

***TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES COM 18F-
FLUORODESOXIGLUCOSE NA SARCOIDOSE***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Mariana Sucena Gomes ¹

Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro ²

Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro ²

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal; marianasucena92@gmail.com

² Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Índice

Índice de abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	6
Introdução	8
Material e Métodos	10
Resultados	11
Discussão	22
Agradecimentos	27
Referências bibliográficas	28

Índice de Abreviaturas

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

PET/CT: Tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada

FDG-18: Fluorodesoxiglucose (^{18}F)

TAC: Tomografia axial computadorizada

ECA: Enzima de conversão da angiotensina sérica

PFV: Provas de função ventilatória

DLCO: Capacidade de difusão do monóxido de carbono

LBA: Lavado bronco-alveolar

Resumo

Introdução: A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistémica de etiologia desconhecida que afeta preferencialmente os pulmões e gânglios linfáticos torácicos. Devido à heterogeneidade clínica da doença, e à falta de testes sensíveis e específicos para o seu diagnóstico, este pode torna-se particularmente desafiante.

A tomografia por emissão de positrões com uso de Fluor-18 Fluor-deoxi-glucose (um análogo da glucose), permite obter, em simultâneo, informações funcionais e anatómicas sobre as alterações metabólicas e estruturais dos vários tecidos. Este parece ser também um exame útil na sarcoidose, permitindo a deteção e avaliação do processo inflamatório.¹

Objetivo: Identificar as situações em que a tomografia por emissão de positrões contribui significativamente para a avaliação clínica e consequente decisão terapêutica dos doentes com sarcoidose.

Material e métodos: Análise retrospectiva de doentes que tenham realizado PET/CT com 18F-FDG nos últimos 7 anos com diagnóstico ou suspeita clínica de sarcoidose seguidos no Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. A informação foi obtida através da consulta dos processos clínicos dos doentes em questão e a análise estatística foi realizada com base no programa IBM SPSS 23.

Resultados: Foram selecionados 43 doentes, e um total de 47 ¹⁸FDG PET/CT. Verificou-se hipermetabolismo em 36 (76,6%) PET/CT, sendo que os pulmões e os gânglios linfáticos torácicos foram os órgãos mais frequentemente afetados (70,2%). A hipercaptação extratorácica ocorreu em 31,9% dos doentes. A maioria das PET/CT com hipercaptação foram

em pacientes com radiografia do tórax no estadio I, II e IV de Scadding, enquanto as PET/CT negativas foram mais comuns em pacientes com estadio 0. Neste estudo, demonstra-se que a severidade do envolvimento pulmonar avaliada na tomografia computadorizada, e nas provas de função ventilatória, nomeadamente o índice de Tiffeneau está associada à atividade inflamatória detetada na PET/CT ($p < 0,05$).

Conclusão: A tomografia por emissão de positrões mostrou-se útil na avaliação de atividade inflamatória residual em doentes com lesões fibróticas, permitindo orientar a decisão terapêutica, uma vez que o tratamento é indicado na presença de doença granulomatosa potencialmente reversível, ao invés de fibrose irreversível.²

Palavras-chave: Sarcoidose, Estadiamento radiográfico de Scadding, PET/CT – tomografia por emissão de positrões / tomografia computadorizada, Torácica, Extratorácica, Atividade inflamatória.

Abstract

Introduction: Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease of unknown cause, that primarily affects the lung and lymphatic systems. Due to the clinical heterogeneity of the disease, and the lack of sensitive and specific tests for diagnosis, it may become particularly challenging.

Positron emission tomography using fluorine-18 Fluorodeoxyglucose (an analog of glucose) enables both, functional and anatomical information on metabolic and structural changes of various tissues.¹⁸F-FDG positron emission tomography has been shown to be a sensitive technique to assess inflammatory activity in sarcoidosis.¹

Objective: Identify the situations in which the PET/CT significantly contributes to clinical evaluation and subsequent treatment decisions of patients with sarcoidosis.

Methods: A retrospective study, involving a sample of patients that underwent whole-body FDG PET scan imaging in the last 7 years with diagnose of sarcoidosis or with clinically suspected disease, followed in the Pulmonology Department of Coimbra's University Hospital Centre. The information was obtained by consulting the clinical records of patients concerned and the statistical analysis was based on IBM SPSS 23.

Results: Forty-three patients were selected and a total of 47 ¹⁸F-FDG PET scans. Forty-six (76,6%) PET/CT revealed hypermetabolism, lung parenchyma and mediastinal lymph nodes were the most common affected sites, occurring in 70,2 % of patients. Extrathoracic uptake occurred in 31,9% patients. The positive pulmonary FDG PET scan findings occurred most in radiographic stage I, II and IV while negative pulmonary FDG PET scan findings were common

in patients with radiographic stage 0. This study shows that the severity of pulmonary involvement evaluated mainly on TAC and the ventilatory function test, in particular Tiffeneau index is associated with inflammatory activity detected in PET/CT ($p < 0,05$).

Conclusion: ^{18}F -FDG positron emission tomography scans are of value in the assessment of residual activity in patients with fibrotic pulmonary sarcoidosis, which may influence the therapeutic choice, since therapy for sarcoidosis is predicated on the assumption that reversible granulomatous disease, rather than irreversible fibrosis, is present.²

Keywords: Sarcoidosis, Scadding Radiographic Stage, PET/CT- Positron Emission Tomography/computed tomography, Thoracic, Extra-thoracic, Inflammatory activity.

Introdução

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica de etiologia desconhecida, com uma incidência de 6 a 10 por 100.000 habitantes por ano, atingindo mais comumente mulheres de meia idade. Caracteriza-se por uma heterogeneidade significativa na apresentação clínica, gravidade e evolução, o que pode dificultar o seu diagnóstico e terapêutica.

Afeta preferencialmente os pulmões e gânglios linfáticos torácicos, sendo que o envolvimento torácico atinge mais de 90% dos pacientes com sarcoidose.³ As formas extratorácicas mais frequentes são a cutânea, ocular, hepática e esplênica.

Muitos doentes são assintomáticos sendo diagnosticados por achados ocasionais na radiografia do tórax (20 a 40%), frequentemente sob a forma de adenopatias hilares bilaterais e infiltrados pulmonares.⁴

O diagnóstico da sarcoidose baseia-se na identificação de apresentação clínica e radiológica compatíveis, associadas a uma biópsia revelando granulomas não caseosos e exclusão de outras doenças que possam apresentar quadro clínico semelhante.

Apesar do seu curso clínico ser muito variável, na maioria dos casos a doença resolve espontaneamente, apresentando uma baixa taxa de mortalidade, de 1 a 5%.⁵ A causa mais frequente de morte é a falência respiratória, pelo que é importante avaliar o envolvimento pulmonar.¹ A evolução para a cronicidade ocorre em cerca 30% dos casos.⁶

A decisão de iniciar terapêutica está dependente sobretudo do envolvimento orgânico e da gravidade da doença, sendo que os corticosteróides se mantêm como a principal opção de tratamento.⁷

Por vezes é difícil encontrar o local a biopsiar, avaliar a atividade inflamatória e o envolvimento orgânico. O Ga⁶⁷ é captado pelos granulomas ativos, sendo a cintigrafia um exame útil, no entanto, caro e pouco específico. O seu uso rotineiro não é recomendado devido

à exposição à radiação.⁸ A ressonância magnética também permite detetar lesões sarcoides em órgãos específicos, como o cérebro, músculo e ossos.⁹

A PET/CT é um exame particularmente valioso no estadiamento de neoplasias malignas, identificando áreas suspeitas de envolvimento neoplásico.¹⁰ Observou-se que a PET apresenta alguns falsos positivos em doentes com neoplasia devido á presença concomitante de sarcoidose. Verifica-se um uso crescente da PET/CT na sarcoidose, no entanto, o seu papel ainda não está completamente definido, nomeadamente as suas indicações, vantagens e desvantagens. Sendo um exame de custo elevado, é importante reconhecer o seu papel no diagnóstico da doença, na avaliação do envolvimento de órgãos e sistemas, na orientação terapêutica e na avaliação da resposta ao tratamento. Os vários estudos têm sugerido utilidade na identificação de envolvimento orgânico, na avaliação da atividade da doença e na previsão da resposta à terapêutica.²

O principal objetivo do estudo foi identificar as situações em que a PET/CT contribuiu significativamente para a avaliação clínica e consequente decisão terapêutica dos doentes com sarcoidose seguidos no nosso centro, avaliando a associação dos achados da PET/CT de cada doente com as manifestações clínicas, analíticas e radiológicas, assim como a resposta à terapêutica.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo incluindo todos os doentes com diagnóstico de sarcoidose em seguimento na Consulta de Interstício Pulmonar do Serviço de Pneumologia A do CHUC que realizaram PET/CT entre 2008 e 2015. Os doentes foram identificados através de pesquisa na base eletrónica de relatórios de PET/CT no período referido. Para cada doente foram depois recolhidos dados referentes à “idade”, “sexo”, “tabagismo”, “diagnóstico prévio à realização da PET/CT”, “anos de diagnóstico”, “tratamento”, “duração do tratamento”, “sintomas”, “radiografia do toráx – estadio radiológico de Scadding”, “tomografia computadorizada”, “PET/CT” - classificada como negativa ou positiva, torácica e extratorácica, “dados analíticos e laboratoriais” que incluíram calcémia, calciúria, eosinófilos, linfócitos, “marcadores serológicos de inflamação – ECA sérica”, “provas funcionais ventilatórias”, “biopsia”, “lavado bronco-alveolar”, e “eletrocardiograma”. Os dados foram recolhidos através da consulta de cada processo único.

Uma vez que em alguns casos o mesmo doente realizou mais do que um exame de PET/CT, para efeitos de comparação entre sexo e idade com outros achados foi realizada análise por doentes. Nas comparações entre os resultados da PET/CT com outros achados contemporâneos a análise foi realizada para cada exame disponível.

A análise estatística foi realizada recorrendo ao programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23 para MAC OX. As variáveis contínuas foram caracterizadas através da média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram caracterizadas através de proporção em percentagem. A relação entre variáveis categóricas foi testada utilizando o teste do qui-Quadrado. A relação entre variáveis contínuas foi testada utilizando correlação de Pearson. As diferenças entre médias foram testadas utilizando o teste t de Student para grupos independentes. Todas as análises foram realizadas a uma significância de 0,05 a duas caudas.

Resultados

Foram incluídos 43 doentes, cujas características clínicas se encontram enunciadas na tabela 1. Destes, 34 apresentavam o diagnóstico confirmado de sarcoidose, e 9 a sua suspeita. Da amostra total, 21 (48,8%) eram do sexo masculino e todos eram de raça caucasiana. A idade média dos doentes foi de $50,9 \pm 15,8$ anos (28 a 84 anos). A média de idades entre os doentes do sexo masculino foi de $50,1 \pm 17,3$ anos, enquanto que a média de idades entre o sexo feminino foi de $51,6 \pm 14,6$ anos, ($p=0,761$, t de Student).

Relativamente aos hábitos tabágicos 88,4% dos doentes eram não fumadores e 11,6% eram fumadores.

Um total de 36 (76,6%) das 47 ^{18}F FDG PET/CT mostraram hipermetabolismo, caracterizado por uma hiperacumulação anómala de FDG-F18. Os pulmões e os gânglios linfáticos torácicos foram os órgãos mais frequentemente afetados, ocorrendo em 70,2% dos doentes. Em 31,9% dos casos verificou-se hipercaptação extratorácica, preferencialmente nos gânglios abdominais e inguinais.

No grupo dos homens 76,2% tiveram PET/CT com hipercaptação, sendo que 66,6% dos casos mostraram captação torácica e 19% captação extratorácica. No grupo das mulheres, observou-se que 77,3% tiveram PET/CT com hipercaptação, das quais 72,7% torácica e 45,5% extratorácica.

A localização extratorácica foi mais prevalente no grupo das mulheres ($p=0,065$, qui-Quadrado), no entanto não houve diferença estatisticamente significativa entre o sexo e os achados da PET/CT.

O valor de SUV máximo (standard uptake value) variou entre 3-13, sendo a média $5,3 \pm 3,6$.

Tabela 1 - Características clínicas da população incluída

Variável	Número (%)
Sexo masculino	21 (48,8)
Idade	
≤45	21 (48,8)
>45	22 (51,2)
Diagnóstico prévio sarcoidose	
Sim	34 (79,1)
Não	9 (20,9)
Tratamento	
Corticosteróides	26 (60,5)
Imunomoduladores	6 (14)
Transplante pulmonar	1 (2,3)
Sem tratamento	16 (37,2)
Estadiamento Scadding (radiografia do torác)	
0	5 (13,5)
I	4 (10,8)
II	17 (46)
III	6 (16,2)
IV	5 (13,5)
TAC (estadiamento Scadding modificado)	
I	1 (2,6)
II	20 (52,6)
III	11 (28,9)
IV	6 (15,8)
PET/CT positiva	36 (76,6)
Gânglios torácicos	33 (70,2)
Alterações pulmonares	27 (57,4)
Extratorácicas	15 (31,9)
Cardíacas	7 (14,9)
PET/CT negativa	11 (23,4)
Provas funcionais ventilatórias	
Normais	15 (31,9)
Anormais	13 (27,7)

▪ **Indicações para PET/CT**

A principal indicação para o estudo com PET/CT foi a avaliação da atividade inflamatória da doença em doentes com sintomatologia persistente ou agravamento radiológico recente. As outras indicações incluíram reavaliação da doença sistémica após tratamento com corticoterapia e suspeita clínica de sarcoidose ou de doença linfoproliferativa quando os outros estudos foram inconclusivos.

Quanto ao papel da PET/CT para follow-up, neste estudo quatro pacientes repetiram a PET/CT para avaliação da atividade da doença após tratamento com corticoterapia. O intervalo entre a realização das PET/CT foi 3 meses até 3 anos, sendo a média 1,7 anos ($\pm 1,2$). Em 3 doentes o estudo foi sobreponível ao anterior, mantendo-se a persistência de envolvimento hipermetabólico, apesar de num destes se verificar discreta redução da extensão. Neste grupo o tempo médio de tratamento foi de 9,6 meses ($\pm 15,6$). A PET/CT foi normal num doente, observando-se globalmente um padrão de biodistribuição de FDG-F18 dentro da normalidade. Este doente fez tratamento com corticoterapia durante 2 anos.

No que toca a capacidade da PET/CT para diagnóstico da doença em doentes com suspeita clínica de sarcoidose, verificou-se que dos 9 doentes sem diagnóstico prévio, a PET/CT revelou hipercaptação compatível com sarcoidose em 6 doentes, e destes, 3 tiveram confirmação histológica da doença. Lesões sarcoidose-like também podem ocorrer em doentes com neoplasias. Neste estudo, dos 4 doentes com antecedentes de linfoma de Hodgkin, 3 tinham diagnóstico de sarcoidose.

▪ **PET/CT e estadió radiológico**

A maioria das PET/CT com hipercaptação foram observadas entre os pacientes com radiografia do torácico no estadió I (100%), II (82,4%) e estadió IV (80%) de Scadding, enquanto

as PET/CT negativas foram mais comuns em pacientes com estadio 0 (60%), conforme tabela 2.

Nesta amostra não se verificaram diferenças em relação ao sexo, do estadio apresentado ($p>0,05$), não havendo uma predominância para um determinado sexo apresentar estadios superiores.

Nos doentes com alterações fibróticas na radiografia do tórax, estadio IV, a PET identificou granulomas potencialmente reversíveis com atividade inflamatória presente em 80% dos casos, sendo mais frequente as alterações parenquimatosas (80%) e o envolvimento dos gânglios torácicos, presente em 60% dos doentes. Em 20% dos casos houve captação extratorácica.

Tabela 2: Associação entre o estadiamento torácico por radiografia de tórax e os resultados da PET

Estadiamento de Scadding	PET +	PET -
0	2 (40%)	3 (60%)
I	4 (100%)	0 (0%)
II	14 (82,4%)	3 (17,6%)
III	4 (66,6%)	2 (33,3%)
IV	4 (80%)	1 (20%)

Legenda: PET/CT+: envolvimento hipermetabólico compatível com sarcoidose; PET/CT-: captação normal, sem alterações hipermetabólicas; $p = 0,242$, qui-Quadrado.

▪ PET/CT e dados clínicos

Neste estudo, em 14,9% dos casos os doentes estavam assintomáticos (tabela 3). Dos sintomáticos, as manifestações eram pulmonares em 38,3% dos casos. De entre os sintomas respiratórios a dispneia apresentou-se como o mais comum presente em 27,7% dos casos, e

tosse em 21,3%, seguidas pelas manifestações constitucionais inespecíficas que surgem em um terço dos doentes. As queixas incluem astenia, mialgias, febre, anorexia e perda de peso. As manifestações cutâneas surgem em 31,9% dos casos (sendo mais comum o eritema nodoso), oculares em 29,8%, e artralgias em 25,5% dos casos.

Tabela 3. *Correlação entre os achados da PET e os sintomas*

Manifestações clínicas	Nº (%)	PET +		PET -	Valor p
		Torácica	Extratorácica		
Assintomático	7 (14,9)	5 (71,4)	5(71,4)	1 (14,3)	0,539
Cutâneas	15 (31,9)	9 (60)	3 (20)	5 (33)	0,327
Pulmonares	18 (38,3)	14 (77,8)	6(33,3)	4 (22,2)	0,829
Oculares	14 (29,8)	10 (71,4)	4(28,6)	3 (21,4)	0,752
Astenia	16 (34,0)	13 (81,3)	5(31,3)	2 (12,5)	0,166
Artralgias	12 (25,5)	8 (66,7)	6(50)	3 (25)	0,958
Perda ponderal	5 (10,6)	4 (80)	1(20)	1 (20)	0,806
Síndrome Löfgren	3 (6,4)	1 (33,3)	2(66,7)	1 (33,3)	0,675
Adenopatias	5 (10,6)	2 (40)	1(20)	2 (40)	0,391
Cardíacas	3 (6,4)	1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)	0,711
Neurológicas	1 (2,1)	0 (0)	0(0)	1 (100)	0,075

Legenda: PET/CT+: envolvimento hipermetabólico compatível com sarcoidose; PET/CT-: captação normal, sem alterações hipermetabólicas; valor p (PET+ vs PET-), Qui-quadrado.

A PET/CT mostrou com mais frequência hipercaptação nos casos com manifestações constitucionais inespecíficas, pulmonares, oculares e artralgias.

Nos doentes com dispneia (Fig.1) a PET/CT mostrou hipercaptação em 63,6% dos casos, sendo que 63,6% dos doentes captaram nos gânglios torácicos e 54,5% mostraram

alterações parenquimatosas pulmonares. As manifestações pulmonares como tosse e dispneia, foram mais frequentes nos estadios radiográficos III e IV ($p=0,056$, Qui-quadrado).

Dos casos no estadio radiográfico IV, 80% tinham queixas respiratórias e diagnóstico de sarcoidose há mais de 2 anos.

Os doentes com manifestações cutâneas, tiveram PET/CT com captação nos gânglios torácicos em 60% (9 em 15) dos casos, e captação extratorácica em 20%.

Doentes com síndrome de Löfgren tiveram PET/CT sugestiva de hipermetabolismo em 66,6% dos casos, sendo que a maioria (66,7%) revelou hipercaptação extratorácica.

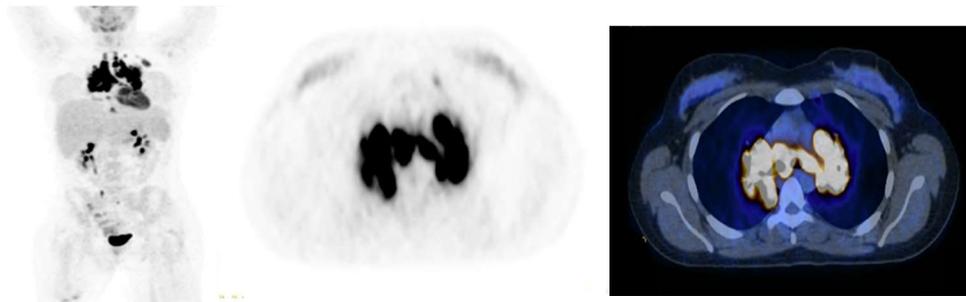


Figura 1 – Imagem de ^{18}F FDG PET/CT que demonstra envolvimento hipermetabólico ganglionar mediastino-hilar bilateral, numa doente com manifestações pulmonares.

Nos casos em que a PET/CT revelou hipercaptação extratorácica, 60% tinham o diagnóstico há mais de 1 ano, 60% tinham sido tratados com corticoterapia e 66,7% dos doentes estavam sintomáticos sendo os sintomas mais prevalentes artralguas, manifestações pulmonares e astenia. A PET/CT revelando atividade inflamatória extratorácica foi mais comum no estadio radiográfico II (63,6%).

Não foi encontrada uma associação entre os resultados da PET/CT e os anos de diagnóstico, 34,1% dos doentes tinham o diagnóstico há menos de 1 ano e 65,9% tinham o diagnóstico há mais de 1 ano ($p=0,390$, Qui-quadrado).

Neste estudo, 27 (63,8%) doentes receberam tratamento, dos quais 26 consistiu em corticoterapia, 6 em imunossuppressores e citotóxicos e 1 doente em transplante pulmonar. O

tempo médio do tratamento foi de 1,5 anos ($\pm 2,8$). Dos cinco doentes com estadió radiológico IV, dois receberam tratamento com imunossupressor/citotóxico e três com corticoesteróides. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os achados da PET/CT e o tipo de tratamento instituído.

Doentes com tempo de tratamento inferior a um ano tiveram mais frequentemente PET com hipercaptação (80%), comparativamente ao grupo com tempo de tratamento superior a um ano, que em 55,5% dos casos tiveram PET/CT com hipercaptação anómala. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,578$, Qui-quadrado).

▪ **PET/CT e dados analíticos e laboratoriais**

Quanto às alterações analíticas e laboratoriais observou-se que 9,3% dos doentes apresentavam elevação dos níveis do cálcio sérico (para valores de referência entre 8,5 a 10,5 mg/dl), e 18,6% hipercalciúria (Cálcio urinário >350 mg/24h). Os homens apresentaram mais frequentemente alterações do metabolismo do cálcio, nomeadamente hipercalciúria, sendo a diferença em relação ao grupo das mulheres estatisticamente significativa ($p=0,036$, t de Student). A hipercalcémia também foi mais comum neste grupo e depois dos 45 anos. Não foi encontrada uma associação entre os achados da PET/CT e os valores da calcémia e calciúria.

Doentes com hipercaptação na PET/CT tiveram níveis médios de ECA superiores aos doentes com PET/CT normal ($68,3 \pm 54,8$ U/L vs $48,2 \pm 36,6$ U/L). Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,286$, t de Student).

▪ **PET/CT e outros exames complementares de diagnóstico**

As amostras de lavado bronco-alveolar dos doentes com diagnóstico de sarcoidose (n= 26) apresentaram o valor médio de 126,5 células/ μ L (\pm 102,2), variando de 12 a 250, o valor médio da proporção de macrófagos do LBA foi de 57% (\pm 22,4). Conforme tabela 5, o LBA mostrou moderada linfocitose (15-50%) em 81% dos casos de sarcoidose e um rácio linfócitos T CD4/CD8 maior que 1,5 em 42,3% dos casos. Em todas as situações com linfocitose (>15%) no LBA a PET/CT revelou envolvimento hipermetabólico, nomeadamente de gânglios torácicos, sendo a diferença estatisticamente significativa (p=0,035, Qui-quadrado). Nos casos com rácio CD4/CD8 aumentado (>1,5) a PET/CT foi positiva em 90,9% dos casos.

Tabela 4: *Correlação entre os achados da PET, função pulmonar e lavado bronco-alveolar*

	Nr.(%)	PET positiva	PET negativa	Valor p
Função pulmonar normal (VCF>80% e VEMS>80% e DLCO>80%)	15 (53,6)	11(73,4)	4 (26,6)	0,487
Função pulmonar anormal (VCF<80% ou VEMS<80% ou DLCO<80%)	13 (46,4)	11 (84,6)	2 (15,4)	
CD4/CD8>1,5	11 (42,3)	10 (90,9)	1 (9,1)	0,436
LBA				
Linfocitose >15%	17 (81)	17 (100)	0 (0)	0,035

Legenda: PET/CT positiva: envolvimento hipermetabólico compatível com sarcoidose; PET/CT negativa: captação normal, sem alterações hipermetabólicas; LBA: lavado bronco-alveolar; *valor p (PET + vs PET -), Qui-quadrado;

Dos doentes com função pulmonar anormal definida com base nas provas funcionais ventilatórias anormais, 84,6% mostraram alterações na PET/CT.

Doentes no estadio radiográfico IV, todos tinham provas funcionais ventilatórias anormais (DLCO<80% ou VEMS<80% ou FVC <80%), (p=0,128, Qui-quadrado).

Foi encontrada uma associação entre o índice Tiffeneau e a PET/CT, verificando-se que doentes com índice de Tiffeneau diminuído (<80%) tinham mais frequentemente PET revelando hipermetabolismo (p=0,048, Qui-quadrado).

Neste estudo, 38 doentes foram estudados com TAC no contexto da sua sarcoidose, estas foram classificadas segundo o estadiamento de Scadding modificado, sendo que 52,6% dos doentes se encontravam no estadio II. Estes achados foram semelhantes aos aspetos radiográficos. Doentes com estadio II e III na TAC revelaram hipermetabolismo na PET/CT em 95% e e 63,6% dos casos, respetivamente. Os estadios na TAC apresentaram uma associação estatisticamente significativa com os achados da PET/CT (p=0,047, Qui-quadrado).

Dezanove doentes realizam cintigrafia com gálio, verificando-se hipercaptação em 15, e os restantes não revelaram alterações cintigráficas. A idade média neste grupo de doentes foi $50,9 \pm 14,2$ anos, onze (57,9%) eram do sexo feminino e oito (42,1%) do sexo masculino. Desta amostra, 2 (10,5%) doentes estavam no estadio radiológico 0, 10 (58,8%) no estadio II, 4 (21,1%) no estadio III e 1 (5,3%) no estadio IV.

O intervalo médio entre a realização da PET/CT e a cintigrafia foi 2,4 anos ($\pm 2,3$). A PET/CT mostrou hipercaptação em 73,3% dos casos em que a cintigrafia com gálio foi positiva, e em 75% dos casos em que a cintigrafia com gálio foi negativa. Não foi encontrada uma associação entre os resultados da cintigrafia com gálio e os achados da PET/CT (p= 0,946, Qui-quadrado). Verificou-se, no entanto, uma associação entre os achados da cintigrafia e o estadio radiológico (p=0,008, Qui-quadrado), sendo que esta foi mais vezes negativa nos doentes com estadio radiológico 0 e positiva nos estadios radiológicos superiores (II, III e IV).

Tabela 5. Características dos doentes estudados divididas de acordo com a ausência ou presença de achados na PET e subdividas em 2 grupos: com tratamento e sem tratamento.

	PET negativo			PET positivo			Valor p (PET+ vs PET -)
	Total	Tratamento	Sem tratamento	Total	Tratamento	Sem tratamento	
Número	11	7	4	36	22	14	
Idade		44 ± 19,7	47 ± 17,3		51,5 ± 13,5	54,7 ± 17,8	0,196*
Sexo masculino	5	4	1	16	12	4	0,933**
Sexo feminino	5	2	3	17	9	8	0,933**
Anos de diagnóstico		12,2 ± 13,0	1,8 ± 2,2		6,4 ± 5,6	3,4 ± 4,2	0,406*
Assintomático	1	1	0	6	1	5	0,539**
Estadiamento Scadding							
0/I/II/III/IV	3/0/4/1/1	1/0/3/1/1	2/0/1/0/0	2/4/14/4/0	2/2/7/2/4	0/2/7/2/0	0,242**
PET gânglios torácicos	-	-	-	33	19	14	-
PET alterações parenquimatosas	-	-	-	27	17	10	-
PET extratorácica	-	-	-	15	9	6	-
FVC (%)		78,6 ± 18	125		94,5 ± 21,8	100,6 ± 25,1	0,305*
DLCO (%)		87,6 ± 12,8	82,6		84,6 ± 21,8	94,6 ± 16	0,810*
CD4/CD8		1,6 ± 0,6	0,6		1,8 ± 0,9	1,48 ± 0,7	0,436*
LBA: Células totais (cel/μL)		60	-		123,8 ± 89,4	137,3 ± 124	0,519*
LBA: Linfócitos (%)		4	-		41,4 ± 21,9	30,2 ± 19,5	0,151*
ECA (U/L)		62 ± 38	27,5 ± 23,9		68,5 ± 53,7	68 ± 59	0,286*
Calciúria (mg/24h)		270 ± 83	142 ± 130		236 ± 173	231 ± 191	0,993*

Legenda: PET/CT +: envolvimento hipermetabólico compatível com sarcoidose; PET/CT -: captação normal, sem alterações hipermetabólicas; FVC: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; LBA: lavado bronco-alveolar; ECA: enzima de conversão da angiotensina sérica; *t de Student; ** Qui-quadrado.

▪ **PET/CT na sarcoidose cardíaca**

Neste estudo, sete doentes tiveram suspeita de envolvimento cardíaco na PET/CT (Fig.2), no entanto, nenhum apresentou sintomatologia cardíaca (tabela 6), nem resultados de exames complementares de diagnóstico imagiológicos sugestivos de envolvimento cardíaco. Três destes doentes tinham alterações no traçado eletrocardiográfico, incluindo ondas Q patológicas (1 doente), desvios do eixo (2 doentes) e bloqueios de ramo (2 doentes).

Tabela 6. *Correlação entre PET suspeita de envolvimento cardíaco e sintomatologia cardíaca ou alterações do traçado eletrocardiográfico*

	PET cardíaca -	PET cardíaca +	Valor p
Número	40 (85,1)	7 (14,9)	
ECG normal	33 (82,5)	4 (57,1)	p= 0,059
ECG anormal	5 (12,5)	3 (42,8)	
Sintomatologia cardíaca	3 (7,5)	0 (0)	p= 0,476
Sem sintomatologia cardíaca	35 (87,5)	6 (85,7)	

Legenda: PET/CT+: envolvimento hipermetabólico compatível com sarcoidose; PET/CT-: captação normal, sem alterações hipermetabólicas; ECG: eletrocardiograma; valor p (PET+ vs PET-), Qui-quadrado.

Destaca-se um doente 60 anos com sarcoidose cardíaca documentada por ressonância magnética e sintomatologia cardíaca como palpitações que fez PET para reavaliação após tratamento com corticoterapia. Neste doente o resultado da PET/CT foi normal.

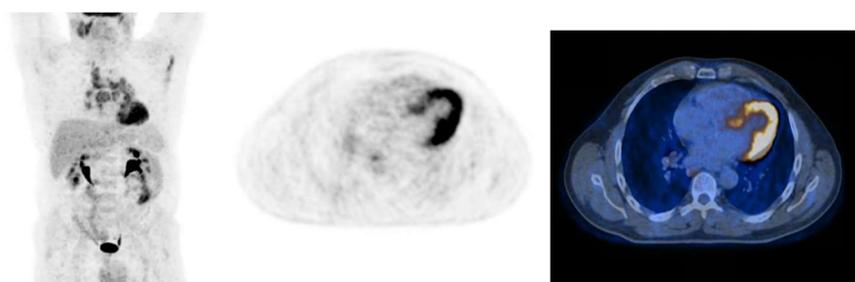


Figura 2 – Imagem de ¹⁸FDG PET/CT que mostra envolvimento cardíaco (porção basal da parede antero-septal).

Discussão

Este estudo identificou um uso significativo da PET na avaliação do doente com sarcoidose no nosso centro. As principais indicações encontradas foram a avaliação da atividade inflamatória da doença em doentes com sintomatologia persistente, ou agravamento radiológico recente. Outras indicações incluíram reavaliação da doença sistémica após tratamento com corticoterapia e suspeita clínica de sarcoidose ou de doença linfoproliferativa quando os outros estudos foram inconclusivos.

No presente estudo, de acordo com o que se tem vindo a observar em estudos anteriores, verificou-se um ligeiro predomínio da doença no sexo feminino (51,2%) e também à semelhança de séries anteriores, as manifestações pulmonares como dispneia e tosse revelaram-se os sintomas de apresentação mais comuns.¹¹ Os doentes com manifestações clínicas pulmonares ou disfunção pulmonar definida com base nas provas funcionais ventilatórias anormais estavam mais frequentemente no estadió radiológico III e IV.

A PET permitiu a caracterização sistémica da sarcoidose, identificando granulomas potencialmente reversíveis com atividade inflamatória presente em doentes com alterações fibróticas ou a presença de fibrose irreversível. Observou-se um hipermetabolismo, associado à atividade inflamatória aumentada na PET/CT em 80% dos doentes com lesões fibróticas pulmonares na radiografia do tórax e 50% dos doentes com sinais de fibrose na TAC.

Decidir quais os doentes com fibrose pulmonar que beneficiam de tratamento permanece um desafio e nem sempre é claro se os sintomas respiratórios resultam da lesão do órgão ou da inflamação ativa. Neste estudo, à semelhança de séries anteriores², destaca-se o papel da PET/CT na avaliação do grau e extensão da atividade inflamatória da doença, o que contribui para orientar a decisão terapêutica, uma vez que o tratamento está indicado na

presença de granulomas com atividade inflamatória presente e, por isso, potencialmente reversíveis. No entanto os achados isolados da PET/CT não constituem por si só indicação para tratamento.²

A maioria das PET/CT com hipercaptação foram observadas nos doentes com radiografia do tórax no estadio I, II e IV de Scadding, enquanto as PET/CT negativas foram mais comuns em pacientes com estadio 0.

Neste estudo, demonstrou-se que a gravidade do envolvimento pulmonar avaliada na TAC, e provas de função ventilatória (índice Tiffeneau) está associada à presença de atividade inflamatória na PET/CT na sarcoidose. Observou-se ainda uma diferença estatisticamente significativa entre os resultados da PET/CT e a linfocitose no LBA, sendo que todos os doentes com linfocitose moderada (>15%) no LBA tiveram PET/CT com envolvimento hipermetabólico.

No que toca á capacidade da PET/CT para deteção de atividade inflamatória compatível com sarcoidose, quando os outros estudos são inconclusivos em doentes com suspeita clinica da doença, esta revelou hipercaptação compatível com sarcoidose em 6 dos 9 doentes, permitindo uma biopsia diagnóstica em 3. Estudo anteriores, mostraram a utilidade da PET/CT para diagnóstico de sítios ocultos da doença.²

A determinação dos níveis séricos da ECA pode ser usada como um fator a favor ou contra o diagnóstico da doença, não servindo isoladamente para confirmar ou excluir o diagnóstico.¹² Neste estudo, à semelhança de séries anteriores¹³, não se verificou associação entre os achados da PET/CT e os níveis séricos de ECA.

A hipercalcémia é um distúrbio do metabolismo do cálcio cuja incidência, nos doentes com sarcoidose, varia de 2 a 63%.⁵ Neste estudo, as alterações do metabolismo do cálcio, nomeadamente a hipercalcúria, foi mais frequente nos doentes do sexo masculino, sendo a diferença em relação ao grupo das mulheres estatisticamente significativa. Esta anormalidade

deve-se à produção desregulada de calcitriol pelos macrófagos e granulomas ativos. Uma elevação persistente e não detetada dos valores de cálcio sérico e urinário pode resultar em nefrocalcinose e insuficiência renal.¹⁴

O diagnóstico de sarcoidose cardíaca, uma situação ameaçadora da vida, é mais desafiante e ainda não existe consenso. O envolvimento cardíaco no doente com sarcoidose é clinicamente reconhecível em apenas 2 a 5% dos casos.⁵ Neste estudo, nenhuma das suspeitas de envolvimento cardíaco detetadas na PET/CT se provou ser devido à sarcoidose, uma vez que o diagnóstico definitivo requer idealmente uma confirmação histológica através de biópsia endomiocárdica.¹⁵ No entanto, devido à baixa sensibilidade (20-30%) da biópsia endomiocárdica¹⁶, o diagnóstico é mais frequentemente feito através da combinação de clínica sugestiva com exames de imagem, e evidência histológica de sarcoidose extra-cardíaca.¹⁷ Estudos anteriores mostraram a utilidade da PET/CT no diagnóstico de sarcoidose cardíaca, e destacam a importância de um período de jejum prolongado antes da realização do exame.¹⁸

Neste estudo, não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o traçado eletrocardiográfico ou presença de sintomatologia cardíaca e os achados da PET/CT. Contudo, há que ter em conta o desenho retrospectivo do estudo e a falha de informação nos processos consultados, nomeadamente a falta de registos em relação a outros exames realizados, como ecocardiograma, para exclusão de cardiopatia.

Devido à grande heterogeneidade na forma de apresentação clínica e a evolução incerta que caracteriza a sarcoidose, destaca-se a importância da disponibilidade de protocolos orientadores para o diagnóstico, tratamento e seguimento, uma vez que ainda não existe consenso em algumas áreas. Desta forma, há passos importantes que ainda precisam de ser dados, nomeadamente o desenvolvimento de biomarcadores mais específicos, e critérios de diagnóstico de sarcoidose extratorácica.

Devido ao uso crescente da PET/CT, novos radiofármacos têm sido amplamente

investigados, Zhao et al. compararam a ^{18}F -FDG com a ^{11}C -metionina (MET) e com a ^{18}F -fluorotimidina (FLT), não se verificando diferenças entre captação de FDG e FLT. A captação de MET foi inferior em lesões granulomatosas comparativamente aos tumores, pelo que poderá ser útil no diagnóstico diferencial.¹⁹ Outros estudos, mostraram que o Rubidium-82, parece ter mais acuidade na avaliação da atividade inflamatória em doentes com sarcoidose cardíaca.²⁰ Destaca-se a necessidade de mais estudos de radiotraçadores, a fim de ampliar as aplicações e a acuidade deste método de imagem.

A ^{18}F -FDG-PET/CT é um exame dispendioso e não está disponível em muitos centros, por isso mais estudos de custo-efetividade da utilidade da PET/CT são necessários antes da recomendação do seu uso na prática clínica de rotina. Deve ainda ter-se em conta a dose de radiação da PET/CT.

Este estudo apresenta algumas limitações, que incluem o desenho retrospectivo e a consulta dos processos manuscritos, o que dificulta a recolha de todos os dados. O reduzido tamanho da amostra, e a falta de variedade inter-racial, dificulta a comparação e extrapolação para outras populações. Outra dificuldade foi o facto de não ter sido possível ter acesso ao seguimento de alguns doentes e à percentagem de doentes nos quais ocorreu a remissão da doença. Salientam-se também algumas vantagens do estudo, como a realização num ambiente de “mundo real”, em que a PET é usada para várias indicações e a observação de múltiplas situações clínicas, tais como sarcoidose com envolvimento cardíaco e renal. O estudo foi realizado num centro de referência, onde há uma vasta experiência quer na abordagem de doentes com sarcoidose quer no uso de PET/CT em múltiplas situações clínicas, principalmente neoplasias.

Em conclusão, este estudo da PET/CT em doentes portugueses permitiu revelar múltiplas indicações para o uso deste exame. O uso da PET em doentes com sarcoidose foi particularmente útil na avaliação de atividade inflamatória residual em doentes com lesões

fibróticas, permitindo orientar a decisão terapêutica. Mostrou-se ainda um exame útil na avaliação do envolvimento orgânico da doença, em doentes com sintomatologia persistente, o que pode ser de importância prognóstica.

Agradecimentos

Quero manifestar, aqui, o meu sentido agradecimento e o meu maior apreço por todos aqueles que, de algum modo, contribuíram para a realização deste trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito de ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro agradeço a orientação prestada e confiança depositada neste trabalho.

Ao Dr. Tiago Alfaro, agradeço pelo apoio científico, sugestões, disponibilidade e constante seguimento na orientação prestada. Sem o seu apoio, o sucesso deste trabalho não seria possível.

À Dra. Paula Lapa, o meu mais sincero agradecimento pela ajuda na recolha dos dados dos doentes.

À minha família e amigos, agradeço pelo apoio e preocupação demonstradas durante a realização deste trabalho e que se revelaram indispensáveis para a sua concretização.

Referências bibliográficas

1. Mostard RLM, Verschakelen JA, van Kroonenburgh MJPG, Nelemans PJ, Wijnen PAHM, Vöö S, et al. Severity of pulmonary involvement and 18F-FDG PET activity in sarcoidosis. *Respir Med.* 2013;107(3):439–47.
2. 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.
3. Reich JM, O'Connor EA, Brouns MC, et al. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis. *Chest* 1998;113:147e53.
4. Cemlyn-Jones, Jessica; Gamboa, Fernanda; Teixeira, Luísa; Bernardo, João; Robalo Cordeiro, Carlos. Sarcoidose: Uma forma rara de apresentação. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2009, XV.
5. Alexandra E, Grilo R. Sarcoidose e suas formas de apresentação clínica. 2009;
6. American Thoracic Society Medical Section of the American Lung Association Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736–55.
7. Iannuzzi, M. C.; Fontana, J. R. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *Jama* 2011, 305, 391-399
8. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* [Internet]. 2008 Sep;63 Suppl 5:v1–58.
9. Zajicek, J.P ., et al., Central nervous system sarcoidosis--diagnosis and management. *QJM*, 1999. 92(2): p. 103-17.
10. Treglia G, Cason E, Fagioli G. Recent applications of nuclear medicine in diagnostics (first

- part). *Ital J Med* 2010; 4:84–91.
11. Kiter, G.; Musellim, B.; Cetinkaya, E.; Turker, H.; Kunt Uzaslan, A. E.; Yenturk, E. et al.; Sarcoidosis Working Group of Turkish Thoracic, S. Clinical presentations and diagnostic work-up in sarcoidosis: a series of Turkish cases (clinics and diagnosis of sarcoidosis). *Tuberkuloz ve toraks* 2011, 59, 248-258.
 12. Baughman, R. P.; Culver, D. A.; Judson, M. A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011, 183, 573-581.
 13. Keijsers RG, Verzijlbergen JF, van Diepen DM, et al. 18F-FDG-PET in sarcoidosis: an observational study in 12 patients treated with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25:143–149.
 14. Costabel U, Hunninghake GW, on behalf of the Sarcoidosis Statement Committee. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur Respir J* [Internet]. 1999 Oct;14(4):735.
 15. Balan A, Hoey ETD, Sheerin F, Lakkaraju A, Chowdhury FU. Multi-technique imaging of sarcoidosis. *Clin Radiol* [Internet]. The Royal College of Radiologists; 2010;65(9):750–60
 16. A. Uemura, S. Morimoto, S. Hiramitsu, et al., Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies, *Am. Heart J.* 138 (1999) 299–302.
 17. R. Langah, K. Spicer, M. Gebregziabher, L. Gordon, Effectiveness of prolonged fasting ¹⁸F-FDG PET-CT in the detection of cardiac sarcoidosis, *J. Nucl. Cardiol.* 16 (2009) 801–810.
 18. Vignaux O. Cardiac sarcoidosis: spectrum of MRI features. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:249e54.
 19. Zhao S, Kuge Y, Kohanawa M, Takahashi T, Zhao Y, Yi M, et al. Usefulness of 11C-methionine for differentiating tumors from granulomas in experimental rat models: A comparison with 18F-FDG and 18F-FLT. *J Nucl Med.* 2008;49:135–41.

20. Isiguzo M, Brunken R, Tchou P, Xu M, Culver DA. Metabolism-perfusion imaging to predict disease activity in cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* [Internet]. 2011 Jul; 28(1):50–5