



Disponibile online all'indirizzo www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



RASSEGNA

Ruolo emergente nella pratica clinica della PET con ^{18}F -FDG nei pazienti con sarcoidosi

The emerging role of whole-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with sarcoidosis

Silvia Taralli, Giorgio Treglia*, Alessandro Giordano

Istituto di Medicina Nucleare (Direttore: Prof. Alessandro Giordano), Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Ricevuto il 16 marzo 2011; accettato il 28 aprile 2011
disponibile online il 30 giugno 2011

KEYWORDS

Positron emission tomography;
 ^{18}F -FDG;
Sarcoidosis.

Summary

Introduction: The purpose of this article is to examine the emerging role of whole-body positron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) in patients with sarcoidosis.

Materials and methods: We reviewed the literature on the use of FDG-PET in patients with sarcoidosis to identify how this technique is being applied in clinical practice.

Results and discussion: Our review shows that: 1) sarcoidosis is commonly associated with increased FDG uptake. Therefore, positive findings should be interpreted with caution when FDG-PET is being used to distinguish benign from malignant abnormalities; 2) FDG-PET seems to be a very useful molecular imaging method for staging sarcoidosis, identification of occult sites of involvement, guiding biopsy procedures, and monitoring patients' responses to treatment; and 3) in patients with sarcoidosis, the diagnostic accuracy of FDG-PET is superior to that of ^{67}Ga scintigraphy.

© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria sistemica a eziologia sconosciuta, caratterizzata da un accumulo di linfociti T e fagociti mononucleati, granulomi non caseosi (lesione istopatologica caratteristica della sarcoidosi) e dal sovvertimento della normale architettura tissutale [1–3]. La

storia naturale e il decorso di questa patologia sono variabili e imprevedibili, considerando le multiple e ubiquitarie localizzazioni di malattia possibili e l'ampio spettro di manifestazioni cliniche [1,2,4].

Le metodiche di diagnostica per immagini rivestono un ruolo importante nella gestione clinica dei pazienti con sarcoidosi, sia alla prima valutazione sia durante il follow-up.

* Corrispondenza: Istituto di Medicina Nucleare, Centro PET-TC, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, I.go Gemelli 8 - 00168 Roma.

E-mail: giorgiomednuc@libero.it (G. Treglia).

La radiografia del torace, la tomografia computerizzata (TC) e la scintigrafia con Gallio-67 (^{67}Ga) sono metodiche di imaging spesso impiegate a tale scopo. I più comuni reperti radiologici sono la linfadenopatia ilare polmonare bilaterale e quella mediastinica, spesso in associazione con lesioni polmonari [1,2,5].

La tomografia a emissione di positroni (PET) con ^{18}F -fluorodesossiglucosio (FDG) è una metodica di imaging funzionale molto utile in campo oncologico; tuttavia, è ben noto che lesioni di natura infiammatoria e infettiva possono comportare risultati falsamente positivi in ambito oncologico [6,7]. È stato infatti dimostrato che le cellule dell'infiammazione, quali macrofagi, linfociti, granulociti neutrofilii, così come i fibroblasti, captano avidamente l'FDG, analogo del glucosio; pertanto, tale composto può essere usato anche come tracciante per lo studio delle infiammazioni [8–11], compresa la sarcoidosi (fig. 1).

Scopo di questa rassegna è valutare il ruolo emergente, nella pratica clinica, della PET con FDG in pazienti con sarcoidosi.

Ruolo della PET con FDG nei pazienti con sarcoidosi

Stadiazione, ricerca di lesioni occulte e guida alla biopsia

Nel 1998 Yamada et al. [12] hanno studiato il ruolo di due differenti traccianti PET, FDG e ^{11}C -metionina (Metionina), un tracciante aminoacidico, nella valutazione del coinvolgimento linfonodale toracico in 31 pazienti con sarcoidosi polmonare. La sensibilità complessiva della PET con FDG e di quella con Metionina nel rilevare linfadenopatie

toraciche è stata del 97% in entrambi i casi (30/31 pazienti). Il valore medio di captazione di FDG è stato significativamente più elevato di quello della Metionina ($p < 0,01$). Suddividendo i pazienti in due gruppi, il gruppo FDG-dominante (rapporto di captazione FDG/Metionina ≥ 2) e il gruppo Metionina-dominante (rapporto di captazione FDG/metionina < 2), si è riscontrato che l'incidenza di linfadenopatie invariate e la comparsa di coinvolgimento polmonare, valutate mediante TC, erano più alte nel gruppo Metionina-dominante (67%) rispetto a quello FDG-dominante (22%) ($p < 0,05$). Da questi dati si evince che:

- sia l'FDG sia la Metionina si accumulano nei linfonodi mediastinici e ilari dei pazienti con sarcoidosi, e ciò suggerisce che le lesioni da sarcoidosi abbiano un'alta richiesta energetica sia di glucosio sia di aminoacidi;
- la diversa captazione di FDG e Metionina nei linfonodi toracici potrebbe fornire informazioni riguardo alla prognosi a breve termine dei pazienti con sarcoidosi, indicando una buona prognosi per il gruppo FDG-dominante e una cattiva prognosi per il gruppo Metionina-dominante.

Nel 2007 Kaira et al. [13] hanno indagato l'utilità della PET con ^{18}F -metiltirosina (FMT), un tracciante aminoacidico, in combinazione con la PET con FDG, nella diagnosi di sarcoidosi in 24 pazienti con sospetta neoplasia. Lo studio includeva 17 pazienti con manifestazioni extrapolmonari di sarcoidosi che mimavano una condizione di malignità, 3 pazienti oncologici con presenza di linfadenopatie ilari bilaterali e 4 pazienti con multipli noduli che mimavano metastasi polmonari. Nei pazienti esaminati tutte le linfadenopatie presentavano un'aumentata captazione di FDG e nessun accumulo di FMT. Tutte le lesioni extralinfonodali (come fegato, milza e scheletro) risultavano positive alla PET con FDG e negative alla PET con FMT. In nessun paziente veniva confermata la presenza di una neoplasia. Questi risultati confermano che

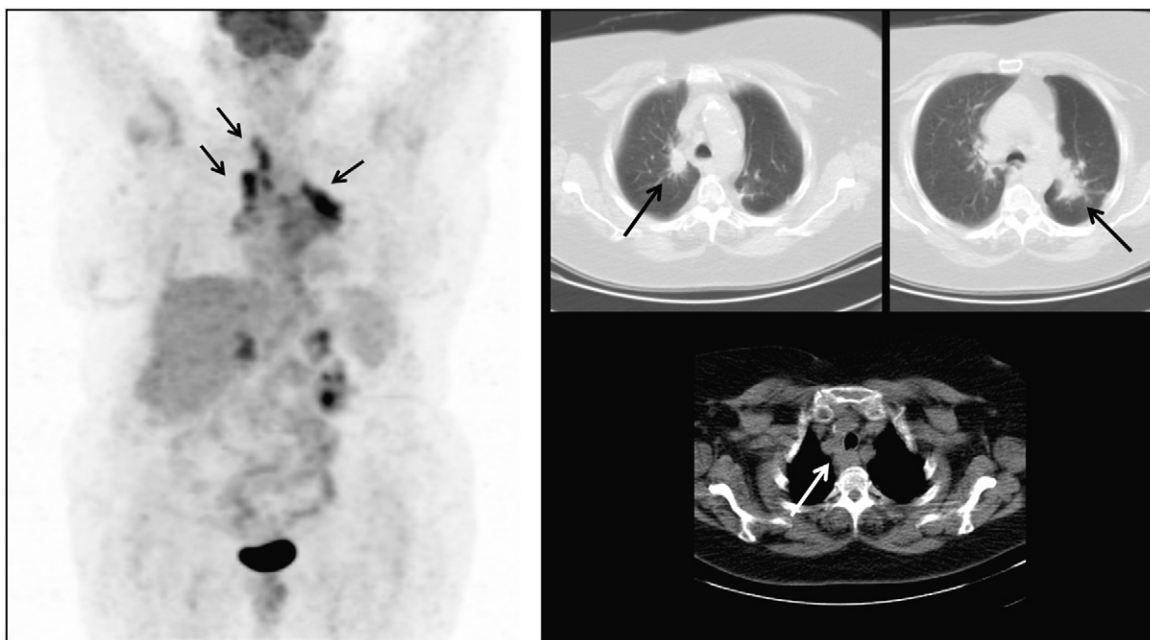


Figura 1 Donna di 37 anni con diagnosi istologica di sarcoidosi. La PET/TC con FDG ha contribuito alla corretta stadiazione e valutazione dell'attività di malattia, documentando l'incrementato accumulo del tracciante metabolico in corrispondenza di alcune lesioni polmonari bilaterali e a livello di alcuni linfonodi mediastinici (frecce).

la PET con FDG è di solito positiva nelle lesioni da sarcoidosi e, perciò, tale metodica non potrebbe differenziare questa patologia dalle patologie neoplastiche (che mostrano spesso aumentato accumulo di FDG). L'impiego della PET con FMT, in combinazione con la PET con FDG, potrebbe pertanto rappresentare un metodo efficace per distinguere la sarcoidosi dalle lesioni neoplastiche.

Teirstein et al. [14] nel loro lavoro del 2007 hanno studiato il ruolo della PET con FDG nell'identificazione di sedi occulte di sarcoidosi. Gli autori hanno valutato retrospettivamente 188 esami PET con FDG eseguiti in 137 pazienti con sarcoidosi; 139 esami PET su 188 (74%) sono risultati positivi. Le sedi anatomiche più frequentemente positive sono state: linfonodi mediastinici (54 esami), linfonodi extratoracici (30 esami) e polmoni (24 esami); inoltre, sono state identificate 20 sedi occulte di malattia. In totale, 36 pazienti sono stati trattati, ma solo 11 hanno mostrato una riduzione della captazione di FDG dopo terapia corticosteroidea. L'esame PET con FDG è risultato positivo a livello polmonare nei due terzi dei pazienti con sarcoidosi in stadio radiologico II e III, mentre l'esame PET con FDG negativo a livello polmonare è stato di comune riscontro in pazienti in stadio radiologico 0, I e IV. Questi reperti suggeriscono come la PET con FDG sia un prezioso strumento per identificare sedi occulte da sottoporre a biopsia diagnostica in pazienti con sarcoidosi.

Nel 2009 Keijsers et al. [15] hanno valutato la sensibilità della PET con FDG in pazienti con sarcoidosi e la sua correlazione con l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e il recettore dell'interleuchina-2 (sIL-2R), marcatori sierologici ampiamente usati per determinare lo stato di attività della sarcoidosi. Questo studio retrospettivo includeva 36 pazienti con sarcoidosi; la PET con FDG è risultata positiva in 34/36 pazienti (94%). Fra i 32 pazienti con coinvolgimento polmonare, in 19 sono state riscontrate lesioni extrapolmonari e in 2 erano presenti lesioni extrapolmonari in assenza di coinvolgimento polmonare. Perciò, un totale di 21 pazienti (58%) aveva localizzazione di malattia in sede extrapolmonare. Tredici pazienti (36%) presentavano un aumento del valore di ACE e 17 pazienti (47%) un aumento del valore di sIL-2R. Non è stata individuata alcuna correlazione tra accumulo di FDG e valori di ACE o sIL-2R. Tra i 34 pazienti con PET con FDG positiva, 12 hanno mostrato un incremento del valore di ACE (35%) e 16 un aumento del valore di sIL-2R (47%). Tra i pazienti con valore di ACE aumentato, 12/13 mostravano una PET con FDG positiva (92%); tra i pazienti con un aumento del valore di sIL-2R, 16/17 presentavano una PET con FDG positiva (94%). Questi risultati dimostrano che la PET con FDG è una tecnica molto sensibile per lo studio dei pazienti con sarcoidosi, a differenza dei valori di ACE e sIL-2R.

Recentemente, Keijsers et al. [16] hanno confrontato la PET con FDG con i pattern cellulari del lavaggio broncoalveolare (BAL) in 77 pazienti con sarcoidosi. La PET con FDG è risultata positiva in 75 pazienti (97%) e 73 di loro hanno dimostrato coinvolgimento toracico (95%). Aumentata attività metabolica in sede mediastinica/ilare era presente in tutti i 73 pazienti, accompagnata da aumentata attività metabolica in sede parenchimale polmonare in 50 pazienti. Nessun paziente presentava aumentata attività metabolica nel parenchima polmonare in assenza di coinvolgimento mediastinico/ilare. Complessivamente, l'accumulo di FDG nel parenchima polmonare ha mostrato una significativa correlazione con la percentuale di neutrofili ($r = 0,38$;

$p < 0,01$); l'accumulo di FDG in sede mediastinica/ilare correlava significativamente con il rapporto tra i linfociti T CD4 e i linfociti T CD8 ($r = 0,39$; $p < 0,01$). Questi risultati suggeriscono che la PET con FDG correla con il rapporto CD4/CD8 e con la percentuale di neutrofili del BAL.

Valutazione della risposta al trattamento

Nel 2008 Braun et al. [17] hanno indagato il ruolo della PET/TC con FDG nel monitoraggio della terapia corticosteroidea in 20 pazienti con sarcoidosi. Per valutare l'efficacia del trattamento corticosteroideo, 5 pazienti hanno eseguito una seconda PET/TC con FDG dopo il trattamento. Due pazienti hanno mostrato una completa regressione di tutti i focolai di captazione patologica del tracciante, dato che correlava con il miglioramento clinico e che ha permesso la sospensione della terapia; in 2 casi si è ottenuto un miglioramento del quadro PET, ma con regressione incompleta della malattia mediastinico-polmonare; in un paziente è stata attestata progressione di malattia. Questi risultati suggeriscono che la PET/TC con FDG permetterebbe di seguire l'efficacia del trattamento corticosteroideo in pazienti affetti da sarcoidosi.

Nel 2008 Keijsers et al. [18] hanno esaminato il ruolo della PET con FDG nella valutazione della risposta al trattamento in 12 pazienti con sarcoidosi trattati con infliximab (terapia anti-tumor necrosis factor- α). La PET con FDG è stata eseguita prima e dopo il trattamento; l'effetto del trattamento è stato valutato mediante esame clinico, dosaggio di ACE e sIL-2R, misura della capacità vitale (CV) e della capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio (DLCO), radiografia del torace. La PET con FDG pre-infliximab era positiva in tutti i pazienti: in tutti i pazienti (12/12) si riscontrava coinvolgimento polmonare; 8 pazienti mostravano anche coinvolgimento extrapolmonare. La sintomatologia clinica era migliorata in seguito al trattamento in 11/12 pazienti, mentre gli stadi radiologici non si sono modificati. La PET con FDG post-infliximab ha rivelato miglioramento o normalizzazione del quadro nei pazienti clinicamente responsivi e incremento dell'attività metabolica delle lesioni nell'unico paziente non responsivo al trattamento. Una riduzione di accumulo di FDG a livello del parenchima polmonare correlava con un miglioramento della CV ($r = -0,75$; $p < 0,01$). Non sono state osservate correlazioni significative tra l'accumulo di FDG e gli altri parametri esaminati. Questi risultati suggeriscono che i cambiamenti rilevati all'imaging PET con FDG, dopo trattamento con infliximab in pazienti con sarcoidosi, correlano in larga misura con i segni di miglioramento clinico; tale dato supporta l'ipotesi che la captazione di FDG possa essere usata per monitorare gli effetti della terapia.

Confronto tra PET con FDG e scintigrafia con ^{67}Ga

Nel 1998 Yamada et al. [12] hanno studiato 31 pazienti con sarcoidosi, utilizzando sia la scintigrafia con ^{67}Ga sia la PET con FDG, e hanno riscontrato che l'accumulo di ^{67}Ga correlava con l'accumulo di FDG in questi pazienti ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

Nel 2006 Nishiyama et al. [19] hanno confrontato la PET con FDG e la scintigrafia con ^{67}Ga nella valutazione del

coinvolgimento polmonare ed extrapolmonare in 18 pazienti con sarcoidosi. Cinque pazienti presentavano solo lesioni polmonari, 12 pazienti avevano lesioni sia polmonari sia extrapolmonari e un paziente aveva solo una lesione extrapolmonare. La scintigrafia con ^{67}Ga ha rilevato 17/21 localizzazioni polmonari (81%) e 15/31 localizzazioni extrapolmonari di malattia (48%). La PET con FDG ha rilevato tutte le 21 localizzazioni polmonari di malattia (100%) e 28/31 localizzazioni extrapolmonari (90%). La PET con FDG sembra quindi essere preferibile, in pazienti con sarcoidosi, rispetto alla scintigrafia con ^{67}Ga , alla luce di una sensibilità complessivamente migliore. La PET con FDG inoltre offre diversi vantaggi pratici, come la minore radioesposizione (dose efficace pari a circa 0,02 mSv/MBq per la PET con FDG contro 0,1 mSv/MBq per la scintigrafia con ^{67}Ga) e il minor tempo intercorrente tra l'iniezione del radiocomposto e l'acquisizione delle immagini (l'acquisizione delle immagini PET avviene a circa un'ora dall'iniezione di FDG, invece la scintigrafia con ^{67}Ga prevede solitamente l'acquisizione delle immagini a circa 48 ore dall'iniezione del radiocomposto, con possibile acquisizione di immagini tardive da 3 fino a 5 giorni dall'iniezione del radiocomposto).

Prager et al. [20] nel 2008 hanno analizzato i possibili vantaggi della PET con FDG rispetto alla scintigrafia con ^{67}Ga durante la valutazione primaria di pazienti con sarcoidosi. Sono stati studiati, con entrambe le metodiche, 24 pazienti con sarcoidosi istologicamente dimostrata. Si è osservata una differenza statisticamente significativa tra le due metodiche ($p < 0,002$) nella rilevazione di lesioni toraciche ed extratoraciche da sarcoidosi. La scintigrafia con ^{67}Ga ha rilevato un totale di 64 lesioni, mentre la PET con FDG ha rilevato 85 lesioni. Vi è stata una completa concordanza tra PET con FDG e scintigrafia con ^{67}Ga nelle manifestazioni toraciche in 4 pazienti (16,6%), e nelle manifestazioni extratoraciche in 5 pazienti (20,8%). Nella sarcoidosi toracica, la PET con FDG ha rilevato più focolai di malattia rispetto alla scintigrafia con ^{67}Ga in 10/24 pazienti (41,6%), e nella sarcoidosi a localizzazione extratoracica in 7/24 pazienti (29,1%). In conclusione, la PET con FDG dimostrerebbe una sensibilità maggiore rispetto alla scintigrafia con ^{67}Ga nella valutazione di malattia in sede toracica ed extratoracica in pazienti con sarcoidosi.

Nel loro studio del 2008 Braun et al. [17] hanno valutato il ruolo della PET/TC con FDG nella diagnosi di sarcoidosi in 20 pazienti: 13 casi con localizzazione toracica di malattia e 7 casi con localizzazione extratoracica. Tutti i pazienti hanno eseguito una PET/TC con FDG e 12 di loro hanno effettuato anche una scintigrafia con ^{67}Ga . Sia la PET/TC con FDG sia la scintigrafia con ^{67}Ga hanno messo in evidenza multipli focolai extratoracici di captazione patologica del tracciante, suggerendo la presenza di malattia granulomatosa attiva, che non era stata precedentemente rilevata dalle metodiche di imaging convenzionale. Considerando sia le localizzazioni di sarcoidosi toraciche sia quelle extratoraciche, la sensibilità della PET/TC con FDG era del 78% (sono state correttamente identificate 28/36 sedi di malattia istologicamente dimostrate). Considerando solo i 12 pazienti che hanno eseguito entrambe le indagini scintigrafiche, la sensibilità complessiva della scintigrafia con ^{67}Ga e della PET/TC con FDG era, rispettivamente, del 58% e del 79%. Questi risultati suggeriscono che la PET/TC con FDG permette di ottenere una mappa morfofunzionale completa delle localizzazioni di infiammazione attiva in pazienti con sarcoidosi, in particolare nelle forme atipiche, complesse e multisistemiche. In tale settore, la migliore qualità delle immagini, le migliori caratteristiche tecniche e la migliore sensibilità sono a favore della PET/TC con FDG rispetto alla scintigrafia con ^{67}Ga .

Limitazioni

La PET con FDG non permette di differenziare tra lesioni infiammatorie e neoplastiche, entrambe caratterizzate solitamente da aumento di accumulo del tracciante metabolico. Per questo motivo la PET con FDG è utilizzata nella sarcoidosi, in particolare, per monitorare la malattia in pazienti con diagnosi accertata.

Bisogna inoltre considerare che questa metodica diagnostica è caratterizzata da costi relativamente più elevati e minore disponibilità, se paragonata ad altre metodiche di diagnostica per immagini, per esempio la TC.

Un'altra limitazione è costituita dalla mancanza di studi che abbiano valutato, su casistiche adeguatamente

Tabella 1 Principali lavori (pubblicati fino al 2010 e con campione > 10 pazienti) sul ruolo della PET con FDG nella sarcoidosi.

Autori	Anno	Nazione	N. pazienti con sarcoidosi che hanno eseguito PET	Sesso (% maschi)	Età media (anni)	Tecnica PET	Traccianti PET usati	Altri traccianti usati
Yamada Y, et al. [12]	1998	Giappone	31	61	NR	PET	FDG + Met	^{67}Ga
Nishiyama Y, et al. [19]	2006	Giappone	18	33	59	PET	FDG	^{67}Ga
Kaira K, et al. [13]	2007	Giappone	24	37	43	PET	FDG + FMT	—
Teirstein AS, et al. [14]	2007	Stati Uniti	137	52	50	PET/TC	FDG	—
Prager E, et al. [20]	2008	Austria	24	46	52	PET	FDG	^{67}Ga
Braun JJ, et al. [17]	2008	Francia	20	55	51	PET/TC	FDG	^{67}Ga
Keijsers RG, et al. [18]	2008	Olanda	12	50	44	PET	FDG	—
Keijsers RG, et al. [15]	2009	Olanda	36	44	39	PET	FDG	—
Keijsers RG, et al. [16]	2010	Olanda	77	58	39	PET	FDG	—

Legenda: NR = non riportato; FDG = ^{18}F -fluorodesossiglucosio; Met = ^{11}C -metionina; FMT = ^{67}Ga = Gallio-67.

numerose, il ruolo della PET con FDG nella sarcoidosi localizzata in alcuni organi (per esempio la cute, il fegato, il tratto gastrointestinale, il sistema nervoso), sedi potenziali di lesioni che possono sfuggire alla PET con FDG.

Allo stato attuale, inoltre, vi sono studi controversi riguardo alla valutazione dell'interessamento cardiaco della sarcoidosi; in proposito, uno dei problemi è costituito dal fisiologico accumulo di FDG a livello del miocardio, inconveniente forse risolvibile attraverso una dieta ristretta di carboidrati [21–27].

Sono inoltre necessari ulteriori studi su casistiche più ampie per definire il corretto ruolo della PET con FDG nei pazienti con sarcoidosi.

Conclusioni

Al termine della presente rassegna sul ruolo della PET con ¹⁸F-FDG in pazienti affetti da sarcoidosi (*tab. 1*) si può concludere che:

- la sarcoidosi determina solitamente un aumentato accumulo di FDG nella sede delle lesioni, pertanto il riscontro di una PET con FDG positiva dovrebbe essere interpretato con cautela nel differenziare tra patologie infiammatorie e neoplastiche;
- in pazienti con sarcoidosi, la PET con FDG sembra essere una metodica di imaging molecolare molto utile per la stadiazione, l'identificazione di sedi occulte di malattia, la guida alla biopsia e per monitorare la risposta al trattamento;
- in pazienti con sarcoidosi, la PET con FDG mostra un'accuratezza diagnostica migliore rispetto alla scintigrafia con ⁶⁷Ga, grazie alla sua maggiore sensibilità (principalmente dovuta alla qualità superiore delle immagini PET con FDG in confronto a quelle della scintigrafia con ⁶⁷Ga) e offre diversi vantaggi pratici (minore radioesposizione, minor intervallo di tempo tra iniezione del tracciante e acquisizione delle immagini e, quindi, minor durata dell'esame).

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011;139(1):174–82.
- [2] Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357(21):2153–65.
- [3] Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J* 1998;12(3):716–38.
- [4] Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy* 2005;60(5):565–82.
- [5] Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004;24(1):87–104.
- [6] Bakheet SM, Powe J. Benign causes of 18-FDG uptake on whole body imaging. *Semin Nucl Med* 1998;28(4):352–8.
- [7] Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33(11):1972–80.
- [8] Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJ. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med* 2010;51(12):1937–49.
- [9] Basu S, Zhuang H, Torigian DA, Rosenbaum J, Chen W, Alavi A. Functional imaging of inflammatory diseases using nuclear medicine techniques. *Semin Nucl Med* 2009;39(2):124–45.
- [10] Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FH, Oyen WJ. Imaging of infectious diseases using [18F] fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52(1):17–29.
- [11] Treglia G, Cason E, Fagioli G. Recent applications of nuclear medicine in diagnostics: II part. *It J Med* 2010;4:159–66.
- [12] Yamada Y, Uchida Y, Tatsumi K, Yamaguchi T, Kimura H, Kitahara H, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine evaluation of lymphadenopathy in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1998;39(7):1160–6.
- [13] Kaira K, Oriuchi N, Otani Y, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, et al. Diagnostic usefulness of fluorine-18-alpha-methyltyrosine positron emission tomography in combination with 18F-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis patients. *Chest* 2007;131(4):1019–27.
- [14] Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest* 2007;132(6):1949–53.
- [15] Keijsers RG, Verzijlbergen FJ, Oyen WJ, van den Bosch JM, Ruven HJ, van Velzen-Blad H, et al. 18F-FDG PET, genotype-corrected ACE and sIL-2R in newly diagnosed sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(7):1131–7.
- [16] Keijsers RG, Grutters JC, van Velzen-Blad H, van den Bosch JM, Oyen WJ, Verzijlbergen FJ. (18F)-FDG PET patterns and BAL cell profiles in pulmonary sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(6):1181–8.
- [17] Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A. 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(8):1537–43.
- [18] Keijsers RG, Verzijlbergen FJ, van Diepen DM, van den Bosch JM, Grutters JC. 18F-FDG PET in sarcoidosis: an observational study in 12 patients treated with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008;25(2):143–9.
- [19] Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Takinami H, Iwado Y, Satoh K, et al. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* 2006;47(10):1571–6.
- [20] Prager E, Wehrsuetz M, Bisail B, Woltsche M, Schwarz T, Lanz H, et al. Comparison of 18F-FDG and 67Ga-citrate in sarcoidosis imaging. *Nuklearmedizin* 2008;47(1):18–23.
- [21] Tahara N, Tahara A, Nitta Y, Kodama N, Mizoguchi M, Kaida H, et al. Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(12):1219–28.
- [22] Langah R, Spicer K, Gebregziabher M, Gordon L. Effectiveness of prolonged fasting 18F-FDG PET-CT in the detection of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2009;16(5):801–10.
- [23] Miwa S, Inui N, Suda T, Miyazaki H, Torizuka T, Chida K. Early detection of cardiac sarcoidosis: comparison of 18F-FDG PET with 11C-choline PET. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007;24(2):156–8.
- [24] Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, Oyama N, Takei T, Tsukamoto E, et al. Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(5):933–41.
- [25] Ishimaru S, Tsujino I, Sakaue S, Oyama N, Takei T, Tsukamoto E, et al. Combination of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron

emission tomography and magnetic resonance imaging in assessing cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22(3):234–5.

[26] Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, Tsukamoto E, Sakaue S, Kamigaki M, et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron

emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005;26(15):1538–43.

[27] Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, Iso T, Arai M, Oriuchi N, et al. Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004;45(12):1989–98.