidimas (*ang. end-organ damage*) (27). Ankstesniais metais širdies sarkoidozės imunosupresinio gydymo efektyvumo vertinimas buvo grindžiamas organų funkcijos pokyčių stebėjimu, pavyzdžiui, kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos nustatymu (28). Visgi, šis gydymo efektyvumo vertinimas reikalauja ilgesnio stebėjimo laikotarpio ir nebūtinai koreliuoja su aktyviu uždegimu (28). Šiuolaikinėje praktikoje ligos aktyvumą galima kiekybiškai įvertinti naudojant standartizuotas kaupimo vertes, kurios taip pat gali būti taikomos gydymo efektyvumui stebėti (55). Dažniausiai naudojami rodikliai apima SUV_{max} , širdies metabolinį aktyvumą (*ang. cardiac metabolic activity*) ir širdies metabolinį tūrį (*ang. cardiac metabolic volume*) ^{18}F -FDG PET tyrimo analizės metu (28,54). Literatūroje nurodoma SUV_{max} mažėjanti tendencija pradėjus gydymą, o tai sutampa su statistiškai reikšmingu pacientų nurodomu simptomų pagerėjimu (50). Visgi, remiantis Coulden et al. duomenimis, jautriausias miokardo atsako į gydymą rodiklis yra širdies metabolinis tūris (54). Taip pat, perfuzijos defektai, kurie gali būti susiję su mikrocirkuliacijos kompresija ir vietine išemija, turėtų būti vertinami sekant gydymo efektyvumą, kadangi pastarieji gali regresuoti gydymo metu (17). Be to, tiek uždegimo intensyvumo, tiek apimties sumažėjimas vertinant kontrolinį ^{18}F -FDG PET tyrimą yra susijęs su kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos padidėjimu (43).

Apžvelgiant gydymo efektyvumo prognostinius požymius, literatūroje aprašomi ^{18}F -FDG PET kriterijai, prognozuojantys atsparumą gydymui kortikosteroidais:

1. Padidėjęs SUV_{max} kontroliniuose tyrimuose,
2. Padidėjusi miokardo uždegimo sritis (padidėjęs kairiojo skilvelio segmentų, kuriuose stebimas uždegimas, skaičius)
3. Pradinis heterogeninis kaupimas (43).

Literatūroje pateikiama ribota informacija apie standartizuotas rekomendacijas dėl tolimesnio laikotarpio tarp kontrolinių tyrimų (41,56). Vis dėlto, atlikti tyrimai ir atvejų analizės rodo, kad ankstyvas atsakas į imunosupresinį gydymą gali būti pastebimas jau po trijų mėnesių nuo gydymo

pradžios (23,56). Taip pat, randama rekomendacijų, kuriomis remiantis pakartotinis ^{18}F -FDG PET tyrimas turėtų būti atliekamas praėjus 3–6 mėnesiams nuo imunosupresinės terapijos pradžios, siekiant objektyviai įvertinti gydymo veiksmingumą (17,57). Ishizuka et al. tyrime lygino gydymo efektyvumo vertinimą po 1-2 mėn. bei ≥ 5 mėn. . Tyrimo rezultatai nurodo, jog ≥ 5 mėnesių intervalas po prednizolono terapijos pradžios yra pakankamas, kad ^{18}F -FDG PET tiksliai vizualizuotų širdies funkciją gydymo eigoje (58). Priešingai, 1–2 mėnesių intervalas gali būti per trumpas gydymo atsakui vertinti (58). Taip pat, Mathijssen et al. atliktas tyrimas parodė, jog pakartotinis ^{18}F -FDG PET tyrimas gali būti naudingas nustatant arba ekskliuduojant širdies sarkoidozės diagnozę, kai pirminė diagnozė yra neaiški (59).

Lyginant su širdies MRT, Coulden et al. nustatė, jog miokardo ^{18}F -FDG kaupimas regresavo arba visiškai išnyko gydymo metu visais tiriamaisiais atvejais, tuo tarpu vėlyvas gadolinio kaupimas ir/arba miokardo edema T2 sekoje nepakito (60). Tyrime teigiama, kad ^{18}F -FDG PET/KT pasižymi didesniu jautrumu ligos stebėjimui, lyginant su širdies MRT (60). Visgi, ilgalaikis kortikosteroidų vartojimas gali sukelti metabolinius pokyčius, kurie apsunkina ^{18}F -FDG PET tyrimo interpretaciją (43). Kortikosteroidų poveikis, sukeliantis padidėjusius gliukozės ir insulino kiekius serume, gali daryti neigiamą įtaką ^{18}F -FDG kaupimui normaliuose miocituose ir sumažinti tyrimo specifiškumą (43).

Pozitronų emisijos tomografija ne tik padeda įvertinti gydymo efektyvumą, bet ir suteikia vertingų duomenų apie ligos prognozę. Atlikti tyrimai rodo, kad pažangūs širdies vaizdavimo metodai, tarp jų ir PET, gali būti naudingi ne tik diagnostikai, bet ir ligos sekimui bei nepalankių širdies ir kraujagyslių įvykių prognozavimui (11). Perfuzijos defektai ir patologinis gliukozės kaupimas ^{18}F -FDG PET tyrime yra susijęs su padidėjusia mirtingumo ir skilvelinės tachikardijos išsivystymo rizika (9). Taip pat nustatyta, kad bendras širdies metabolinis aktyvumas (*ang. cardiac metabolic activity*) PET tyrime yra reikšmingas kardiovaskulinių įvykių rizikos žymuo (28,61). Blankstein ir kt. savo retrospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 118 pacientų, sergančių arba įtariamai sergančių širdies sarkoidoze, atskleidė, kad pacientams, kuriems PET tyrime stebėtas patologinis ^{18}F -FDG kaupimas miokarde ir židininiai perfuzijos sutrikimai, buvo nustatyta didesnė mirties ar skilvelinės tachikardijos rizika (11).

Dešiniojo skilvelio pažeidimas ^{18}F -FDG PET tyrime rodo padidėjusią skilvelinės aritmijos riziką ir gali pasireikšti kaip aritmogeniškos dešiniojo skilvelio kardiomiopatijos fenokopija (10). Tiek perfuzijos defektų, tiek ^{18}F -FDG kaupimo nustatymas PET tyrime ir židininis dešiniojo skilvelio kaupimas yra susijęs su tris kartus didesne nepalankių įvykių rizika, įskaitant mirtį ar skilvelinę tachikardiją (18). Šis požymis laikomas reikšmingiausiu su vaizdiniais tyrimais susijusiu prognostiniu rodikliu, leidžiančiu numatyti būsimus kardiovaskulinius įvykius (61). Patologinis

prieširdžių ^{18}F -FDG kaupimas yra prognostinis prieširdžių tachiaritmijų, įskaitant prieširdžių virpėjimą, vystymosi rizikos rodiklis (10,62).

Iki gydymo nustatytas ^{18}F -FDG kaupimo indeksas, apibrėžiamas kaip SUV_{max} ir kairiojo skilvelio ^{18}F -FDG kaupiančių segmentų skaičiaus sandauga, yra laikomas reikšmingu imunospresinio gydymo efektyvumo prognostiniu rodikliu (11). Taip pat, Subramanian et al. tyrimas parodė, jog padidėjęs miokardo ^{18}F -FDG kaupimas pradiniam PET tyrime yra reikšmingas klinikinio ir echokardiografinio atsako į imunospresinę terapiją prognostinis veiksnys pacientams, sergantiems širdies sarkoidoze (63). Priešingai, nei ^{18}F -FDG kaupimo intensyvumas, nei metabolinis tūris nepasižymėjo prognostinėmis savybėmis kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos pagerėjimui (54).

Naujų radionuklidų paieška yra esminis veiksnys, plečiantis branduolinės medicinos vaizdinimo vaidmenį širdies ligų diagnostikoje (37). Įvairūs alternatyvūs PET žymenys, kuriems, priešingai nei fluorodeoksigliukozei, nebūdingas fiziologinis miokardo kaupimas, buvo tiriami ir taikomi širdies sarkoidozės diagnostikai bei vertinimui (11).

Somatostatino receptoriai (SSTR2) yra ekspresuojami uždegiminėse ląstelėse, įskaitant aktyvuotus makrofagus, epitelioidines ląsteles ir gigantines ląsteles, randamas sarkoidozinėse granulomose (11,64,65). Somatostatino receptoriai beveik neekspresuojami neaktyvuotuose limfocituose, natūraliuose kileriuose (NK ląstelėse), trombocituose, neutrofiluose, endotelio ląstelėse ar sveikuose miocituose (64,65). Todėl ^{68}Ga -DOTA-Tyr-oktreotidas (DOTATOC), kuris yra PET žymuo, nukreiptas į somatostatino receptorius, yra tinkamas radionuklidas sarkoidozei vertinti, išvengiant kardiomiocitų kaupimo (11,17). ^{68}Ga -DOTATOC gali pasižymėti aukštesniu specifiškumu aktyvaus granulominio proceso nustatymui, tačiau tikėtina, kad jis yra mažiau jautrus nei ^{18}F -FDG PET (14). Vis dėlto, šis klausimas išlieka aktualia aktyvių klinikinių tyrimų tema (14).

F-fluoromizonidazolas (FMISO) yra PET žymuo, kuris kaupiasi hipoksiniuose audiniuose (11). Padidėjęs FMISO kaupimasis buvo pastebėtas pacientams, kuriems įtariama širdies sarkoidozė (11). Furuya et al. atliktas tyrimas parodė, jog FMISO-PET gali aptikti hipoksines širdies sarkoidozės pažaidas be fiziologinio miokardo kaupimo (66).

3'-Deoksi-3-[^{18}F]-fluorotimidinas (FLT) yra PET tyrimo metu naudojamas DNR pirmtakų pagrindu sukurtas radionuklidas, kuris taikosi į timidino dalyvavimą sintezės procesuose (35). FLT yra tinkamas žymuo ląstelių proliferacijai vertinti (11). Neseniai įrodyta, kad FLT-PET yra naudingas vertinant širdies sarkoidozę be poreikio laukti nuoseklaus pasirengimo protokolo prieš tyrimą (67). FLT kaupimas tikėtina atspindi granulominį aktyvumą, tuo tarpu FDG – bendrą uždegiminį aktyvumą (67). Martineau ir kt. hipotezė teigia, kad FLT gali identifikuoti sritis, linkusias į miokardo randėjimą, dėl stipraus FLT kaupimosi ir perfuzijos defektų ryšio (11).

Siebermair ir kt. klinikinis atvejis suponuoja, kad ^{68}Ga -FAP-46 (FAP), fibroblastų aktyvavimo baltymo alfa inhibitorius, ekspresuojamas aktyvuotų fibroblastų fibrotinio

remodeliavimo procesuose, atspindi pradinius miokardo fibrozės formavimosi etapus, todėl šio radionuklido taikymas gali sudaryti sąlygas ankstyvai intervencijai, kol fibrozė dar nėra negrįžtama (37,68). Šis radionuklidas dažniausiai naudojamas PET/MRT tyrimo metu (68).

18 kDa-baltymo translokatoriaus baltymas (TSPO) yra išorinės mitochondrijų membranos baltymas, kuris yra ekspresuojamas aktyvuotuose makrofaguose ir glijos ląstelėse (64). Tarp šių į TSPO nukreiptų radionuklidų, ^{18}F -GE-180 pasižymėjo stipresniu prisijungimu prie M1 makrofagų nei prie M2 makrofagų, todėl jis yra tinkamas M1 makrofagų sukeltoms uždegiminėms ligoms, tokioms kaip sarkoidozė, tirti (64). Visgi, šiuo metu į TSPO nukreipti radionuklidai susiduria su keliais iššūkiais (64). Vienas iš pagrindinių iššūkių yra tai, kad TSPO taip pat ekspresuojamas sveikų asmenų ląstelėse, ypač mitochondrijų gausiuose kardiomiocituose (64). Taip pat, daugelis TSPO radionuklidų pasižymi žemu signalo ir triukšmo santykiu, o tai kelia abejonių dėl TSPO taikinių vaizdinimo specifiškumo (64). Svarbu pažymėti, jog kai kurie TSPO radionuklidai pasižymi mažu afinitetu TSPO prisijungimo vietai maždaug dešimtadaliui populiacijos (64).

Visi aprašyti potencialūs taikiniai gali prisidėti prie tikslesnio sarkoidozės vertinimo ir sumažinti su ^{18}F -FDG PET susijusius apribojimus, įskaitant būtinybę slopinti fiziologinį gliukozės metabolizmą miokarde (10).

4.4.2. VIENO FOTONO EMISIJOS KOMPIUTERINĖ TOMOGRAFIJA

Miokardo perfuzijos defektai gali būti nustatomi remiantis vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos (SPECT) tyrimu, naudojant technecij-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) arba talį-201 (^{201}Tl) kaip perfuzijos žymenis (35). Perfuzijos sutrikimas SPECT yra mažasis kriterijus pagal JCS bei Japonijos Sveikatos ir gerovės ministerijos ir Japonijos sarkoidozės ir kitų granulominių sutrikimų draugijos širdies sarkoidozės diagnostikos gaires (11,35). Perfuzijos sutrikimai gali pasireikšti ramybės būsenoje, būti fiksuoti arba rodyti atsistatymo požymius esant vazodilatatorių poveikiui (35). Manoma, kad perfuzijos atsistatymas kyla dėl mikrocirkuliacinių sutrikimų, kuriuos sukelia granulominė uždegiminė reakcija (35). Miokardo perfuzijos scintigrafija, naudojant $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, pasižymi apie 87 proc. jautrumu ir 73 proc. specifiškumu (39).

4.4.3. GALIO SCINTIGRAFIJA

Galio scintigrafija naudoja radionuklidą ^{67}Ga citratą miokardo uždegimui nustatyti (8). ^{67}Ga jungiasi su laktoferinu, kuris yra išskiriamas iš aktyvuotų neutrofilų uždegiminėse zonose (35). Nuo 1970-ųjų galio scintigrafija buvo taikoma aktyvioms sarkoidozės granulomoms identifikuoti ir jų reakcijai į priešuždegiminį gydymą vertinti (8). Nors galio scintigrafija pasižymi santykinai dideliu

specifiškumu (80–100 proc.), visgi šio tyrimo jautrumas yra mažas, siekiantis ne daugiau kaip 36 proc. (8). Galio scintigrafijos erdvinė skiriamoji geba, lyginant su ^{18}F -FDG PET, yra ribota, ypač vertinant ekstrapulmoninius sarkoidozės radinius (8). Todėl ^{67}Ga scintigrafijos taikymas širdies sarkoidozei diagnozuoti šiuo metu yra ribotas ir šis tyrimas dažniausiai naudojamas centruose, neturinčiuose prieigos prie ^{18}F -FDG PET/KT tyrimo (8). Taip pat, siekiant atlikti galio scintigrafiją, galis turi būti skiriamas 48–72 valandas iki tyrimo atlikimo, kas kelia nepatogumų pacientams ir lemia didesnę radiacinę ekspoziciją (50). Visgi, nepaisant tyrimo trūkumų, ^{67}Ga kaupimas miokarde vis dar įtraukiamas kaip didysis kriterijus peržiūrėtose JCS gairėse (35).

4.4.4. ŠIRDIES MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJA

Širdies magnetinio rezonanso tyrimas turi ribojimų širdies sarkoidozės diagnostikoje, kadangi vėlyvasis gadolinio kaupimas gali nevizualizuoti ankstyvojo širdies uždegimo ir nėra tinkamas randų ir uždegiminio proceso diferenciacijai (13). Širdies magnetinio rezonanso tyrimo jautrumas ir specifiškumas širdies sarkoidozės diagnostikai yra atitinkamai 95 proc. ir 85 proc. (13). Širdies MRT su vėlyvu gadolinio kaupimu nėra laikomas specifiniu patognominiu širdies sarkoidozės požymiu (6). Širdies sarkoidozės atveju stebimas netolygus, daugiažidininis, subepikardinis ir midmiokardinis vėlyvas gadolinio kaupimas, kuris nesutampa su vainikinių kraujagyslių eiga, apimantis bazinę pertvarą ir inferolateralines sienas (6,69).

Visgi, atsižvelgiant į tai, kad vėlyvas gadolinio kaupimas nėra tinkamas aktyvios ir neaktyvios ligos fazės diferenciacijai, ^{18}F -FDG PET/KT yra pranašesnis nustatant aktyvią širdies sarkoidozę, taip suteikiant pacientą prižiūrinčiam gydytojui duomenų dėl imunosupresinio gydymo inicijavimo (56). Be to, ^{18}F -FDG-PET/KT leidžia efektyviau nustatyti ekstrakardinį aktyvumą (būdingą 97 proc. atvejų), parinkti tinkamiausią biopsijos taikinį ir gali būti taikomas pacientams, sergantiems pažengusia lėtine inkstų liga ar turintiems implantuojamus širdies prietaisus (56).

4.4.5. KOMBINUOTAS POZITRONŲ EMISIJS TOMOGRAFIJOS/MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJOS TYRIMAS

Širdies pozitronų emisijos tomografijos/magnetinio rezonanso tomografijos (PET/MRT) tyrimas – naujas dvigubo vaizdinimo metodas, pasižymintis aukštesniu diagnostiniu tikslumu ankstyvosiose širdies sarkoidozės stadijose, sujungiant širdies PET jautrumą ir širdies MRT specifiškumą (13). Hibridinė PET/MRT sistema suteikia galimybę vieno skenavimo metu surinkti funkcinius, morfologinius, molekulinus ir fiziologinius duomenis (11,70). Naujieji įrenginiai pasižymi 96 proc. specifiškumu ir 71 proc. jautrumu, nustatant lokalizuotą ^{18}F -FDG kaupimą ir

vėlyvą gadolinio kaupimą, būdingą širdies sarkoidozei (38). ^{18}F -FDG PET suteikiamos informacijos apie aktyvų uždegimą ir vėlyvo gadolinio kaupimo MRT metu nustatomus randinius pakitimus derinimas gali padėti tobulinti širdies sarkoidozės gydymo strategijas (11).

Marschner et al. atliktas tyrimas nustatė, kad kombinuotas širdies ^{18}F -FDG PET/MRT tyrimas pasižymi 52 proc. mažesne apšvitos doze ($8,0 \text{ mSv} \pm 1,2 \text{ PET/MRT}$ ir $16,8 \text{ mSv} \pm 1,6 \text{ PET}$, $P < 0,001$) ir 43 proc. trumpesne tyrimo trukme ($122 \text{ minutės} \pm 15 \text{ PET/MRT}$ prieš $214 \text{ minutes} \pm 26$, atliekant širdies MRT, ^{18}F -FDG PET/KT ir $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT atskirai, $P < 0,001$), lyginant su įprasta diagnostikos praktika (38). Bendra apšvitos dozė buvo mažesnė kombinuoto PET/MRT tyrimo atveju, kadangi nebuvo naudojama kompiuterinė tomografija atenuacijos korekcijai ir nebuvo atliekami branduolinės medicinos tyrimai perfuzijai įvertinti (38).

Kombinuotas širdies PET/MRT tyrimas, lyginant su įprasta praktika, kurioje atliekami atskiri širdies MRT ir PET/KT tyrimai, gali būti naudingas tiek ekonomiškai, tiek kliniškai sarkoidoze sergantiems pacientams (13). Pradinės širdies PET/MRT tyrimo atlikimo išlaidos yra didesnės, tačiau ankstyvas ligos nustatymas ir intervencijų atlikimas lemia bendrųjų ilgalaikių medicininių išlaidų sumažėjimą dėl lėtesnio ligos progresavimo ir mažesnio komplikacijų dažnio, brangių medicininių vizitų ir hospitalizacijų skaičiaus sumažinimo bei invazinių intervencijų sumažėjimo (13). Taip pat, PET/MRT atlikimas lemia papildomų kokybiškų gyvenimo metų (QALY - the quality of adjusted life years) rodiklių pagerėjimą (13).

4.4.6. KOMPIUTERINĖ TOMOGRAFIJA

Kompiuterinė tomografija (KT) laikoma standartiniu vaizdinimo metodu, skirtu plaučių parenchimos bei limfmazgių pakitimams įvertinti (71). Kompiuterinė tomografija gali būti taikoma kaip alternatyvus metodas tais atvejais, kai nėra galimybės atlikti PET ar MRT tyrimų (71). Vėlyvos fazės kontrastinė KT, paprastai atliekama praėjus 6–15 minučių po kontrastinės medžiagos suleidimo, gali būti taikoma širdies pažeidimams nustatyti pacientams, sergantiems sistetine sarkoidoze, analogiškai kaip ir širdies magnetinio rezonanso tomografijos metu (11). Jodo pagrindo kontrastinė medžiaga miokardo randiniame audinyje kaupiasi atitinkamai kaip ir gadolinio pagrindu sukurta kontrastinė medžiaga, naudojama širdies MRT tyrimo metu (11). Vėlyvos fazės kontrastinė KT taip pat gali būti atliekama pacientams, turintiems su MRT nesuderinamus implantus (11). Atliekant kompiuterinę tomografiją diferencinės diagnostikos tikslais, vainikinių arterijų KT yra vertingas metodas vainikinių arterijų ligai ekskliuduoti pacientams, kuriems įtariama širdies sarkoidozė (11). Kontrastinės KT trūkumai yra santykinė kontraindikacija sergant lėtine inkstų liga bei mažesnis kontrasto ir triukšmo santykis, lyginant su vėlyvo gadolinio kaupimo širdies MRT (11).

4.5. RADIOLOGINĖ DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Diferencinės diagnostikos kontekste būtina pabrėžti, kad širdies sarkoidozės diagnozė grindžiama multimodaliniu vaizdinimo metodų taikymu, derinant gautus rezultatus tarpusavyje. Tačiau svarbu atkreipti dėmesį ir į kitas būkles, kurios gali sukelti radiologinius pokyčius, panašius į širdies sarkoidozę. Patologinis ^{18}F -FDG kaupimasis nėra specifinis širdies sarkoidozės požymis – jis taip pat gali būti stebimas aritmogeninės kardiomiopatijos, Lamin A mutacijos sukeltos kardiomiopatijos, miokarditų (pvz., gigantinių ląstelių miokardito metu), hibernuojančio miokardo, jungiamojo audinio, reumatinų ligų su širdies pažeidimu bei kitų ligų metu (7). Taip pat, išsiplėtusio kairiojo skilvelio fenotipas yra dažnas pažengusios širdies sarkoidozės atvejais, todėl gali būti klaidingai interpretuojamas kaip dilatacinė kardiomiopatija (10).

Tiek širdies sarkoidozės, tiek amiloidozės pažengusiose ligos stadijose gali pasireikšti abiejų skilvelių infiltracija, kuri echokardiografijoje matoma kaip grudėtas dėmėtumas ir miokardo sustorėjimas (72). Pagrindiniai echokardiografiniai skirtumai apima dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės arba tarpskilvelinės pertvaros suplonėjimą ir aneurizmos formavimąsi sergant širdies sarkoidoze, lyginant su hipertrofija sergant širdies amiloidoze (72). Sergant širdies amiloidoze, taip pat gali būti stebimas difuzinis prieširdžių pertvaros arba širdies vožtuvų sustorėjimas (72). Širdies magnetinio rezonanso tyrime abiem ligoms būdingas vėlyvasis gadolinio kaupimas netolygiai išsidėsčiusiais židiniiais (72).

Tarpskilvelinės pertvaros suplonėjimas, laikomas diagnostiniu širdies sarkoidozės požymiu, taip pat dažnai stebimas ir gigantinių ląstelių miokardito atvejais (7). Be to, pacientams, sergantiems gigantinių ląstelių miokarditu, gali būti nustatomas ^{18}F -FDG pozitronų emisijos tomografijos (FDG-PET) radionuklidų kaupimasis miokarde (7). Abi patologijos dažniau diagnozuojamos moterims (7). Svarbu pabrėžti, kad pacientams, jaunesniems nei 55 metai, kuriems pradžioje nustatyta neaiškos etiologijos AV blokados (II-III laipsnio), sarkoidozės kartu su gigantinių ląstelių miokarditu paplitimas gali siekti iki 25 proc. (8).

Išplitusios piktybinės navikinės ligos radiologiškai gali priminti sisteminę sarkoidozę, todėl jas būtina ekskliuduoti diferencinės diagnostikos metu (4). Vis dėlto įvairios piktybinės ligos, įskaitant limfomą, gali vystytis kartu su sarkoidoze arba sukelti sarkoidozės reakcijas, dėl ko jų diferenciacija tampa sudėtinga net atlikus histologinį ištyrimą (4).

5. APTARIMAS

Širdies sarkoidozė – reta, tačiau kliniškai reikšminga sarkoidozės forma, dažnai sukelianti diagnostinių ir gydymo valdymo sunkumų (9,10,18). Šiame darbe pagrindinis dėmesys skiriamas trimis aktualiausioms problemoms, susijusioms su šia patologija:

1. Sisteminio sarkoidozės pobūdžio ir jos pasireiškimo širdyje keliamos rizikos;
2. Neinvazinės diagnostikos iššūkiai, apsunkinantys ligos nustatymą;
3. Gydymo efektyvumo stebėsenos sunkumai bei esamų vertinimo gairių ribotumas.

Ligos sisteminio pobūdžio keliamas problemas galima iliustruoti aptariamu klinikiniu atveju bei remiantis mokslinės literatūros duomenimis. Sarkoidozė pasižymi daugiasisteme, kompleksiška eiga, o širdies pažeidimas šio konteksto fone tampa ypač reikšmingas dėl su juo susijusių pavojų paciento sveikatai ir gyvybei. Aptariamas klinikinis atvejis atskleidžia multisisteminės sarkoidozės diagnozę, apimančią plaučių, limfinės sistemos ir širdies pažeidimus. Vis dėlto, klinikinio atvejo sudėtingumas pirmiausia siejamas su širdies sarkoidoziniu pažeidimu, kuris reikšmingai blogina gyvenimo kokybę ir lemia nepalankesnę ligos prognozę. Pasikartojančios skilvelinės tachikardijos, kildavusios dėl sarkoidozinio širdies pažeidimo, lėmė dažnus pacientės apsilankymus gydymo įstaigoje. Blogėjanti širdies funkcija, ypač sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (iki 17 proc.), turėjo reikšmingą poveikį pacientės gyvenimo kokybei. Šie pokyčiai siejami su negrįžtamų randinių pakitimų nulemtu miokardo morfologiniu ir struktūriniu pažeidimu.

Širdies sarkoidozės neinvazinė diagnostika grindžiama kompleksiniu vertinimo principu, pasitelkiant įvairius vaizdinimo metodus. Aprašytas klinikinis atvejis iliustruoja multimodalinio vaizdinimo taikymą širdies sarkoidozės diagnostikoje. Įtariama diagnozė buvo nustatyta atlikus širdies magnetinio rezonanso tyrimą, o viso kūno ^{18}F -FDG PET bei SPECT tyrimų rezultatai patvirtino pirminius radinius, papildomai pagrįsdami širdies sarkoidozės tikimybę. Širdies sarkoidozės diagnozė buvo nustatyta taikant 2014 m. Širdies ritmo draugijos (*ang. The Heart Rhythm Society, HRS*) diagnostines gaires, kurios leidžia diagnozę pagrįsti alternatyviais kriterijais, kai endomiokardo biopsija nėra atlikta. Pacientei širdies sarkoidozės diagnozė buvo nustatyta remiantis klinikinės diagnostikos kriterijais, kuomet histologiškai patvirtinama ekstrakardinė sarkoidozė – šiuo atveju nustatytas lėtinis, ne nekrotizuojantis granulominis limfadenitas bei pneumonitas – sarkoidozei būdingi pokyčiai. Taip pat, pacientė atitiko daugiau nei vieną papildomą klinikinės diagnostikos kriterijų, numatytą širdies sarkoidozės diagnostinėse gairėse: stebėtas vėlyvas gadolinio kontrasto kaupimas širdies MRT tyrimo metu bei nepaaiškinta kairiojo skilvelio išstūmio frakcija < 40 procentų. ^{18}F -FDG PET tyrimas, atliktas po diagnostikos patvirtinimo, siekiant įvertinti sarkoidozės pažeidimo apimtį, suteikė papildomų įrodymų, kurie atitiko HRS gairių širdies sarkoidozės diagnostinius kriterijus. Kita panašios simptomatikos širdies patologija buvo ekskluduota. Atlikus kontrastinę krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją bei vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografiją, vainikinėse arterijose nebuvo nustatyta anatominių anomalijų,

aterosklerozinių plokštelių ar spindžio susiaurėjimo požymių. Vis dėlto, širdies sarkoidozės diagnozę palaikė tyrimo metu nustatyta išreikšta kairiojo skilvelio trabekuliarizacija. Taigi, būtina pabrėžti, kad tiek širdies sarkoidozės diagnostikos, tiek diferencinės diagnostikos atveju multimodalinis vaizdinimas atlieka esminį vaidmenį, siekiant tiksliai nustatyti esamą patologiją bei ją identifikuoti kuo ankstyvesnėse ligos stadijose.

Remiantis Pöyhönen et al. atliktu tyrimu, vidutinis laikotarpis, skaičiuojamas nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo iki širdies sarkoidozės diagnozės, yra 4,4 mėnesio 2010-2014 metais bei 3 mėnesiai 2015-2019 metais (1). Atsižvelgiant į šiuos duomenis, galima teigti, kad širdies sarkoidozės diagnostika ir atpažinimas spartėja, tačiau būtina nepamiršti, jog šie procesai gali kisti priklausomai nuo šalių ir institucijų. Kalbant apie širdies sarkoidozės diagnozės nustatymo laiką, priklausomai nuo pagrindinių simptomų, šis laikotarpis siekia 1,5 mėnesio skilvelinėms tachiaritmijoms, 2,9 mėnesio širdies nepakankamumui, 4,0 mėnesio aukšto laipsnio AV blokada ir 4,0 mėnesio kitiems kartu pasireiškiantiems simptomams (1). Laikotarpis nuo pradinės diagnozės iki sėkmingo pirminio gydymo kortikosteroidais trunka apytiksliai 6 mėnesius (13). Aptariamam atveju, pacientės diagnozė buvo nustatyta po dviejų mėnesių nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo, kas atitinka literatūroje nurodytą vidutinį laiką. Ankstyvos diagnostikos reikšmė ypatingai akcentuojama atsižvelgiant į negrįžtamų randinių pakitimų sukeltus simptomų sunkumus. Kaip teigiama literatūroje, miokardo randėjimas lemia laidžiosios sistemos ir ritmo sutrikimus (ypač skilvelines aritmijas), miokardo sienelių motorinių funkcijų sutrikimus, taip pat aneurizminių pokyčių vystymąsi (8,10).

Aptariant gydymo efektyvumo vertinimą, būtina pabrėžti galimas širdies sarkoidozės baigtis. Sėkmingo gydymo atveju liga gali sėkmingai regresuoti, tačiau nepritaikius tinkamos terapijos, išsivysto negrįžtami randiniai miokardo pažeidimai, sukeliantys širdies funkcijos pablogėjimą. Nors aptariamam klinikiniam atveju pacientei buvo taikyta gydymo schema, pagrįsta didelėmis prednizolono dozėmis, vėliau laipsniškai mažinant dozę pagal atitinkamą algoritmą, gydymo efektyvumo radiologinis vertinimas buvo ribotas. Pradinis ir pirmasis kontrolinis PET tyrimai (atitinkamai atlikti 2015 m. rugpjūtį ir 2016 m. kovą) parodė tikėtiną teigiamą terapinį atsaką į gydymą kortikosteroidais. Vis dėlto, praėjus šešeriems metams, pakartotinių PET ir SPECT tyrimų metu aktyvių ¹⁸F-FDG kaupimo židinių miokarde nebuvo nustatyta, tačiau identifikuoti išplitę, gilūs ir padidėjusios apimtys randiniai miokardo pažeidimai, būdingi pažengusiai, fibrozės dominuojamai širdies sarkoidozės stadijai su negrįžtamais struktūriniais pažeidimais. Kontrolinių tyrimų dinamikos įvertinimui atlikimas trumpesniu laikotarpiu buvo negalima dėl reglamentuotų tyrimo kompensavimo apribojimų, todėl pacientės stebėjimas buvo vykdomas remiantis klinikiniais įvertinimais. Analizuojant šio klinikinio atvejo eigą, galima teigti, kad gydymo poveikis buvo ribotas. Reguliarus bei ankstyvas gydymo atsako sekimas galėjo sudaryti galimybes laiku koreguoti terapinę strategiją ir išvengti negrįžtamų struktūrinių pakitimų. Dėl visuotinai priimtų gydymo efektyvumo stebėsenos

gairių stokos, kontroliniai tyrimai įvairiose gydymo įstaigose atliekami vadovaujantis centro vidinėmis nuostatomis ir įsitvirtinusia klinicine praktika. Siekiant užtikrinti sistemingą ir veiksmingą gydymo monitoringą, būtini platesnio masto moksliniai tyrimai ir tarptautiniu lygmeniu suderintos metodinės rekomendacijos.

6. IŠVADOS

Širdies sarkoidozės diagnostika, ypač ankstyvose stadijose, išlieka sudėtinga dėl heterogeniško klinikinio ligos pasireiškimo, patognominių požymių nebuvimo, radiologinio vaizdavimo sunkumų, susijusių su ankstyvosiomis ligos stadijomis, ir galimų apribojimų, susijusių su pažangių metodų pasiekiamumu. Vis dėlto, laiku nustatyta diagnozė turi didelę prognostinę reikšmę, atsižvelgiant į prieinamas gydymo ir ligos stebėjimo galimybes. Klinikinis budrumas širdies sarkoidozės atžvilgiu yra itin svarbus dėl didelės mirštamumo ir mirtingumo rizikos, jei liga negydoma. Nediagnozuota širdies sarkoidozė gali sukelti sunkias komplikacijas, o pavojingiausia iš jų – staigi kardialinė mirtis. Aukšti branduolinės medicinos vaizdinimo jautrumo rodikliai, kartu su naujų tikslių radionuklidų pažanga, leidžia vertinti įvairius miokardo ląstelinius mechanizmus, tokius kaip uždegimas, infiltracija, metabolizmas ir fibrozė, bei suteikia galimybę diagnozuoti širdies sarkoidozę tiek ankstyvosiose, tiek pažengusiose ligos stadijose.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Pöyhönen P, Lehtonen J, Velikanova D, Simonen P, Uusitalo V, Mälkönen H, et al. 30-Year Trends in the Incidence, Characteristics, and Outcome of Cardiac Sarcoidosis in a Nationwide Cohort. *JACC Adv.* 2024 Aug;3(8):101102.
2. Kawai H, Sarai M, Toyama H, Izawa H. Activation of cardiac sarcoidosis associated with development of gastric cancer: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2021 Feb;5(2):ytaa558.
3. Ghallab M, Cancarevic I, Noff NC, Miller D, Foster A, Alagha Z, et al. Cardiac Sarcoidosis Presented With Hiccups: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2023 Jun;15(6):e40078.
4. Müller ML, Poller W, Skurk C, Poddubnyy D, Siegmund B, Schneider T, et al. Cardiac sarcoidosis presenting with complex conduction abnormalities as the first manifestation of widespread systemic sarcoidosis: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2023 Jan;7(1):ytad017.
5. Marsalisi C, Sousou JM, Guo HJ, Deol T, Lam L, Irfan W, et al. Cardiac Sarcoidosis: A Case Report on the Role of Cardiac Computed Tomography (CT) in the Evaluation of Advanced Atrioventricular Block. *Cureus.* 2023 May;15(5):e39479.
6. Rao Kulkarni RJ, Phadke AY, Prabhudesai PP, Balkundi KA. An Unusual Case of Atrial Wall Cardiac Sarcoidosis Detected on Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Scan. *Indian J Nucl Med.* 2021 Mar;36(1):46–9.
7. Vereckei A, Besenyi Z, Nagy V, Radics B, Vágó H, Jenei Z, et al. Cardiac Sarcoidosis: A Comprehensive Clinical Review. *Rev Cardiovasc Med.* 2024 Feb;25(2):37.
8. Kysperska K, Kuchynka P, Palecek T. Cardiac sarcoidosis: from diagnosis to treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021 Nov;165(4):347–59.
9. Ather K, Parulkar SS, Levine D, Tran C, Atalay MK, Apostolidou E. A Case of Isolated Cardiac Sarcoidosis Diagnosed With Multimodality Cardiac Imaging. *CASE (Phila).* 2021 Aug;5(4):213–6.
10. Korthals D, Bietenbeck M, Könemann H, Doldi F, Ventura D, Schäfers M, et al. Cardiac Sarcoidosis-Diagnostic and Therapeutic Challenges. *J Clin Med.* 2024 Mar 15;13(6).
11. Manabe O, Oyama-Manabe N, Aikawa T, Tsuneta S, Tamaki N. Advances in Diagnostic Imaging for Cardiac Sarcoidosis. *J Clin Med.* 2021 Dec 11;10(24).
12. Lehtonen J, Uusitalo V, Pöyhönen P, Mäyränpää MI, Kupari M. Cardiac sarcoidosis: phenotypes, diagnosis, treatment, and prognosis. *Eur Heart J.* 2023 May 1;44(17):1495–510.
13. Subramanian K, Martinez J, Osborne JR, Nicholson S, Van Parys J, Singh P, et al. Access to cardiac PET/CT by sarcoidosis patients and cost-effectiveness analysis of cardiac PET/MR compared to the standard of care. *Clin Imaging.* 2023 Feb;94:50–5.
14. Schindler TH, Valenta I. Another Step Toward Integrated MR/PET as Favored Imaging Modality in Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Mar;15(3):457–9.
15. Takaya Y, Nakamura K, Nishii N, Ito H. Clinical outcomes of patients with isolated cardiac sarcoidosis confirmed by clinical diagnostic criteria. *Int J Cardiol.* 2021 Dec 15;345:49–53.

16. Nakahara M, Takemoto M, Fujishima SI, Tsuchihashi T. A case report of recovery of sinus node abnormalities associated with right atrial involvement of “early-stage” cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Case Rep.* 2022 Dec;6(12):ytac447.
17. Wand AL, Chrispin J, Saad E, Mukherjee M, Hays AG, Gilotra NA. Current State and Future Directions of Multimodality Imaging in Cardiac Sarcoidosis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:785279.
18. Mathai SV, Patel S, Jorde UP, Rochlani Y. Epidemiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2022;18(2):78–93.
19. Lemay S, Massot M, Philippon F, Belzile D, Turgeon PY, Beaudoin J, et al. Ten Questions Cardiologists Should Be Able to Answer About Cardiac Sarcoidosis: Case-Based Approach and Contemporary Review. *CJC Open.* 2021 Apr;3(4):532–48.
20. Grodzinsky A, Fendler TJ, Howell G, Gupta S, Lawhorn S, Bhardwaj B, et al. Evolution of Diagnostic and Treatment Patterns of Cardiac Sarcoidosis. *Mo Med.* 2020 Dec;117(6):543–7.
21. Velikanova D, Pöyhönen P, Lehtonen J, Simonen P, Uusitalo V, Vihinen T, et al. End-Stage Heart Failure in Cardiac Sarcoidosis. *Circulation.* 2024 Mar 12;149(11):885–7.
22. Vereckei A, Katona G, Révész K, Vágó H, Müller V, Nagy B, et al. Cardiac sarcoidosis completely mimicking biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2022 Dec;9(6):4304–14.
23. Tan JL, Supple GE, Nazarian S. Sarcoid heart disease and imaging. *Heart Rhythm O2.* 2024 Jan;5(1):50–9.
24. Okada T, Kawaguchi N, Miyagawa M, Matsuoka M, Tashiro R, Tanabe Y, et al. Clinical features and prognosis of isolated cardiac sarcoidosis diagnosed using new guidelines with dedicated FDG PET/CT. *J Nucl Cardiol.* 2023 Feb;30(1):280–9.
25. Masunaga T, Hashimoto T, Fujino T, Ohtani K, Ishikawa Y, Yoshitake T, et al. Different Impact of Immunosuppressive Therapy on Cardiac Outcomes in Systemic Versus Isolated Cardiac Sarcoidosis. *Int Heart J.* 2024 Sep 30;65(5):856–65.
26. Sato K, Kawamatsu N, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, Ishizu T, Ieda M. Utility of Updated Japanese Circulation Society Guidelines to Diagnose Isolated Cardiac Sarcoidosis. *J Am Heart Assoc.* 2022 Jul 5;11(13):e025565.
27. Birnie D, Beanlands RSB, Nery P, Aaron SD, Culver DA, DeKemp RA, et al. Cardiac Sarcoidosis multi-center randomized controlled trial (CHASM CS- RCT). *Am Heart J.* 2020 Feb;220:246–52.
28. Frischknecht L, Schaab J, Schmauch E, Yalamanoglu A, Arnold DD, Schwaiger J, et al. Assessment of treatment response in cardiac sarcoidosis based on myocardial 18F-FDG uptake. *Front Immunol.* 2023;14:1286684.
29. Wiefels C, Weng W, Beanlands R, deKemp R, Nery PB, Boczar K, et al. Investigating the treatment phenotypes of cardiac sarcoidosis: A prospective cohort study. *Am Heart J Plus.* 2022 Dec;24:None.
30. Patterson KC, Rosenbach M, Bravo PE, Dubroff JG. Stable Extent of Recurrently Active Cardiac and Cutaneous Sarcoidosis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:729229.

31. Spence SD, Medor MC, Nery PB, Shepherd-Perkins E, Juneau D, Promislow S, et al. Exploring Occupational, Recreational, and Environmental Associations in Patients With Clinically Manifest Cardiac Sarcoidosis. *CJC Open*. 2020 Nov;2(6):585–91.
32. Xu C, Nery PB, Wiefels C, Beanlands RS, Spence SD, Juneau D, et al. Negative Association of Smoking History With Clinically Manifest Cardiac Sarcoidosis: A Case-Control Study. *CJC Open*. 2022 Sep;4(9):756–62.
33. Rojulpote C, Patil S, Vidula MK, Kotloff R, Prenner S, Bravo PE. Persistent FDG Uptake at Apical Aneurysm in a Patient With Cardiac Sarcoidosis. *JACC Case Rep*. 2023 Mar 15;10:101763.
34. Kawai H, Sarai M, Kato Y, Naruse H, Watanabe A, Matsuyama T, et al. Diagnosis of isolated cardiac sarcoidosis based on new guidelines. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):2662–71.
35. Elwazir MY, Bois JP, Abouezzeddine OF, Chareonthaitawee P. Imaging cardiac sarcoidosis and infiltrative diseases: diagnosis and therapeutic response. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar;64(1):51–73.
36. Kouranos V, Khatrar RS, Okafor J, Ahmed R, Azzu A, Baksi JA, et al. Predictors of outcome in a contemporary cardiac sarcoidosis population: Role of brain natriuretic peptide, left ventricular function and myocardial inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2023 Dec;25(12):2287–98.
37. Saraste A, Ståhle M, Roivainen A, Knuuti J. Molecular Imaging of Heart Failure: An Update and Future Trends. *Semin Nucl Med*. 2024 Sep;54(5):674–85.
38. Marschner CA, Aloufi F, Aitken M, Cheung E, Thavendiranathan P, Iwanochko RM, et al. Combined FDG PET/MRI versus Standard-of-Care Imaging in the Evaluation of Cardiac Sarcoidosis. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2023 Oct;5(5):e220292.
39. Cegła P, Cieplucha A, Pachowicz M, Chrapko B, Piotrowski T, Lesiak M. Nuclear cardiology: an overview of radioisotope techniques used in the diagnostic workup of cardiovascular disorders. *Kardiol Pol*. 2020 Jun 25;78(6):520–8.
40. Keijsers RGM, Grutters JC. In Which Patients with Sarcoidosis Is FDG PET/CT Indicated? *J Clin Med*. 2020 Mar 24;9(3).
41. Hwang IC, Bang JI, Yoon YE, Lee WW. Myocardial Positron Emission Tomography for Evaluation of Cardiac Sarcoidosis: Specialized Protocols for Better Diagnosis. *J Cardiovasc Imaging*. 2020 Apr;28(2):79–93.
42. Oyama-Manabe N, Manabe O, Aikawa T, Tsuneta S. The Role of Multimodality Imaging in Cardiac Sarcoidosis. *Korean Circ J*. 2021 Jul;51(7):561–78.
43. Genovesi D, Bauckneht M, Altini C, Popescu CE, Ferro P, Monaco L, et al. The role of positron emission tomography in the assessment of cardiac sarcoidosis. *BJR*. 2019 Aug;92(1100):20190247.
44. Osiecki S, Sterliński M, Marciniak-Emmons M, Dziuk M. Feasibility of (18)FDG PET in the cardiac inflammation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Mar;37(3):1097–104.
45. Divakaran S, Osborne MT. Preparation is everything: The impact of a structured preparation protocol on cardiac (18)F-FDG PET imaging for cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2021 Dec;28(6):2638–41.

46. Ozutemiz C, Koksel Y, Froelich JW, Rubin N, Bhargava M, Roukuz H, et al. COMPARISON OF THE EFFECT OF THREE DIFFERENT DIETARY MODIFICATIONS ON MYOCARDIAL SUPPRESSION IN (18)F-FDG PET/CT EVALUATION OF PATIENTS FOR SUSPECTED CARDIAC SARCOIDOSIS. *J Nucl Med*. 2021 Mar 26;62(12):1759–67.
47. Mushari NA, Soultanidis G, Duff L, Trivieri MG, Fayad ZA, Robson P, et al. An assessment of PET and CMR radiomic features for the detection of cardiac sarcoidosis. *Front Nucl Med*. 2024;4:1324698.
48. 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 Jul;11(7):1304–23.
49. Chareonthaitawee P, Bois JP. Quantitative FDG PET/CT to Guide Treatment of Cardiac Sarcoidosis: A Crucial Step Forward. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Oct;14(10):2017–9.
50. Vender RJ, Aldahham H, Gupta R. The role of PET in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022 Sep 1;28(5):485–91.
51. Mushari NA, Soultanidis G, Duff L, Trivieri MG, Fayad ZA, Robson P, et al. Exploring the Utility of Radiomic Feature Extraction to Improve the Diagnostic Accuracy of Cardiac Sarcoidosis Using FDG PET. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:840261.
52. Kraaijvanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front Immunol*. 2020;11:1443.
53. Owusu R, Alakhras H, Strubchevska K, Walsh DG. Isolated Cardiac Sarcoidosis Presenting as High-Degree Atrioventricular Block. *Cureus*. 2024 Jun;16(6):e62685.
54. Coulden RA, Sonnex EP, Abele JT, Crean AM. Utility of FDG PET and Cardiac MRI in Diagnosis and Monitoring of Immunosuppressive Treatment in Cardiac Sarcoidosis. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Aug;2(4):e190140.
55. Badlani JT, Poornima IG, Thosani A, Biederman RWW. Cardiac Sarcoidosis Causing Ventricular Tachycardia After Myocardial Infarction: A Shocking Diagnosis. *JACC Case Rep*. 2020 Jun 17;2(7):1056–61.
56. Al Hayja MA, Vinjamuri S. Cardiac sarcoidosis: the role of cardiac MRI and (18)F-FDG-PET/CT in the diagnosis and treatment follow-up. *Br J Cardiol*. 2023;30(1):7.
57. Ostwani W, Hanna C, Brice AE, Wymer DC. Waxing and Waning Presentation of Isolated Cardiac Sarcoidosis on Sequential (18)F-FDG PET Examinations. *J Nucl Med Technol*. 2020 Dec;48(4):378–80.
58. Ishizuka M, Kashimura T, Watanabe M, Kase M, Sakai R, Okubo T, et al. Optimal Timing of Serial (18)F-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography after Prednisolone Treatment Introduction for Cardiac Sarcoidosis. *Int Heart J*. 2023 Mar 31;64(2):196–202.
59. Mathijssen H, Tjoeng TWH, Keijsers RGM, Bakker ALM, Akdim F, van Es HW, et al. The usefulness of repeated CMR and FDG PET/CT in the diagnosis of patients with initial possible cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Res*. 2021 Dec 20;11(1):129.

60. Hutt E, Vega Brizneda MP, Jellis CL, Neto MLR, Jaber WA, Cremer PC. Discordant cardiac inflammation between 18F-FDG PET and CMR in patients with cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Rep.* 2024 Oct 1;8(1):31.
61. Tuominen H, Haarala A, Tikkakoski A, Kähönen M, Nikus K, Sipilä K. FDG-PET in possible cardiac sarcoidosis: Right ventricular uptake and high total cardiac metabolic activity predict cardiovascular events. *J Nucl Cardiol.* 2021 Feb;28(1):199–205.
62. Niemelä M, Uusitalo V, Pöyhönen P, Schildt J, Lehtonen J, Kupari M. Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation in Cardiac Sarcoidosis: A Multimodality Imaging Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Sep;15(9):1622–31.
63. Subramanian M, Swapna N, Ali AZ, Saggi DK, Yalagudri S, Kishore J, et al. Pre-Treatment Myocardial (18)FDG Uptake Predicts Response to Immunosuppression in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021 Oct;14(10):2008–16.
64. Shi T, Miller EJ. Novel Radiotracers for Molecular Imaging of Myocardial Inflammation: an Update Focused on Clinical Translation of Non-18F-FDG Radiotracers. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2023;16(1):1–9.
65. Lucinian YA, Martineau P, Abikhzer G, Harel F, Pelletier-Galarneau M. Novel tracers to assess myocardial inflammation with radionuclide imaging. *J Nucl Cardiol.* 2024 Dec;42:102012.
66. Furuya S, Naya M, Manabe O, Hirata K, Ohira H, Aikawa T, et al. 18F-FMISO PET/CT detects hypoxic lesions of cardiac and extra-cardiac involvement in patients with sarcoidosis. *Journal of Nuclear Cardiology.* 2021 Oct;28(5):2141–8.
67. Martineau P, Pelletier-Galarneau M, Juneau D, Leung E, Nery P, deKemp R, et al. FLT-PET for the assessment of systemic sarcoidosis including cardiac and CNS involvement: a prospective study with comparison to FDG-PET. *EJNMMI Res.* 2020 Dec 10;10(1):154.
68. Siebermair J, Kessler L, Kupusovic J, Rassaf T, Rischpler C. Cardiac fibroblast activation detected by (68)Gallium-FAPI-46 positron emission tomography-magnetic resonance imaging as a sign of chronic activity in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Case Rep.* 2022 Jan;6(1):ytac005.
69. Cardoso R, Leucker TM. Applications of PET-MR Imaging in Cardiovascular Disorders. *PET Clin.* 2020 Oct;15(4):509–20.
70. Aquino GJ, Mastrodicasa D, Alabed S, Abohashem S, Wen L, Gill RR, et al. Radiology: Cardiothoracic Imaging Highlights 2023. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2024 Apr;6(2):e240020.
71. Dubrey S, Sharma R, Underwood R, Mittal T, Wells A. Sarcoidosis of the cardio–pulmonary systems. *Clinical Medicine.* 2016 Feb;16(1):34–41.
72. Okafor J, Azzu A, Ahmed R, Cassimon B, Wechalekar K, Wells A, et al. A rare case of extensive biventricular cardiac sarcoidosis with reversible torrential tricuspid regurgitation. *J Nucl Cardiol.* 2023 Oct;30(5):1904–9.