

18F-FLUORODEOKSIGLUKOOSI POSITRONIEMISSIOTOMOGRAFIA SYDÄNSARKOIDOOSIN ARVIOINNISSA

Juha Vartiainen

Lääketieteen syventävien opintojen opinnäytetyö

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos/Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede

Huhtikuu 2015

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Juha Vartiainen: 18F-fluorodeoksiglukoosi positroniemissiotomografia sydänsarkoidoosin arvioinnissa

Opinnäytetutkielma

Tutkielman ohjaajat: professori Tomi Laitinen, ylilääkäri Heikki Miettinen

Huhtikuu 2015

Asiasanat: sydän, sydänlihassairaudet, positroniemissiotomografia

Sydänsarkoidoosi on etiologialtaan tuntematon, sydämen krooninen granulomatoottinen tulehdussairaus, joka ilmenee tyypillisimmin johtumishäiriöinä, rytmihäiriöinä, sydämen vajaatoimintana tai näiden yhdistelmänä. Tyypillinen histologinen löydös on epiteloidisolujen, jätisolujen ja lymfosyyttien muodostamat granuloomat, jotka sijaitsevat paikallisesti sydänlihaksessa. Sydänsarkoidoosin diagnostiikka on haastavaa, sillä löydökset ovat usein epäspesifisiä, eikä biopsiaanakaan aina osu tulehtunutta solukkoa.

Viime vuosien aikana kehittyneet positroniemissiotomografialaitteistot (PET) ovat tuoneet uuden välineen sydänsarkoidoosin diagnostiikan tueksi. Tulehdussolukolle on ominaista runsas glukoosin käyttö energianlähteenään, kun taas terve sydänlihas käyttää varsinkin paastossa energianlähteenään etupäässä rasvahappoja. Fluorodeoksiglukoosi (FDG) PET –tutkimuksessa potilaaseen injisoidaan fluorilla leimattua glukoosia sisältävää merkkiainetta, joka hakeutuu tulehdussoluksoon. Kertymä voidaan havaita PET-kameralla. FDG PET –tutkimuksessa sydänsarkoidoosille tyypillinen löydös on paikallinen kertymä sydänlihaksessa.

Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää, miten FDG PET –löydökset korreloivat hoidon aikana potilaan kliinisen kuvan muutoksiin. Hypoteesina on, että sydänsarkoidoosin ollessa kliinisesti aktiivinen, myös FDG PET –tutkimuksessa havaitaan sarkoidoosille tyypillisiä paikallisia kertymiä. Suuriannoksisen glukokortikoidihoidon myötä näiden muutosten tulisi hävitä ja samalla potilaan kokemien oireiden helpottua. Tutkielma toteutettiin keräämällä Kuopion yliopistollisen sairaalan potilastietojärjestelmästä 26 sydänsarkoidoosia sairastavan potilaan tiedot ja vertaamalla näitä tietoja kyseisen hetken PET-löydöksiin.

Tutkielmassa havaittiin, että potilaiden kertymän intensiteettiä kuvaavat SUV-arvot sekä sydänsarkoidoosille tyypilliset paikalliset FDG-kertymät pienenevät hoidon myötä. Lisäksi kliinisesti aktiiviselle sydänsarkoidoosille oli tyypillistä paikallisemmat kertymät sydänlihaksessa. Pienen aineiston vuoksi tilastolliset yhteydet jäivät heikoiksi, mutta FDG PET –tutkimus vaikuttaisi olevan potentiaalinen menetelmä varsinkin aktiivisen sydänsarkoidoosin löytämisessä.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Medicine
Medicine

JUHA VARTIAINEN: 18F-fluorodeoksyglucose positron emission tomography in evaluating cardiac sarcoidosis

Thesis

Tutors: professor Tomi Laitinen, chief physician Heikki Miettinen

April 2015

Keywords: heart, cardiomyopathy, positron emission tomography

Cardiac sarcoidosis is a disease characterized by histologically identified granulomas consisting of epithelioid and giant cells and infiltration of lymphocytes. Typical manifestations of cardiac sarcoidosis are conduction abnormalities, arrhythmias, congestive heart failure or a combination of these. Clinical features are very unspecific and even a biopsy can lead to an incorrect negative result. This is because of a focal distribution of cardiac sarcoidosis. Thus, diagnosis may be very difficult.

Positron emission tomography appliances have advanced in the recent years creating a potential method for diagnosing cardiac sarcoidosis. Glucose is an important source of energy for inflammation cells while the normal heart tissue uses free fatty acids as a source of energy. In FDG PET scanning, fluorine-marked glucose is injected into patient's blood stream. Tracer seeks into inflammatory cells and the infiltration can be illustrated using PET-scanner. Typical findings in cardiac sarcoidosis are focal and intense uptake in the left ventricle.

In this thesis aim was to examine whether the findings in FDG PET –scanning correlate into clinical manifestations of patients. The hypothesis was that in active cardiac sarcoidosis focal uptake could be seen in FDG PET –scanning. On the other hand if the cardiac sarcoidosis is treated properly with high-dose glucocorticoids there should be less FDG-uptake and clinical manifestations should have eased. 26 patients treated for cardiac sarcoidosis in Kuopio University Hospital was included. Their documents were scrutinized and the information was compared to findings in FDG PET –scanning.

Typical findings of cardiac sarcoidosis, including focal and intensive uptake of myocardium, decreased or diminished as a consequence of glucocorticoid treatment. SUV-values representing intensity of uptake decreased. The number of patients in this thesis was small and thus statistical connections were not undeniable but it seems that FDG PET –scanning may be a potential method for identifying and evaluating cardiac sarcoidosis.

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	4
2	TAUSTAA.....	6
2.1	Yleistä	6
2.2	Patologia.....	6
2.3	Oireet ja kliininen kuva.....	8
2.4	Diagnoosi	9
2.4.1	Yleistä	9
2.4.2	18F-FDG PET	11
2.4.3	Muut kuvantamismenetelmät.....	14
2.5	Hoito.....	15
2.6	Tutkimusongelma.....	16
3	AINEISTO JA MENETELMÄT	18
4	TULOKSET	20
5	POHDINTA	24
	LÄHTEET.....	27

1 JOHDANTO

Sarkoidoosi on etiologialtaan tuntematon krooninen granulomatoottinen tulehdus, jossa havaitaan histologisesti epiteloidisolujen, jättisolujen ja lymfosyyttien muodostamia granuloomia (Skali ym. 2013; Mäkinen ym. Patologia 2012). Tavallisesti sarkoidoosia esiintyy imusolmukkeissa tai keuhkoissa, mutta sydänmanifestaatio on merkittävä kuolleisuuden aiheuttaja sarkoidoosissa (Nobuhiro ym. 2010). Sydänsarkoidoosi voi ilmentyä esimerkiksi sydämen vajaatoimintana, rytmihäiriönä tai johtumishäiriönä (Camm ym. 2009). FDG PET –tutkimusta on käytetty sydänsarkoidoosin diagnostiikassa jo useamman vuoden ajan ja sen hyödyllisyydestä on kertynyt kohtalaisesti tutkimusnäyttöä. Menetelmä on useissa tutkimuksissa havaittu sensitiiviseksi, mutta arviot spesifisyydestä ovat vaihdelleet paljon (Ohira ym. 2011). Lisäksi PET-kameroiden tekninen kehitys viime vuosien aikana on edesauttanut sen tuloa osaksi sydänsarkoidoosin diagnostiikkaa.

Tutkimuksessa potilaaseen injisoidaan fluorilla leimattua glukoosia sisältävää merkkiainetta, jonka emittoivaa säteilyä voidaan mitata PET-kameralla. Rasvahapot ovat sydänlihaksen energia-aineenvaihdunnassa merkittävässä asemassa, kun taas tulehdussolukko käyttää energianlähteenään pääasiassa glukoosia. Tämän vuoksi sydänsarkoidoosissa havaitaan tyypillisesti paikallisia FDG-kertymiä, jotka johtuvat paikallisista tulehduspesäkkeistä sydänlihaksessa (Okumura ym. 2004). Terveen sydänlihaksen glukoosinkäyttöä voidaan edelleen pienentää paaston ja suonensisäisen hepariinin avulla ja näin saadaan kuvaan parempi kontrasti (Ohira ym. 2011).

Sydänsarkoidoosin hoidossa käytetään systeemistä glukokortikoidihoitoa, jonka tarkoituksena on hillitä tulehdusprosessia ja vähentää oireita (Doughan ym. 2006, Yodogawa ym. 2013). Kun tulehdusprosessi on saatu hallintaan ja sydänlihaksen tulehdussoluinfiltraatio on vähentynyt, pitäisi tämä näkyä myös vähentyneenä FDG:n sisäänottona. Samalla, kun tulehdusprosessi rauhoittuu ja FDG:n sisäänotto sydänlihakseen vähenee, pitäisi potilaan oireidenkin helpottua. Tällaisessa tilanteessa FDG PET sopisi hyvin myös sydänsarkoidoosin seurantaan ja hoitovasteen arviointiin. FDG PET –tutkimuksen käytöstä sydänsarkoidoosin arvioinnissa on tähän päivään mennessä kertynyt kuitenkin hyvin vähän tutkimusnäyttöä, vaikka aktiivisen sydänsarkoidoosin löytämisessä FDG PET –tutkimus vaikuttaisikin olevan hyvä.

Yksi syy näytön puutteelle on sydänsarkoidoosin harvinaisuus, joka vaikeuttaa erityisesti laajempien seurantatutkimusten toteuttamista. Lisäksi sydänsarkoidoosin diagnostiikka on haasteellista, eikä biopsiallakaan aina saada sydänsarkoidoosille varmistusta. Tämän tutkielman tarkoituksena on käydä läpi Kuopion yliopistollisessa sairaalassa hoidettujen sydänsarkoidoosipotilaiden FDG PET – tutkimuksia ja verrata kuvauslöydöksiä potilaan kliiniseen kuvaan. Jos potilaan oireiden ja FDG PET –löydöksen välillä löytyy yhteys hoidon aikana, vahvistaisi tämä oletusta menetelmän soveltuvuudesta sydänsarkoidoosin diagnostiikan lisäksi myös sairauden arviointiin.

2 TAUSTAA

2.1 Yleistä

Sarkoidoosi on tulehduksellinen sairaus, joka voi ilmentyä yhdessä tai useammassa elimessä. Tavallisimmin se pesiytyy keuhkoihin tai imusolmukkeisiin, mutta myös sydän, silmät ja keskushermosto ovat mahdollisia sarkoidoosin esiintymispaikkoja elimistössä. (Kandolin ym. 2009; Camm ym. 2009). Usein sarkoidoosin aiheuttama kuolleisuus ei ole kovinkaan suurta, mutta sydänmanifestaatio nostaa kuolleisuutta sarkoidoosiin selvästi. On arveltu, että sydänsarkoidoosi aiheuttaa jopa 2/3 sarkoidoosin kuolleisuudesta (Nobuhiro ym. 2010). Aktiivisella ja oireisella sydänsarkoidoosilla on lisäksi todettu olevan huono ennuste, sillä huomattava osa potilaista saa sydänsarkoidoosin aiheuttaman henkeä uhkaavan sydäntapahtuman tai jopa sydämensiirron (Kandolin ym. 2009). Esiintyvyyttä amerikkalaisessa valkoihoisessa väestössä on arvioitu olevan 10,9/100 000 ja tummaihoisilla selvästi suurempi 35,5/100 000 (Doughan ym. 2006). Suomalaisessa väestössä sarkoidoosin esiintyvyydeksi on arvioitu 28/100 000 ja ilmaantuvuudeksi 11/100 000/v (Pietinalho ym. 1995). Tuoreessa suomalaisessa aineistossa sydänsarkoidoosin ilmaantuvuudeksi arvioitiin 3,1/1 000 000/v ja esiintyvyydeksi 22/1 000 000. Ilmaantuvuus Suomessa on kasvanut 25 vuoden aikana yli 20-kertaiseksi todennäköisesti parantuneen diagnostiikan ansiosta (Kandolin ym. 2015).

2.2 Patologia

Sarkoidoosin etiologia on tuntematon, mutta sen aiheuttajiksi on arvioitu esimerkiksi *Mycobacterium Tuberculosis* -bakteeria, mykoplasma bakteereja, alumiiniahiukkasia ja siitepölyä (Doughan ym. 2006). Sarkoidoosissa kudoksessa vallitsee krooninen, nonkaseaatinen, granulomatoottinen tulehdus, jossa histopatologisesti voidaan havaita epiteloidisolujen, jättisolujen ja lymfosyyttien muodostamia granuloomia (Skali ym. 2013, Patologia Duodecim 2012). Sarkoidoosin alkuvaiheessa aktivoituneet CD4+ auttaja-T-solut erilaistuvat tyypin 1 auttaja-T-soluiksi, jotka tuottavat makrofageja aktivoivia sytokiineja kuten interferoni-gammaa. Tämä johtaa tulehdukseen alueella. Myöhemmässä vaiheessa auttaja-T-solut erilaistuvat tyypin 2 auttaja-T-soluiksi, jotka erittävät ympä-

rilleen puolestaan anti-inflammatorisia sytokiineja kuten interleukiini-10:tä ja transformoiva kasvutekijä beetta. Tämä tapahtumaketju johtaa puolestaan sarkoidoosin aiheuttamaan sidekudosmuodostukseen (Doughan ym. 2006).

Sydänsarkoidoosin oireet ovat usein epäspesifisiä, eikä histopatologiakaan ole kovin herkkä löytämään sarkoidoosia. Tämä johtuu granuloomien paikallisesta esiintymisestä, eikä kudoksenäyte tämän vuoksi välttämättä sisällä granuloomia. Histopatologian keinoin diagnoosi voidaan varmistaa, muttei poissulkea (Camm ym. 2009). Nonkaseaatisia granuloomia on kuvattu löytyvän noin 20% kliinisin perustein diagnosoiduilta sydänsarkoidoosipotilailta (Uemura ym. 1999). Kliinisesti diagnosoitu sydänsarkoidoosi tulee hoitaa kortikosteroidein, vaikka biopsialöydös olisikin normaali (From ym. 2011).

Sydänsarkoidoosia epäiltäessä on kuitenkin mahdollista ottaa sydänlihaskiilä biopsia diagnoosin varmistamisen toivossa. Biopsia otetaan tavallisesti oikeasta kammion septumin endokardiumista. Aikaisempien löydösten perusteella biopsia voidaan ottaa myös vasemman kammion alueelta. Paloja otetaan useammasta kohdasta sydänlihasta 6-10 kappaletta, jolloin paikallinen sarkoidoosi jää todennäköisemmin kiinni (Kardiologia, Duodecim 2008). Otettaessa biopsiaa oikeasta kammion septumista käytetään reittinä tavallisesti oikean puolen vena jugularis internaa tai joskus myös vena femoralista. Vasemman kammion biopsiaa varten kuljetaan valtimoteitse etupäässä arteria femoraliksen kautta (Cooper ym. 2007). Jos potilaalla epäillään sydänsarkoidoosia, eikä diagnoosia ole saatu varmennettua, voidaan diagnoosin varmistamiseksi yrittää etsiä sarkoidoosia sydämen lisäksi esimerkiksi mediastinaalisista imusolmukkeista. Oireettomia maksan granuloomia on puolestaan arvioitu olevan jopa 75%:lla sarkoidoosipotilaista ja noin 25%:lla sarkoidoosipotilaista sarkoidoosia löytyy silmistä. Maksa tarjoaakin täten imusolmukkeiden ja sydämen rinnalle vaihtoehtoisen biopsiapaikan ja silmämanifestaatio voidaan havaita silmätutkimuksin (Dubrey ym. 2010)

Sydänsarkoidoosipotilailta sarkoidoosin aiheuttamia granuloomia sijaitsee tavallisimmin vasemman kammion vapaassa seinämässä ja septumin basaalisissa. 96%:lla histopatologisesti varmennetuista potilaista granuloomia löytyy vasemman kammion vapaasta seinämästä ja 73%:lla septumin alueelta. Oikeassa kammiossa granuloomia havaitaan noin 46%:lla ja muualla sydänlihaksessa huomattavasti harvemmin. Sarkoidoosin aiheuttama tulehdus sydänlihaksessa aiheuttaa ongelmia sydänlihaksen normaalin toiminnan kannalta, sillä aktiivinen tulehdus tai parantuneen tulehduksen aiheuttama sidekudosarpi korvaavat tervettä sydänlihaskudosta (Camm ym. 2009). Tulehduksen sijainnilla saattaa olla yhteyttä taudin kliinisen kuvan kanssa (McArdle ym. 2013). Esimerkiksi septumin

alueelle pesiytynyt sarkoidoosi saattaa vahingoittaa siellä kulkevia johtoratoja, jolloin seurauksena voi olla eteiskammiokatkos tai muita johtumishäiriöitä. (Kardiologia, Duodecim 2008)

2.3 Oireet ja kliininen kuva

Sydänsarkoidoosin aiheuttamat oireet saattavat olla hyvin moninaisia. Lisäksi oireet eivät ole sydänsarkoidoosille spesifisiä, mikä vaikeuttaa sydänsarkoidoosin diagnosoimista ja viivästyttää hoidon aloittamista. Sydänsarkoidoosin aiheuttama oirekuva saattaa sisältää esimerkiksi eteiskammiokatkoksen, arytmioita kuten kammiotakykardioita, ilman keuhkosairautta ilmenevää hengenhädistystä, tuntemattoman etiologian aiheuttaman kardiomyopatian, sydämen vajaatoimintaa tai pahimmassa tapauksessa äkkikuoleman (Camm ym. 2009). Harvinaisempia oireita ovat aneurysmat vasemman kammion alueella ja papillaarilihaksen toimintahäiriön aiheuttama mitraaliläpän vuoto (Kandolin ym. 2009). Sydänsarkoidoosin aiheuttamaa kuolleisuutta on pitkään pidetty korkeana, mutta tarkkaa tietoa siitä ei kuitenkaan ole, vaan arviot kuolleisuudesta vaihtelevat eri aineistoissa 0-67% välillä (Roberts ym. 1977, Mehta ym. 2008). Suomalaisessa aineistossa kuolleisuus 5 vuoden aikana oli vain 5% (Kandolin ym. 2015).

Yksi tavanomaisimmista sydänsarkoidoosin oireista on eteiskammiokatkos, joka voi johtaa synkopeehen tai jopa äkkikuolemaan. Sydänsarkoidoosipotilaista 23-30%:lla on arvioitu olevan täydellinen eteiskammiokatkos ja lisäksi ensimmäisen asteen katkoksia sekä haarakatkoksia esiintyy usein. Katkokset johtuvat tavallisesti granuloomien muodostumisesta basaalisesta septumin alueelle tai vastaavasti alueelle muodostuneesta sarkoidoosin aiheuttamasta sidekudoksesta (Doughan ym. 2006). Kammioiden myokardiumin alueella sarkoidoosin aiheuttama melko tavallinen oire on kammiotakykardia, joka on sydänsarkoidoosipotilaiden tavanomaisin rytmihäiriö. Myös supraventrikulaarisia arytmioita on liitetty sydänsarkoidoosiin, mutta ne ovat paljon harvinaisempia ja lisäksi usein seurausta eteisten dilataatiosta tai keuhkomanifestaatiosta (Doughan ym. 2006).

Laaja-alaisempi sydänlihaksen vaurioituminen sydänsarkoidoosissa saattaa johtaa sydämen vajaatoimintaan. Taustalla voi olla myös kammion aneurysma, rytmihäiriöt, pulmonaalihypertension aiheuttama cor pulmonale tai läppävikä. Pitkälle edenneen sydämen vajaatoiminnan on todettu aiheuttavan noin 23% sydänsarkoidoosipotilaiden kuolemista. Ainoastaan äkkikuolema aiheuttaa enemmän kuolleisuutta sydänsarkoidoosiin ja sen on arvioitu aiheuttavan jopa 67% sydänsar-

koidoosin kuolemista (Roberts ym. 1977). Sydänsarkoidoosi voi johtaa sekä systoliseen, että diastoliseen vajaatoimintaan. Sarkoidoosin infiltroidessa kammioiden seinämiä se heikentää sydänlihaksen kontraktiiviteettia eli supistuvuutta, jolloin sydän ei pumpkaa systolessa verta yhtä tehokkaasti. Diastolinen vajaatoiminta puolestaan kehittyy, kun sarkoidoosi heikentää sydänlihaksen myötävyyttä eli komplianssia. Tällöin verta ei pääse normaalisti kammioihin diastolen aikana. Vajaatoiminta voi olla seurausta myös sarkoidoosin vaurioittaman papillaarilihaksen aiheuttamasta mitraaliläpän dysfunktioista (Habersberger ym. 2008).

2.4 Diagnoosi

2.4.1 Yleistä

Japanese Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders julkisti vuonna 2006 ohjeet sydänsarkoidoosin diagnoisoimisen avuksi. Ne ovat hyödyllisiä erityisesti, kun potilaalla on todettu sarkoidoosi ensin muualla kuin sydämessä ja kun epäily sydänsarkoidoosista on herännyt (Dubrey ym. 2010). Ohjeissa diagnoosiin päätymiseen on kaksi tietä: diagnoosi varmentuu sydänlihas biopsiassa todetuilla granuloomilla tai kliinisesti, kun tietty määrä kriteerejä ylittyy. Kriteerit ovat edelleen jaettu niin sanottuihin pieniin ja suuriin kriteereihin. Suurista kriteereistä tulee täyttyä kaksi neljästä. Toinen vaihtoehto diagnoosin syntymiselle on, että yksi neljästä pääkriteeristä ja lisäksi vähintään kaksi sivukriteereistä täyttyy (Taulukko 1).

Taulukko 1. Tiivistelmä vuonna 2006 Japanese Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders -järjestön julkaisemasta suosituksesta sydänsarkoidoosin diagnoisoimiseksi.

Sydänsarkoidoosin diagnoosi syntyy, kun

Sydänlihasbiopsiasta havaitaan histologisesti nonkaseaattisia epiteloidisolugranuloomia ja sarkoidoosi on lisäksi havaittu histologisesti tai kliinisesti muualla elimistössä

Extrakardiaalisen sarkoidoosin lisäksi (1.) kaksi neljästä pääkriteeristä tai (2.) yksi neljästä pääkriteeristä ja kaksi tai useampi sivukriteeri täyttyy

Pääkriteerit
Pitkälle edennyt eteiskammiokatkos
Kammioväliseinämän ohentuminen basaalisesti
Positiivinen galliumin sisäänotto sydämessä
Vasemman kammion ejektiofraktio alle 50%

Sivukriteerit
EKG:ssa epänormaali löydös kuten kammiotakykardia, lisääntynyt kammiolisälyöntisyys, täydellinen oikea haarakatkos, patologinen Q-aalto tai epänormaali sydämen akselin poikkeama
Epänormaali sydämen kaikukuvaus osoittaen paikallisia seinämän liikepoikkeavuuksia, kammion aneurysmia tai selittämätöntä seinämän paksuuntumista
Perfuusiodefekti
Gadoliniumin myöhäistehostuma sydämen magneettikuvauksessa
Kohtalaista suurempi interstitiumin fibroosi tai monosyytti-infiltraatio sydänlihaskuvauksessa

(Soejima ym. 2009)

Pelkällä sydänlihaskuvauksella sydänsarkoidoosin diagnoosi voidaan varmistaa, mutta kuvauksella on kuitenkin melko huono sensitiivisyys. Ensimmäinen sydänlihaskuvauksella annetaan diagnoosin vain kolmannekselle potilaista. Kuvauksen osuvuutta voidaan parantaa toistamalla kuvauksia tai käyttämällä hyödyksi kuvantamislöydöksiä kuvauksikohdan valinnassa (Kandolin ym. 2011). Potilaalla, jolla on todettu ekstrakardiaalinen sarkoidoosi ja sydänsarkoidoosin kliinisen kuvan kriteerit täyttyvät, kuvauksella näyttäisi tuovan vain vähän hyötyä diagnoosin kannalta (Dubrey ym. 2010). Kuvauksia on kuvattu tarkemmin kohdassa 2.2 Patologia. Kuvauksella tuo kuitenkin apua erotusdiagnostiikkaan, kun halutaan selvittää, onko kyseessä sydänsarkoidoosi vai idiopaattinen jättisolomyokardiitti. Kliinisesti ne voivat ilmentyä samankaltaisin oirein, sillä molempiin voi liittyä sydämen vajaatoimintaa, kammiota-rytmioita ja eteiskammiokatkos. Idiopaattisessa jättisolomyokardiitissa havaitaan histologisesti jättisolujen lisäksi laaja-alainen tulehdussolujen infiltraatio ilman granuloomien muodostumista (Okura ym. 2003).

Erilaisia kuvantamismenetelmiä käytetään enenevässä määrin sydänsarkoidoosin diagnostiikassa. Esimerkiksi sydämen kaikukuvausta, sydänlihaksen perfuusiokuvauksia eri isotoopein, sydänlihak-

sen metaboliakuvausta ¹⁸F-fluorodeoksiglukoosi positroniemissiotomografialla, sydämen magneettikuvausta ja tietokonetomografiaa on käytetty (Dubrey ym. 2010). Kaikukuvaus on nopea tapa päästä alkuun ja sillä voidaan paljastaa esimerkiksi sydämen toiminta- ja rakennepoikkeavuuksia, joita ilmenee sydänsarkoidoosin seurauksena (Benoy ym. 2013). Sydänlihasperfuusion gammakuvaus nähdään, onko sarkoidoosin seurauksena sydänlihaksen on päässyt muodostumaan arpikudosta. FDG PET puolestaan on tärkeä kuvausmenetelmä jäljitettäessä sydänlihaksen tulehdusta ja magneettikuvaus puolestaan paljastaa sekä arpikudoksen, että tulehduksen. Yhdistelemällä useampaa kuvausmenetelmää voidaan päästä tarkempaan arvioon sydänsarkoidoosin olemassaolosta ja asteesta.

2.4.2 18F-FDG PET

Yksi tämän hetken potentiaalisimmista vaihtoehdoista sydänsarkoidoosin diagnostiikassa on fluorilla leimatun glukoosin eli ¹⁸F-fluorodeoksiglukoosin (FDG) jäljittäminen positroniemissiotomografialla (PET). Sydämen FDG PET -kuvausta käytetään yleisesti sydänlihaksen elinkykyisyyden ja tulehduksen määrittämiseen, joten sitä voidaan hyödyntää myös sydänsarkoidoosin etsimisessä. Sen on todettu olevan monia muita radioisotooppikuvantamismenetelmiä sensitiivisempi sydänsarkoidoosia diagnosoidessa ja arvioitaessa varsinkin taudin aktiivisessa vaiheessa (Okumura ym. 2004). Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että FDG PET -kuvauksella päästään hyvään sensitiivisyyteen sydänsarkoidoosin diagnosoinnissa ja arviot sensitiivisyydestä ovat vaihdelleet 82-100%:n välillä. FDG PET -kuvauksen spesifisyys sydänsarkoidoosille on kuitenkin heikompi ja arviot spesifisyydestä heittelevät suurestikin 39-100%:n välillä (Ohira ym. 2011).

Aktiivisesti jakautuvat ja vilkkaasti toimivat solut, kuten tulehdussolut, tuottavat paljon ATP:tä solun toimintoja varten ja käyttävät siksi normaalia enemmän glukoosia energianlähteenään (Newsholme ym. 1989). FDG on glukoosianalogi, joka otetaan glukoosia käyttävän solun sisään glukoositransporttereiden kautta ja solun sisässä se fosforyloidaan FDG-6-fosfaatiksi. FDG-6-fosfaattia ei kuitenkaan käytetä myöhemmissä metaboliaketjujen vaiheissa ja se jää loukkuun solun sisään. Tätä hyödynnetään kuvantamisessa (Okumura ym. 2004). Terve sydänlihas puolestaan käyttää varsinkin paaston jälkeen energianlähteenään rasvahappoja. Sydänlihaksessa on havaittu käänteinen yhteys rasvahappojen ja glukoosin käytössä energianlähteenä eli suuri määrä rasvahappoja veressä jo itsessään pienentää sydänlihaksen glukoosin käyttöä (Wisneski ym. 1985). Paaston aika-

na veren glukoosi- ja insuliinitasot laskevat, jolloin solukalvon glukoositransportterien määrä vähenee ja glukoosin kuljetus soluihin pienenee. Toisaalta paaston aikana myös vapaita rasvahappoja on käytettävissä enemmän lisääntyneen lipolyysin ansiosta. Näiden tapahtumien seurauksena fluorilla leimattu glukoosi hakeutuu erityisesti tulehdusalueelle, jossa glukoosin käyttö energianlähteenä säilyy vilkkaana ja tämä voidaan havaita PET-kameralla (Camm ym. 2009; Skali ym. 2013). Sydänsarkoidoosille on ominaista nimenomaan heterogeeninen glukoosin sisäänotto sydänlihaksessa (Tahara ym. 2010).

Kuvanlaadun parantamiseksi potilaita ohjeistetaan 12-18 tuntia kestäväan paastoon tai 12-24 tuntia kestäväan vähähiilihydraattiseen ja runsasrasvaiseen ruokavalioon. Näiden tehtävänä on vähentää hiilihydraattien käyttöä sydänlihaksessa ja lisätä rasvahappojen käyttöä solujen energianlähteenä, jolloin kuvan kontrasti saadaan paremmaksi. Tilannetta voidaan vielä tehostaa suonensisäisesti annetulla hepariinilla, jota annetaan tavallisesti 15–50 IU/kg 15 minuuttia ennen FDG-injektiota (Ohira ym. 2011). Tämän jälkeen suoritetaan sydänlihaksen lepoperfuusiokuvaus. Fluorodeoksiglukoosia injektoidaan kuvattavan potilaan suoneen 370-555MBq eli 10-15mCi ja annetaan vaikuttaa elimistössä noin 90 minuuttia ennen FDG PET -kuvausta. Kuvausta varten potilas asetetaan makuulle ja kädet ylös. Kuvaukseen liitetään tavallisesti sydämen lisäksi kokokehokuva pikkuaivotasosta lantiotasoon sydämen ulkopuolisten FDG -kertymien havaitsemiseksi. Lopuksi tietokoneohjelma tuottaa kuvamateriaalin kolmeen leiketason (Dorbala ym. 2012; Ohira ym. 2011).

FDG PET -kuvausta voidaan arvioida sekä visuaalisesti että semikvantitatiivisesti standardized uptake values- eli SUV-arvojen avulla. Ne esittävät vaimennuskorjattua kudoksen sisäänottoa jaetuna injektoidulla annoksella ja kerrottuna painolla. Yksikkö on g/ml (Skali ym. 2013; Ohira ym. 2011, McArdle ym. 2013). SUV -arvoilla on todettu olevan korkea sensitiivisyys, mutta heikko spesifisyys (Tahara ym. 2010). Glukoosin sisäänoton heterogeenisyyttä sydänlihaksessa voidaan kuvata coefficient of variation – eli COV arvoilla, joiden on huomattu olevan spesifimpiä sydänsarkoidoosin diagnosoinnin kannalta kuin SUV-arvot. COV lasketaan jakamalla SUV:n keskihajonta SUV:n keskiarvolla (Tahara ym. 2010, McArdle ym. 2013). Glukoosin sisäänoton arvioinnissa käytetään edellä mainittujen lisäksi myös niin sanottua myocardial glucose uptake – eli MGU-arvoa. MGU:n määrittäminen vaatii graafista arviointia FDG:n aika-aktiivisuus kuvaajalta. Kuvaajan kulmakerroin kertoo FDG:n käytöstä kudoksessa. MGU määritetään edelleen kulmakertoimen, k , avulla laskemalla $MGU = k \times (\text{plasman glukoosi})/(\text{vakio})$. MGU:ta pidetään tarkkana arviona glukoosin käytöstä sydänlihaksessa, mutta se on työläs ja vaatii erityistä ohjelmaa, jotta sen käyttö olisi luontevaa (Ohira ym. 2011).

Tavallisesti glukoosin sisäänottoa arvioidaan myös visuaalisesti. Visuaalisin perustein sisäänotto jaetaan yleensä neliportaiseen asteikkoon: ei sisäänottoa, diffuusi sisäänotto, paikallinen sisäänotto sekä paikallisen ja diffuusin yhdistelmä. Käytettäessä tällaista neliportaista arviointiasteikkoa kaksi jälkimmäistä sisäänoton astetta voidaan pitää sydänsarkoidoosiin viittaavana löydöksenä (Ohira ym. 2011). Kuvauksen arvioinnissa on myös mahdollista jakaa vasen kammio segmentteihin ja määrittää näistä normaali segmentti kontrolliksi ja verrata muita segmenttejä kontrollisegmenttiin. Liittämällä kuvaukseen myös sydänlihasperfuusion kuvaus esimerkiksi $^{13}\text{N-NH}_3$ isotoopilla saadaan tarkempi arvio sydänlihaksen tilasta. Kontrollisegmentiksi valitaan segmentti, jossa perfuusio on normaali ja FDG:n sisäänotto mahdollisimman pieni (Yamagishi ym. 2003).

FDG PET -kuvausta voidaan käyttää paitsi sydänsarkoidoosin diagnostiikassa myös sarkoidoosigranuloomien sijainnin määrittämisessä. Tulehdussolujen glukoosin käyttö havaitaan FDG PET -kuvauksessa. Tästä on erityistä hyötyä, kun sydänsarkoidoosille haetaan varmistusta biopsian avulla. FDG PET -kuvauksen avulla voidaan päätellä, millä alueella granuloomia esiintyy ja näin biopsia osataan ottaa samalta alueelta (Koiwa ym. 2010).

FDG PET -kuvauksen hyödyntämisestä sydänsarkoidoosin hoidon arvioinnissa on olemassa jonkin verran tutkimuksia, jotka osoittavat glukoosin sisäänoton pienenevän kortikosteroidihoidon myötä. Myös oireiden lievittymisen on kuvattu olevan yhteydessä pienentyneeseen glukoosin sisäänottoon sydänlihaksessa useammassakin tutkimuksessa (Trachil ym. 2011, Yamagishi ym. 2003). Yamagishi ym. huomasi, että kortikosteroidihoidon myötä FDG:n sisäänotto pieneni selvästi kooltaan ja intensiteetiltään, kun taas perfuusiodefektit säilyivät perfuusio kuvauksessa. Sydänsarkoidoosin paranemisvaiheeseen liittyvä arpikudoksen muodostus näkyy pienentyneenä glukoosin sisäänottona arpikudosalueella FDG PET -kuvauksessa, mutta arpikudos voi edelleen olla ongelmallista. Ne voivat käynnistää rytmihäiriöitä ja häiritä sydämen johtoratoja (Doughan ym. 2006). Toisaalta myös kortikosteroidihoito saattaa aiheuttaa ongelmia FDG PET -kuvauksen tulkintaan. Kortikosteroidit vaikuttavat selvästi glukoosiaineenvaihduntaan lisäämällä glukoneogeneesiä ja insuliiniresistenssiä. Tästä seuraa kohonnut verensokeri, joka voi aiheuttaa pienempää FDG:n sisäänottoa sydänlihakseseen, kun FDG:n lisäksi veressä on tavallista glukoosia kilpailemassa pääsystä soluun (Chang ym. 2006). Kortikosteroidihoidon aikana paasto ja muut veren glukoositasoja madaltavat menetelmät tulevatkin entistä tärkeämmiksi. Joka tapauksessa tieto sydänsarkoidoosin hoidon seuraamisesta FDG PET -kuvauksen avulla on edelleen hieman ristiriitaista ja tutkimukset rajoittuvat suurelta osin tapauselostuksiin.

2.4.3 Muut kuvantamismenetelmät

Sydänlihasperfuusion gammakuvausta käytetään usein sydänsarkoidoosin diagnostiikassa yhdistämällä se sydänlihaksen metabolian kuvaukseen esimerkiksi 18F-fluorodeoksiglukoosi PET:n kanssa, jolloin saadaan luotettavampia ja taudin tilaa paremmin kuvaavia tuloksia (Yamagishi ym. 2003). Sen avulla voidaan paikantaa sarkoidoosin aiheuttamia perfuusiodefektejä, joita syntyy granuloomien ja erityisesti arpikudoksen seurauksena. Sidekudos muodostuu parantuneen tulehduksen myötä ja se on irreversiibeli muutos (Pandya ym. 2007). Sydänlihasperfuusion gammakuvauksessa käytetään tavallisesti teknetiumilla leimattuja radiolääkkeitä. Lisäksi tällä hetkellä vähemmän käytössä olevia merkkiaineita sydänlihasperfuusion tutkimisessa ovat 82-rubidium- ja 13N-ammoniumradioisotoopit, joiden lähettämiä hiukkasia mitataan PET-kameralla. (McArdle ym. 2013). Perfuusiogammakuvaus ei ole spesifinen sydänsarkoidoosille, vaan perfuusiohäiriö voi liittyä myös esimerkiksi sepelvaltimotautiin. Sydänsarkoidoosissa perfuusiohäiriöiden on kuitenkin todettu paranevan liikunnan tai vasodilataattorin käytön seurauksena toisin kuin sepelvaltimotaudissa (Tellier ym. 1988). Sepelvaltimotaudin mahdollisuus voidaan poissulkea myös angiografian avulla.

Magneettikuvauksella sydänlihaksesta voidaan havaita sekä tulehdus että arpikudos (Ohira ym. 2011). Sen huono puoli on kuitenkin se, ettei sitä voida käyttää potilailla, joilla on perinteinen sydämentahdistin. Magneettikenttä aiheuttaa tahdistimen toimintahäiriöitä, joista voi olla vaaraa potilaalle. Lisäksi huomattavalla osalla sydänsarkoidoosipotilaista on toistaiseksi perinteinen sydämentahdistin, minkä vuoksi FDG PET on luonnollinen valinta sydänsarkoidoosin aiheuttamaa tulehdusta etsittäessä (Kandolin ym. 2009). Nykyisin käytössä on kuitenkin moderneja magneettiturvallisia sydämentahdistimia, jotka eivät ole vasta-aiheita magneettikuvaukselle (Ishibashi ym. 2013). Sydänsarkoidoosin aktiivisessa vaiheessa magneettikuvauksessa nähdään paikallista sydämen seinämän paksuuntumista, joka johtuu tulehduksen aiheuttamasta sydänlihaskudoksen ödeemasta tai kudosisfiltraatista. Kroonisessa vaiheessa havaitaan seinämän paikallista ohenemista sekä gadoliniumin myöhäistehostumaa. Nämä johtuvat pääasiassa sydänlihaksen vaurioista, arpeutumisesta ja fibroosista (Schatka ym. 2013).

Sydänsarkoidoosia epäiltäessä sydämen kaikukuvaus on yksi tärkeimmistä ensilinjan tutkimuksista, mutta sen tarjoama tieto ei ole sydänsarkoidoosin diagnosoinnin kannalta riittävän spesifistä. Sillä voidaan löytää sydänlihaksesta sidekudokseen viittaavia löydöksiä ja lisäksi sydänlihaksen sekä läppien toimintaa on mahdollista arvioida kaikukuvauksen avulla (Smedema 2008). Kaikukuvauksella saadaan myös arvioitua vasemman kammion ejektiofraktio, joka kertoo vasemman kammion pumppaamasta verimäärästä. Usein ejektiofraktio on sydänsarkoidoosissa alentunut ja se nousee hoidon myötä, joten sillä on myös merkitystä taudin seurannan kannalta (Sugizaki ym. 2013).

2.5 Hoito

Hoitona sydänsarkoidoosiin käytetään kortikosteroideja. Anti-inflammatorisina aineina kortikosteroidit hidastavat tai jopa estävät granuloomien syntyä, mikä helpottaa sairauden kliinisiä oireita. Tavallisesti kortikosteroidihoito aloitetaan suurella 30-80 mg:n päiväannoksella. 2-3 kuukauden hoidon jälkeen taudin aste tulisi arvioida uudelleen ja jos vaste on saatu aikaan, annosta voidaan tiputtaa kohti pienempää 5-15mg päiväannosta (Doughan ym. 2006, Yodogawa ym. 2013). Kortikosteroidien on todettu pienessä aineistossa vähentävän merkittävästi kammiotakykardioita ja 18F-fluorodeoksiglukoosin sisäänottoa PET-kuvauksessa (Trachil ym. 2011). Sydänsarkoidoosin aiheuttamista eteiskammiokatkoksista kärsivistä potilaista suurelle osalle kortikosteroidihoidon on kuvattu tuovan apua. Hoidon myötä täydellinenkin eteiskammiokatkos saattaa parantua normaaliksi ja apu löytyy osalle potilaista jo viikon käytön jälkeen.

Joillekin potilaista kortikosteroidit tehoavat kliinisesti vasta pidemmän käytön jälkeen (Yodogawa ym. 2013). Kortikosteroidihoidon on myös todettu parantavan taudin myötä heikentynyttä vasemman kammion toimintaa (Tahara ym. 2010). Sarkoidoosin edetessä tulehtunut kudoksesta alkaa korvautua sidekudoksella, minkä vuoksi kortikosteroidit ovat erityisesti taudin aktiivisen vaiheen hoitoa (ESC, 2009; Tahara ym. 2010). Jos kortikosteroidit eivät tuo toivottua hoitovastetta tai ovat vasta-aiheisia, voidaan sydänsarkoidoosin hoidossa käyttää myös muita immunosuppressiivisia lääkkeitä kuten atsatiopriinia, metotreksaattia, syklosporiinia ja infliksimabia (Kandolin ym. 2015).

Sydänsarkoidoosiin usein liittyvä eteiskammiokatkos voi ilmentyä esimerkiksi bradykardiana, synkopeena tai pahimmillaan äkkikuolemana. Eteiskammiokatkoksen yleisenä hoitona käytetään sähköistä sydämentahdistinta. Aiemmin sydämentahdistin on ollut vasta-aihe magneettikuvaukselle,

mutta kehitteillä on nyt myös magneettikuvaukseen sopivia tahdistimia, jotka helpottavat taudin seurantaan (Ishibashi ym. 2013). Sydänsarkoidoosipotilailla esiintyy myös melko paljon kammioa-rytmioita kuten kammiotakykardiaa ja kammiovärinää, joiden ehkäisemiseksi voidaan asentaa sähköinen rytmihäiriötahdistin. Se tunnistaa rytmihäiriön ja antaa sähköistä defibrillaatiota, jolloin rytmin pitäisi kääntyä normaaliksi. Rytmihäiriötahdistimen asentaminen voidaan tehdä joko sekundaaripreventiona tai sydänsarkoidoosin aggressiivisemmassa hoidossa myös primaaripreventiona, kun sarkoidoosi sydämessä on saatu varmistettua (Schuller ym. 2012).

Osalle sydänsarkoidoosipotilaista kehittyy vaikea sydämen vajaatoiminta. Tällöin harkitaan sydämensiirtoa. Joskus kuitenkin sydänsarkoidoosipotilaita, joilla on loppuvaiheen sydämen vajaatoiminta, käännytetään pois sydämensiirrosta, koska pelkona on sarkoidoosin uusiutuminen siirrännäisessä. Erityisesti näin toimitaan, jos potilaalla on havaittu sarkoidoosia jossain muussa kudoksessa sydämen lisäksi. Sydämensiirron sarkoidoosin vuoksi saaneiden ennusteita verrattuna muista syistä sydämensiirron saaneiden ennusteisiin on tutkittu vähän. Näyttäisi kuitenkin siltä, että sydänsarkoidoosin vuoksi sydämensiirron saaneiden ennuste ei eroa tilastollisesti merkittävästi tavalla muista syistä sydämensiirron saaneiden ennusteisiin verrattuna (Perkel ym. 2013). Tällöin sydämensiirrolla voisi olla aiempaa merkittävämpi rooli loppuvaiheen vajaatoimintaa sairastavien sydänsarkoidoosipotilaiden hoidossa.

2.6 Tutkimusongelma

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, millaisia kuvauslöydöksiä Kuopion yliopistollisessa sairaalassa sydänsarkoidoosin diagnoosilla hoidettujen potilaiden 18-FDG PET –tutkimuksessa ilmenee ja onko PET-kuvauksen löydös yhteydessä sydänsarkoidoosin kliiniseen kuvaan. Hypoteesina on, että sydänsarkoidoosin oireisessa vaiheessa FDG PET -kuvauksessa havaitaan paikallisia merkkiainekertymiä ja korkeita SUV-arvoja. Toisaalta, kun tauti on saatu kliinisesti remissioon, on oletuksena, että PET – kuvauksessa todettava inflammaatiota kuvaava kertymä korjautuu. Tällöin FDG PET –tutkimus soveltuisi sydänsarkoidoosin arviointiin.

Tutkimuksen tutkimuskysymykset ovat:

1. Ilmeneekö kliinisesti aktiivinen sydänsarkoidoosi paikallisesti korkeina SUV-arvoina FDG PET –tutkimuksessa?

2. Korjautuvatko kuvauksessa havaitut muutokset hoidon myötä ja kun sydänsarkoidoosi on kliinisesti inaktiivi?

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksessa käytiin läpi retrospektiivisesti 33 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa sydänsarkoidoosin diagnoosilla hoidetun potilaan potilastiedot ja PET-kuvat. Sydänsarkoidoosin diagnoosi oli asetettu joko histopatologisesti tai riittävin kliinisin perustein. Histologisen diagnoosin kriteerinä olivat epiteloidi- ja jättisolujen muodostamat granuloomat sydänlihaskudoksessa. Kliinisin perustein diagnoosi oli asetettu, kun kokonaiskuva viittasi sydänsarkoidoosiin ja riittävän usea tutkimus antoi sydänsarkoidoosiin viittaavat löydökset. Aineiston potilaista 26:lta löytyi FDG PET-kuvauksia vuosien 2010-2013 väliseltä ajalta. Sepelvaltimotauti oli suljettu pois koronaariangiografialla niiltä potilailta, joilla esiintyi sepelvaltimotaudille tyypillisiä oireita.

Kuvausaineisto kerättiin kahden eri PET-kameran ottamista kuvista. Ennen vuoden 2012 maaliskuuta otetut kuvat oli otettu rekan kameralla. Huhtikuun 2012 jälkeen sairaalaan oli tullut oma kamera, jolla kyseisen ajankohdan jälkeen kuvaukset oli suoritettu. PET -kuvat oli otettu noin 90 minuuttia FDG-injektion jälkeen ja annoksena oli käytetty 4MBq/kg suuruista annosta. PET-kuvan lisäksi kuviin oli yhdistetty tietokonetomografiakuvaus anatomisten rakenteiden hahmottamiseksi. Kuvauksen jälkeen kuvausaineisto oli rekonstruoitu kolmeen leiketason.

Syntymäaika, lääkitys, sairaudet, diagnoosiin johtaneet oireet, diagnoosipäivämäärä, tahdistin ja sen asennuspäivämäärä, paasto, kliininen kuva, vasemman kammion ejektiofraktio, seerumin TnT- ja ProBNP -pitoisuudet, ekstrakardiaaliset manifestaatiot ja sarkoidoosin kliininen aktiivisuus selvitetiin potilastiedoista jokaista kuvauskertaa vastaavana ajankohtana. FDG PET päivämäärä, FDG PET:n visuaalinen arvio, SUV -arvot sekä pituus ja paino määritettiin kuvista. SUV-arvot kerättiin sekä rasvattomaan massaan että painoon suhteutettuina. Kuvat arvioitiin visuaalisesti ja jaettiin neljään ryhmään FDG-sisäannon mukaisesti: ei sisäänottoa, diffuusi sisäänotto, paikallinen sisäänotto ja paikallisen ja diffuusin sisäänotton yhdistelmä. Kuvauskertoja aineiston 33:lla potilaalla oli 0-5 potilasta kohden ja yhteensä analysoitiin 77 PET-kuvaa.

Tiedot kerättiin kuvauskerroittain tiedonkeruulomakkeisiin, joista aineisto siirrettiin SPSS -tilasto-ohjelmaan jatkokäsittelyä varten. Muuttujista laskettiin keskiarvot keskihajontoineen. Tilastollisina testeinä käytettiin pareittaista t-testiä, Mann-Whitney U -testiä, Khiin neliötestiä ja korrelaatioteste-

jä. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin $p < 0,05$. Tietoja aineiston potilaista on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Tietoja aineiston potilaista ensimmäisen kuvauskerran yhteydessä.

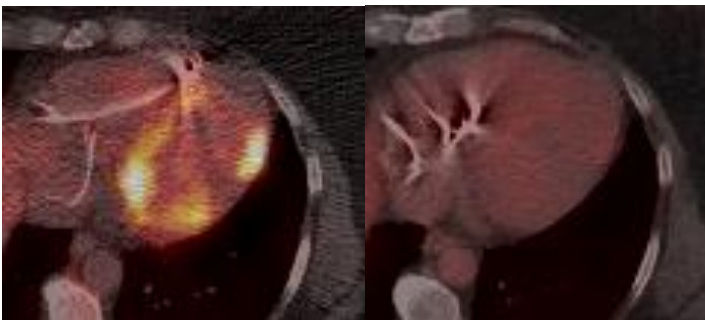
	N	Minimi	Maksimi	Keskiarvo	Keskihajonta
Ikä	26	28	67	53,6	10,0
Pituus	26	155,0	190,0	167,6	8,4
Paino	24	53,0	100,0	74,2	13,1

	N	%
Sukupuoli		
• Mies	6	23,1
• Nainen	20	76,9
Lääkitys		
• Glukokortikoidi	20	76,9
• Muu sarkoidoosilääke	1	3,8
• ACE-estäjä	14	53,8
• ATR-salpaaja	6	23,1
• Kalsiumsalpaaja	3	11,5
• Beetasalpaaja	22	84,6
• Rytmihäiriölääke	8	30,8
• Diureetti	12	46,2
• Tablettimuotoinen diabeteslääke	2	7,7
Sairaudet		
• Diabetes	2	7,7
• Sepelvaltimotauti	2	7,7
Tahdistin	23	88,5
Ekstrakardiaaliset manifestaatiot		
• Keuhkot	4	15,4
• Imusomukkeet	10	38,5

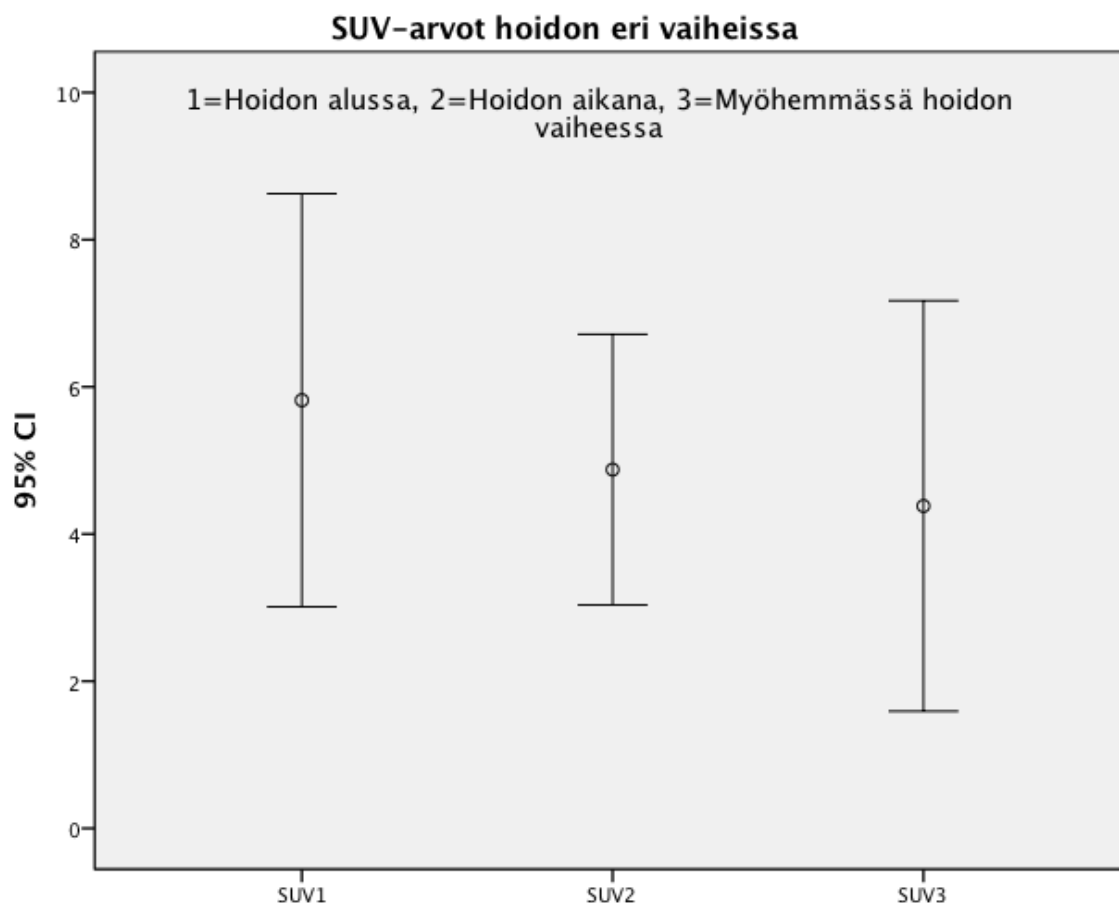
4 TULOKSET

Kaikkiaan 26 aineiston 33 sydänsarkoidoosipotilaasta kävi FDG PET -kuvauksessa Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosien 2010-2013 välisenä aikana. Suurimmalta osalta aineiston potilasta puuttui sydänsarkoidoosin histologinen varmistus ja diagnoosi oli asetettu kliinisin kriteerein erikoislääkäreiden toimesta. 26 aineistomme potilaasta kolmella diagnoosiin johtanut pääoire oli sydämen vajaatoiminta, neljällä rytmihäiriöt, viidellä johtumishäiriöt ja 14:llä edellä mainittujen oireiden erilaiset yhdistelmät.

Hoidon alussa kaikille potilaille aloitettiin glukokortikoidilääkehoito vaimentamaan tulehdusprosessia. Hoidon myötä potilaiden SUV-arvot laskivat, mutta eivät aivan tilastollisesti merkitsevällä tavalla ($p=0,110$). SUV-arvojen lasku jatkui myös hoidon myöhemmässä vaiheessa, mutta keskihajonnan kasvaminen suurensi p -arvoa ($p=0,175$). Kuva 1 osoittaa glukokortikoidihoidolla aikaansaadun hyvän hoitovasteen PET-tutkimuksessa. Potilaan heikko fyysinen suorituskyky ja korkea NYHA-luokitus eivät olleet tässä aineistossa yhteydessä korkeampiin SUV-arvoihin. Myöskään kliinisesti aktiivinen sydänsarkoidoosi ei ollut yhteydessä korkeampiin SUV-arvoihin.



Kuva 1. Vasemmalla kuvauslöydös potilaasta, jolla on kuvaushetkellä kliinisesti aktiivinen sydänsarkoidoosi. Kuvassa havaitaan paikallisia ja voimakkaasti FDG-merkkiaineella tehostuneita alueita. Oikealla saman potilaan kuvaus glukokortikoidihoidon jälkeen, kun tilanne oli kliinisesti rauhallinen. Paikalliset tulehdusmuutokset ovat hävinneet.



Kuva 2. Glukokortikoidihoidon myötä aineiston potilaiden SUV-arvot pienenevät.

PET-kuvauksen visuaalisessa luokittelussa aktiivinen sydänsarkoidoosi poikkesi inaktiivisesta sarkoidoosista ensimmäisen kuvauskerran yhteydessä ($p=0,048$). Aktiivisen sydänsarkoidoosin ryhmässä tyypillinen kertymä oli paikallisdiffuusi tai paikallinen, kun taas inaktiivisen sarkoidoosin ryhmässä paikallisdiffuuseja kertymiä ei esiintynyt ollenkaan. Inaktiivinen sarkoidoosi ilmeni usein ilman sisäänottoa (Taulukko 3).

Taulukko 3. FDG –kertymien jakautuminen sydänlihaksessa ensimmäisen kuvauskerran yhteydessä aktiivin ja inaktiivin sydänsarkoidoosin ryhmissä.

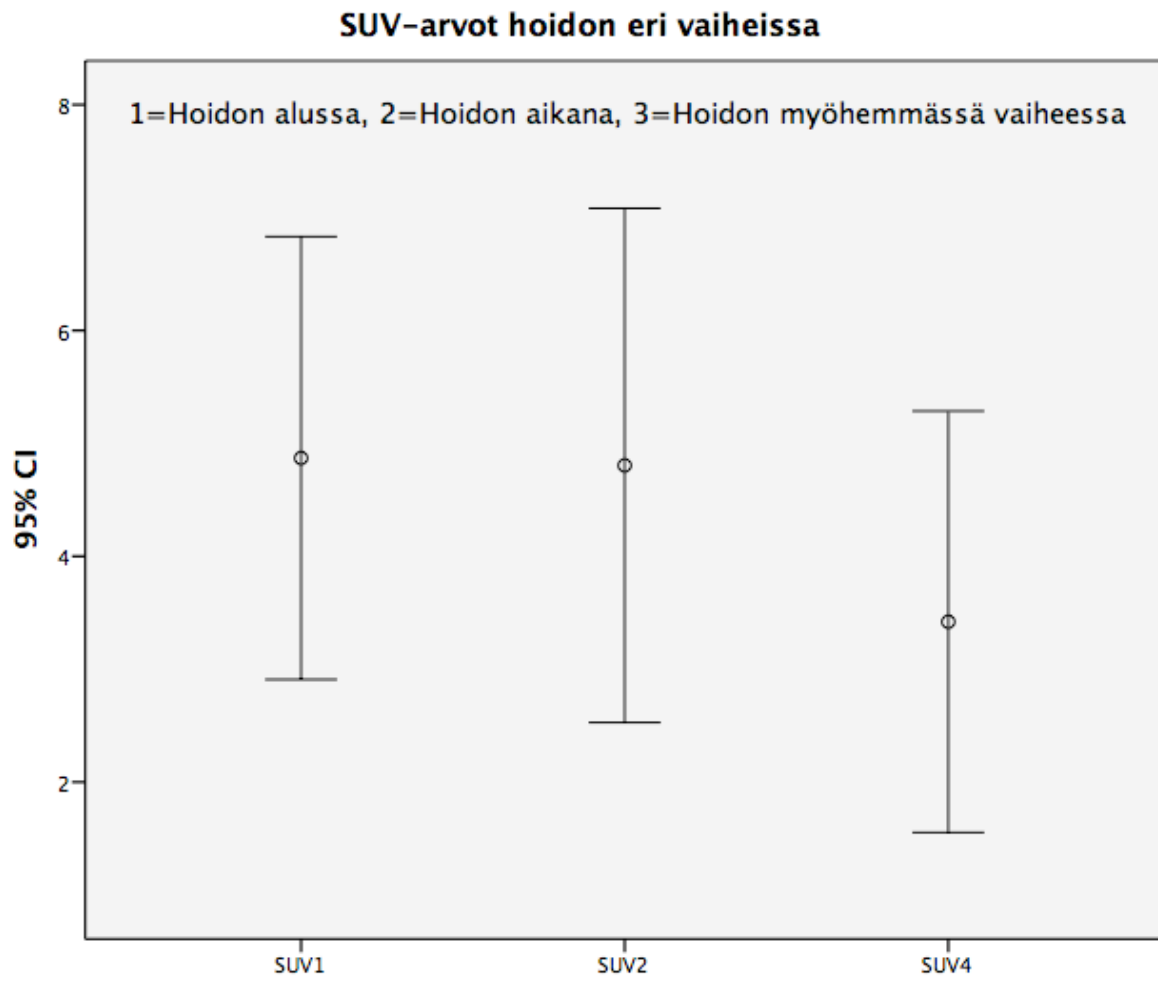
	Ei sisäänottoa	Diffuusi	Paikallinen	Paikallisdiffuusi
Aktiivinen	1	2	2	3
Inaktiivinen	7	3	6	0
Yhteensä	8	5	8	3

Visuaalisessa arvioissa sydänsarkoidoosille tyypillisten paikallisten tai paikallisdiffuusien kertymien osuus kuvissa tippui hoidon myötä alun 45,8 prosentista lopun 30,0 prosenttiin (Taulukko 4). Toisin sanoen hoidon alkuvaiheessa 45,8 prosentilla potilaista oli sydänsarkoidoosille tyypillisiä FDG kertymiä sydänlihaksessa, mutta hoidon myötä osuus laski 30,0 prosenttiin ($p=0,05$). Visuaalinen arvio ei kuitenkaan ollut yhteydessä kliinisen kuvan ja NYHA-luokan muutoksiin.

Taulukko 4. FDG-kertymien jakaantuminen sydänlihaksessa hoidon eri vaiheissa.

	Hoidon alussa	Hoidon aikana	Myöhemmässä hoidon vaiheessa
Ei sisäänottoa	8	5	5
Diffuusi	5	8	2
Paikallinen	8	6	3
Paikallisdiffuusi	3	1	0
Yhteensä	24	20	10

Hoidon myöhäisvaiheen kuvauksissa kahdella potilaalla havaittiin sydänsarkoidoosille epätyypillinen diffuusi kertymä sydänlihaksessa. Nämä intensiiviset kertymät eivät korreloineet kliiniseen kuvaan millään tavalla ja onkin todennäköistä, että kyseisten löydösten taustalla on esimerkiksi epäonnistunut paasto. Poistamalla nämä tulokset aineistoista väärinä positiivisina, havaitaan SUV-arvoissa selkeämpi lasku (Kuva 3). Tilastollinen yhteys on kuitenkin pienentyneen potilasmäärän ($n=6$) vuoksi heikko ($p=0,25$).



Kuva 3. Tässä kuvaajassa todennäköiset väärät positiiviset tulokset on poistettu aineistosta, jolloin havaitaan selkeämpi SUV-arvojen lasku hoidon myöhemmässä vaiheessa.

5 POHDINTA

FDG PET –tutkimuksen hyödyllisyydestä sydänsarkoidoosin diagnostiikassa ja hoitovasteen arvioinnissa on edelleen raportoitu melko vähän tutkimuksia, mutta viimeisten vuosien aikana mielenkiinto aihetta kohtaan on selvästi lisääntynyt. Tässä tutkimuksessa käytiin läpi sydänsarkoidoosipotilaiden FDG PET –tutkimuksia ja verrattiin kuvauslöydöksiä kliinisen kuvan muutoksiin. FDG:n sisäänoton heterogeenisuus ja intensiteetti saattavat olla potentiaalisia mittareita arvioitaessa sydänsarkoidoosin aktiivisuutta.

FDG-kertymien heterogeenisuus oli tässä aineistossa yhteydessä aktiiviseen sydänsarkoidoosiin. Tämä sopii hyvin myös sydänsarkoidoosin patofysiologiaan, jossa tyypillistä on sydänlihaksessa havaittavat läiskittäiset granulomatoottiset tulehduspesäkkeet. Vastaavanlaisia tuloksia on saatu useistakin tutkimuksista ympäri maailmaa (Tahara ym. 2010, Mc Ardle ym. 2013). Tässä aineistossa aktiivisen ja inaktiivisen sarkoidoosin ero oli mahdollista tarkastella ainoastaan ensimmäisen kuvauskerran yhteydessä, koska pienen aineiston vuoksi aktiivisten sarkoidoosien määrä tippui hyvin pieneksi hoidon edetessä.

FDG –kertymien heterogeenisuuden arvioimiseen on maailmalla käytetty niin sanottuja COV-arvoja (coefficient of variation) kuvaamaan kertymän heterogeenisuutta. Suuret COV-arvot kuvaavat kertymän heterogeenisuutta ja pienet puolestaan homogeenisuutta. Tahara ym. havaitsivat tutkimuksessaan suurten COV-arvojen olevan tunnusomaisia sydänsarkoidoosille (Tahara ym. 2010). Tämän tutkimuksen perusteella aktiivinen sydänsarkoidoosi ilmenee useasti paikallisena tai paikallisdiffuusina FDG-kertymänä ja vain hyvin harvoin ei havaita FDG-kertymää lainkaan. Sydänsarkoidoosin tulehdusprosessin rauhoittuessa muodostuva arpikudos saattaa aiheuttaa aktiivisen sarkoidoosin kaltaisia oireita kuten rytmii- ja johtumishäiriöitä (Doughan ym. 2006). Jos hoidon aikana havaitaan sydänsarkoidoosin relapsi ilman FDG-kertymää, arpikudoksen muodostuminen on hyvä pitää mielessä.

Sen sijaan diffuusua FDG-kertymää sydänlihaksessa ei pidetä sydänsarkoidoosille tyypillisenä. Diffuusit kertymät saattavat olla seurausta terveen sydänlihaksen vilkkaasta glukoosiaineenvaihdunnasta. Esimerkiksi ruokailutottumukset, diabetes ja korkea veren glukoosipitoisuus voivat lisätä sydänlihaksen glukoosin käyttöä ja tämä havaitaan FDG PET –tutkimuksessa diffuusina kertymänä. Tässä aineistossa kahdella potilaalla, joilla oli kliinisesti aktiivinen sydänsarkoidoosi havaittiin diffuusi kertymä hoidon alussa. Heillä kuitenkin havaittiin myöhemmin tehdyissä tutkimuksissa pai-

kallisia kertymiä sydänsarkoidoosiin viitaten. Myös hoidon myöhäisvaiheessa havaittiin kahdella potilaalla diffuusi kertymä ilman kliinisiä viitteitä sarkoidoosin relapsista Taustalla saattaa olla epäonnistunut paasto, sillä varsinkin ensimmäisten tutkimusvuosien aikana paasto ei ollut yleisesti osana kuvausprotokollaa, eikä siitä ollut tarkkoja ohjeistuksia. Paastoon tulisi kuitenkin kiinnittää huomiota ja antaa potilaille tarkka ohjeistus, jotta epäonnistuneilta tutkimuksilta vältyttäisiin.

Glukokortikoideilla on sydänsarkoidoosin lääkehoidossa tärkeä asema ja niiden arvellaan hillitsevän tulehdusprosessia. Glukokortikoideista sydänsarkoidoosin hoidossa ei kuitenkaan ole tehty riittävästi laadukkaita tutkimuksia (Sadek ym. 2012). Tässä aineistossa SUV-arvojen lasku oli lähes tilastollisesti merkitsevä. Myös sydänsarkoidoosille tyypilliset paikalliset ja paikallisdiffuusit kertymät vähenivät hoidon myötä. Hoidon myöhäisvaiheen FDG PET –tutkimuksissa kävi ainoastaan 10 aineiston potilasta. Lisäksi kahdella heistä havaittiin epätyypillinen diffuusi kertymä sydänlihaksessa ilman kliinisesti aktiivista sydänsarkoidoosia. Pienessä aineistossa tämä nostaa SUV-arvon keskiarvoa ja selvästi heikentää tilastollisia yhteyksiä. Tämä asia huomioiden tilastollinen yhteys on todellisuudessa havaittua selvempi. Kuva 3 osoittaa SUV-arvoissa selkeämmän laskun, kun todennäköiset väärät positiiviset on poistettu aineistosta.

SUV –arvot itsessään eivät kuitenkaan olleet yhteydessä sarkoidoosin aktiviteettiin, eikä potilaan suorituskykyyn ja NYHA-luokkaan. McArdle ym. tekivät vastaavankaltaisia havaintoja tutkimuksessaan ja huomasivat, ettei kliinisesti remissiassa olevan taudin ja oireisen sarkoidoosin välillä ollut merkittävää eroa SUV-arvoissa. Sen sijaan myös heidän tutkimuksessaan oli havaittu COV-arvojen eroavan kyseisten ryhmien välillä (Mc Ardle ym. 2013). Tämä korostaa entisestään kertymän heterogeenisuuden arvioimisen tärkeyttä sydänsarkoidoosia arvioitaessa.

Aineiston FDG PET –tutkimukseen osallistuneista potilaista 76,9% oli naisia. Myös Sugisaki ym. olivat havainneet suuremmissa 195 japanilaisen sydänsarkoidoosipotilaan aineistossaan vastaavanlaisen eron sukupuolten välillä. He havaitsivat naisia olevan aineistossaan 1,5-kertainen määrä miehiin verrattuna, kun tässä aineistossa naisia oli 3,3-kertainen määrä, mikä saattaa selittyä aineiston pienen koon vuoksi sattumalla.

Tässä tutkimuksessa oli useita rajoitteita, jotka hankaloittivat johtopäätösten tekemistä. Sydänsarkoidoosi on hyvin harvinainen sairaus, joten potilaita tulee Kuopion yliopistolliseen sairaalaan vuosittain melko vähän. Lisäksi kuvauslaitteet ja –protokolla ovat tarkentuneet viimeisten vuosien aikana ja ennen vuotta 2010 tehdyt FDG PET –tutkimukset rajattiin pois, jotta aineisto olisi mahdolli-

simman vertailukelpoinen. Näistä syistä johtuen tutkimusaineisto oli hyvin pieni, mikä vaikeutti tilastollisten yhteyksien löytämistä. Retrospektiivisen tutkimusasetelman vuoksi aineistoon ei saatu kerättyä kaikkien potilaiden kohdalla kattavia tietoja ja tutkimustuloksia. Tämä heikensi entisestään tilastollisia yhteyksiä ja vaikeutti tulosten tulkintaa.

FDG PET –tutkimus on sydänsarkoidoosin diagnostiikassa vielä jokseenkin uusi menetelmä ja varsinkin tutkimuksen aikaikkunan alkupäässä PET –tutkimusta oli käytetty vähän sydänsarkoidoosin ensilinjan tutkimuksissa. Tavallisemmin diagnostisena tutkimuksena oli käytetty esimerkiksi sydämen magneettikuvausta, jonka nojalla oli aloitettu glukokortikoidihoito. Tästä johtuen aineistoon tuli mukaan vain vähän aktiivisia sydänsarkoidooseja, mikä edelleen vähensi tilastollisia eroja. Lisäksi PET-kamerat ovat kehittyneet kovalla vauhdilla aivan viimeisimpienkin vuosien varrella. Tämän tutkimuksen tarkasteluaikana myös Kuopion yliopistolliseen sairaalaan tuli uusi PET-kuvauslaite, jonka kuvamateriaali on edeltäjänsä laadukkaampaa. Vanhemman, huonompilaatuisen kameran, SUV-arvot olivat matalampia, mikä tasoittaa tutkimuksessa arvioitujen SUV-arvojen muu-
tosta verrattuna uudella kameralla otettuihin kuviin. Tämän vuoksi SUV-arvoissa havaittu muutos saattaa todellisuudessa olla tutkimuksessa havaittua suurempi.

Aineiston potilaista suurelle osalle sydänsarkoidoosin diagnoosi oli asetettu kliinisin perustein ilman histopatologista varmistusta. Onkin mahdollista, että aineistoon on päässyt mukaan vääriä positiivisia. Tällaisia potilaita saattavat olla esimerkiksi ne, joilla FDG –kertymä oli diffuusi. Kaiken kaikkiaan retrospektiivinen tutkimusasetelma ja sydänsarkoidoosin harvinaisuus asetti paljon haasteita tutkimuksen järkevälle toteutukselle. Aiheen tarkempi tutkiminen vaatisi prospektiivisiä monikeskustutkimuksia, joissa potilasmäärät olisivat huomattavasti suurempia, tarvittavat tiedot olisi mahdollista kerätä kattavammin ja tilastolliset yhteydet olisivat voimakkaampia. Tällaisia tutkimuksia on raportoitu maailmalta edelleen vain vähän.

FDG PET –tutkimus saattaa tämän tutkimuksen perusteella olla potentiaalinen menetelmä sydänsarkoidoosin aktiviteetin määrittämisessä. Heterogeeninen FDG:n sisäänotto ja paikallisen kertymän intensiteetti näyttäisivät kuvaavan paremmin aktiivista sarkoidoosia kuin pelkkä SUV-arvo. Näiden havaintojen perusteella heterogeenisyyttä ja kertymän intensiteettiä kuvaavan COV-arvon systemaattisempi määrittäminen voisi olla tervetullut lisä FDG PET –tutkimuksen tulkintaan sydänsarkoidoosipotilailla.

LÄHTEET

Camm J, Luscher T, Serruys P, The ESC Textbook of cardiovascular medicine, 2009

Chang JM, Lee HJ, Goo JM, Lee HY, Lee JJ, Chung JK ym. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. Korean Journal of Radiology, 2006

Cooper L, Baughman K, Feldman A ym. Journal of the American College of Cardiology, 2007

Dorbala S, Carli M ym. SNMMI/ASNC/SCCT Guideline for Cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0, The Journal of Nuclear Medicine, 2013

Doughan A, Williams B, Cardiac Sarcoidosis, Heart, 2006

Dubrey S, Falk R, Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis, Progress in Cardiovascular Diseases, 2010

From A, Maleszewski J, Rihal C, Current Status of Endomyocardial Biopsy, Mayo Clinic Proceedings, 2011

Habersberger J, Manins V, Taylor A, Cardiac sarcoidosis, Internal Medicine Journal, 2008

Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen M, Peuhkurinen K, Kardiologia, Duodecim, 2008

Ishibashi K, Takeda M, Yamahara Y, Clinical Utility of a Magnetic Resonance-conditional Pacer in a Patient with Cardiac Sarcoidosis, Internal Medicine, 2013

Kandolin R, Lehtonen J, Schildt J ym. Sydänsarkoidoosi, Duodecim, 2009

Kandolin R, Lehtonen J, Graner M ym. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis, Journal of Internal Medicine, 2011

Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J ym. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study, *Circulation*, 2015

Koiwa H, Tsujino I, Ohira H, Yoshinaga K, Otsuka N, Nishimura M, Imaging of Cardiac Sarcoid Lesions Using Fasting Cardiac ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: An Autopsy Case, *Circulation*, 2010

McArdle, Birnie D, Klein R ym. Is There an Association Between Clinical Presentation and the Location and Extent of Myocardial Involvement of Cardiac Sarcoidosis as Assessed by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography? *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2013

Mehta D, Lubitz S, Frankel Z ym. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing, *Chest*, 2008

Newsholme P, Newsholme E, Rates of utilization of glucose, glutamine and oleate and formation of end-products by mouse peritoneal macrophages in culture, *Biochemical Journal*, 1989

Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K ym. 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2011

Okumura W, Iwasaki T, Toyama T ym. Usefulness of Fasting 18F-FDG PET in Identification of Cardiac Sarcoidosis, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2004

Okura Y, Dec G, Hare J ym. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis, *Journal of The American College of Cardiology*, 2003

Pandya C, Brunken RC, Tchou P ym. Detecting cardiac involvement in sarcoidosis: a call for prospective studies of newer imaging techniques, *European Respiratory Journal*, 2007

Perkel D, Czer L, Morrissey R ym. Heart Transplantation for End-Stage Heart Failure Due to Cardiac Sarcoidosis, *Transplantation Proceedings*, 2013

Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Löfroos AB, Yamaguchi M, Selroos O, The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study, *Sarcoidosis*, 1995

Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *The American Journal of Medicine*, 1977

Sadek M, Yung D, Birnie D, Beanlands R, Nery P, Corticosteroid Therapy for Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review, *Canadian Journal of Cardiology* 2012; 29:1034–1041.

Schatka I, Bengel F, Advanced Imaging of Cardiac Sarcoidosis, *Journal of Nuclear Medicine*, 2013

Schuller J, Zipse M, Crawford T ym. Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy in Patients with Cardiac Sarcoidosis, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2012

Shah B, De Villa M, Khattar R, Senior R, Imaging Cardiac Sarcoidosis: The Incremental Benefit of Speckle Tracking Echocardiography, *Echocardiography*, 2013

Skali H, Schulman A, Dorbala S ym. 18F-FDG PET/CT for the Assessment of Myocardial Sarcoidosis, *Current Cardiology Reports*, 2013

Smedema J, Tissue Doppler imaging in cardiac sarcoidosis, *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2008

Soejima K, Yada H, The work-up and management of patients with apparent or subclinical cardiac sarcoidosis: with emphasis on the associated heart rhythm abnormalities. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2009

Sugisaki K, Yamaguchi T, Nagai S ym. Clinical characteristics of 195 Japanese sarcoidosis patients treated with oral corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:222-226.

Sugizaki Y, Tanaka H, Imanishi J ym. Isolated primary cardiac sarcoidosis presenting as acute heart failure. *Internal Medicine*, 2013

Tellier P, Paycha F, Antony I ym. Reversibility by dipyridamole of thallium-201 myocardial scan defects in patients with sarcoidosis. *Am J Med*, 1988

Tahara N, Tahara A ym. Heterogeneous Myocardial FDG Uptake and the Disease Activity in Cardiac Sarcoidosis, *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, 2010

Trachil A, Christopher J ym. Monomorphic Ventricular Tachycardia and Mediastinal Adenopathy Due to Granulomatous Infiltration in Patients With Preserved Ventricular Function, *Journal of the American College of Cardiology*, 2011

Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, Kato Y, Ito T, Hishida H, *American Heart Journal*, 1999

Wisneski J, Gertz E, Neese R, Gruenke L, Morris D, Cymerman C, Metabolic Fate of Extracted Glucose in Normal Human Myocardium, *The Journal of Clinical Investigation*, 1985

Yamagishi H, Shirai N, Takagi M ym. Identification of Cardiac Sarcoidosis with $^{13}\text{N-NH}_3/^{18}\text{F-FDG}$ PET , *The Journal of Nuclear Medicine*, 2003

Yodogawa K, Seino Y, Shiomura R ym. Recovery of atrioventricular block following steroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis, *Journal of Cardiology*, 2013