

Implementación de la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fludesoxiglucosa asociada a tomografía en pacientes con sarcoidosis

Influencia en el estadiaje de la enfermedad y en la actitud terapéutica

Implementation of positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose associated with computed tomography in patients with sarcoidosis

Its effect on disease staging and the therapeutic approach

ISABEL DOMÍNGUEZ-OSORIO, DAVID BELLIDO-PASTRANA (BD) • CIUDAD REAL (ESPAÑA)
ABEL GONZÁLEZ-GONZÁLEZ • VALLADOLID (ESPAÑA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2778>

Resumen

Objetivos: valorar el beneficio de implementar la ^{18}F -FDG PET/TC en la estadificación y en el ajuste del tratamiento de los pacientes con sarcoidosis, frente a los datos semiológicos y a los resultados de las pruebas complementarias habitualmente empleadas.

Material y métodos: estudio observacional, analítico de las historias clínicas informatizadas de una cohorte retrospectiva de pacientes atendidos por sarcoidosis en el servicio de medicina interna de un hospital universitario español.

Resultados: fueron evaluados 31 pacientes (18 hombres) de 54.6 ± 14.71 años, con sarcoidosis de 11 ± 5.75 años de evolución. En el 84.6% de las revisiones se objetivaron captaciones positivas en la ^{18}F -FDG PET/TC. En el 42.3% de las ocasiones el hallazgo objetivado permitió la reestadificación del paciente. El resultado de la ^{18}F -FDG PET/TC justificó la elección del tratamiento en el 71% de las revisiones.

Conclusiones: la ^{18}F -FDG PET/TC proporcionó ventajas adicionales en la estadificación y en el manejo terapéutico de los pacientes con sarcoidosis, respecto a la semiología y a otras pruebas clínicas habitualmente empleadas en el seguimiento, por su mayor precisión para establecer actividad y extensión de la enfermedad. (*Acta Med Colomb* 2022; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2778>).

Palabras clave: sarcoidosis, inflamación, tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada, ^{18}F -fludesoxiglucosa.

Abstract

Objetivos: to evaluate the benefit of implementing ^{18}F -FDG PET/TC in the staging and treatment adjustment of patients with sarcoidosis, compared with the signs and symptoms and complementary test results usually employed.

Materials and methods: an observational, analytical electronic chart review of a retrospective cohort of patients seen for sarcoidosis in the internal medicine department of a Spanish university hospital.

Results: a total of 31 patients (18 males) were evaluated, with an average age of 54.6 ± 14.71 years and 11 ± 5.75 years since their sarcoidosis diagnosis. In the 84.6% of the reviews, positive uptake was objectified on the ^{18}F -FDG PET/TC. In the 42.3% of the occasions, the objectified finding allowed restaging of the patient. The ^{18}F -FDG PET/TC result justified the choice of treatment in the 71% of the reviews.

Conclusions: ^{18}F -FDG PET/TC provided additional advantages in the staging and therapeutic management of patients with sarcoidosis, compared with the evaluation of signs and symptoms

Dra. Isabel Domínguez-Osorio: Servicio de Medicina Interna. Hospital Santa Bárbara, Ciudad Real; Dr. David Bellido-Pastrana (BD): Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Ciudad Real; Dr. Abel González-González: Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

Correspondencia: Dra. Isabel Domínguez-Osorio. Puertollano, Ciudad Real (España). E-Mail: isabeldominguezosorio@gmail.com
Recibido: 21/XI/2022 Aceptado: 13/III/2023

and other clinical tests usually employed in follow up, due to its greater accuracy in determining the activity and extension of the disease. (*Acta Med Colomb* 2022; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2778>).

Keywords: *sarcoidosis, inflammation, positron emission tomography, computed tomography, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose.*

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología no bien conocida. Supone un reto diagnóstico y terapéutico dado que, aún hoy, ninguna de las pruebas habitualmente empleadas para su manejo clínico puede ser considerada de elección y presenta un curso, en muchos casos, impredecible (1-4).

La incidencia y prevalencia no se conocen con exactitud. En nuestro país las tasas de incidencia anual reflejan una media de 1.37 por cada 100 000 habitantes, aunque estudios recientes parecen elevar esta cifra (5, 6).

La media de edad al diagnóstico es de 40 años, con ligera predominancia en el sexo femenino. Se trata de una enfermedad compleja con alta sospecha de predisposición genética (1, 5, 7).

A nivel clínico, presenta una sintomatología miscelánea, siendo las manifestaciones pulmonares las más frecuentes, pero también se puede evidenciar un patrón de afectación extrapulmonar (7, 8).

Las células que constituyen el granuloma sarcoideo captan ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG) y se puede cuantificar. El algoritmo más empleado es el *Standardized Uptake Value (SUV)*. Estas variaciones de *SUV* permiten detectar enfermedad oculta o en localizaciones poco habituales, ayudando al diagnóstico y a la toma de biopsias (9). Además, hacen posible monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con mayor precisión que la clínica y mejorando el rendimiento de las pruebas de control habituales (10). Por ello, a pesar de su menor accesibilidad y mayor coste, la elevada sensibilidad (90-100%) de la ¹⁸F-FDG asociada a tomografía computarizada (¹⁸F-FDG PET/TC) la está convirtiendo en una herramienta fundamental en el manejo de los pacientes con sarcoidosis (11-13).

El objetivo de este trabajo fue valorar el beneficio del uso de la ¹⁸F-FDG PET/TC (por su capacidad para identificar actividad inflamatoria en el granuloma sarcoideo) en la reestificación y en el ajuste del tratamiento frente a la semiología y pruebas habitualmente empleadas en el seguimiento de pacientes con sarcoidosis.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, de una cohorte retrospectiva de pacientes atendidos por sarcoidosis en el servicio de medicina interna del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), de referencia para un área sanitaria de 191 468 pacientes.

La fuente de información fueron las historias clínicas informatizadas de los pacientes.

Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados de sarcoidosis, mayores de 18 años, a quienes se les realizó al menos una ¹⁸F-FDG PET/TC durante su seguimiento clínico y que firmaron el consentimiento informado. El período de estudio analizado fue desde los primeros registros informatizados disponibles en dicho centro (en el año 2010) hasta mayo de 2021. Fueron excluidos los pacientes que no estaban en seguimiento por medicina interna y aquellos cuyas historias clínicas no presentaban los datos mínimos indispensables para su análisis.

El diagnóstico de sarcoidosis se apoyaba en el resultado anatomopatológico (granuloma sarcoideo) y/o clínico compatible. En todos los casos se realizó un despistaje de infección tuberculosa y cáncer. Todos los pacientes fueron seguidos por el mismo médico especialista en medicina interna (BD).

Se analizaron datos sociodemográficos (edad, sexo, raza, residencia habitual, ocupación y exposición laboral, tabaquismo y antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes) y manifestaciones clínicas (astenia, disnea y dolor).

También se evaluaron datos analíticos (con niveles de enzima convertidora de angiotensina [ECA]), pruebas funcionales respiratorias (PFR), considerando los valores porcentuales de la capacidad vital forzada (CVF) y difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), resultados de estudios radiológicos (estadios del *Scadding Staging System (SSS)* (14) por radiología simple y TC) y de medicina nuclear (¹⁸F-FDG PET/TC). La valoración dermatológica, oftalmológica y/o ecocardiográfica no se realizó de forma rutinaria, salvo en aquellos casos que presentaban sintomatología sugerente de compromiso cutáneo, ocular o cardiológico.

Se revisaron todas las consultas clínicas en las que se realizó una ¹⁸F-FDG PET/TC y el motivo de solicitud de las mismas. Se analizaron los hallazgos positivos por ¹⁸F-FDG PET/TC (con un rango de *SUV* entre 1.7 y 15.8 a nivel pulmonar) y su localización. Además, se compararon los resultados con el resto de pruebas solicitadas (descritas anteriormente) de forma simultánea o más recientes, ya fuera en contexto del diagnóstico o durante el seguimiento. Para la estadificación se estableció equivalencia con los estudios radiológicos a nivel pulmonar.

Por otra parte, se recogieron los tratamientos empleados en el manejo de la enfermedad, así como las modificaciones llevadas a cabo y el motivo de las mismas. Los cambios respecto al inicio de tratamiento, aumento o adición estuvieron motivados por la presencia de captación por ¹⁸F-FDG PET/TC o ante sintomatología e incrementos en los niveles de *SUV* al ser comparada con ¹⁸F-FDG PET/TC previas (en los

casos en los que era posible). Por otra parte, la ausencia de captación o disminución de los niveles de *SUV* justificaron la reducción o fin de dosis.

Las variables se reflejaron mediante estadísticos descriptivos adecuados a la naturaleza de cada variable: medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las cualitativas.

Resultados

Fueron evaluados 31 pacientes (18 hombres y 13 mujeres) de 54.6 ± 14.71 años, con sarcoidosis de 11 ± 5.75 años de evolución. El resto de las principales características sociodemográficas recogidas aparecen reflejadas en la Tabla 1.

Se identificaron 28 biopsias con intención diagnóstica, 17 de ellas sobre adenopatías mediastínicas. En 20 pacientes (64.5%) el estudio histológico fue confirmatorio. En el resto de los pacientes, el diagnóstico se basó en criterios clínicos. Ninguno de los pacientes tenía diagnóstico de cáncer y los casos con *screening* tuberculoso positivo habían recibido tratamiento.

Se analizaron las 52 revisiones clínicas en las que se realizó una ^{18}F -FDG PET/TC. Los motivos de su solicitud fueron ayuda al diagnóstico y valoración de actividad inflamatoria en aquellos pacientes con quejas sintomáticas reiteradas y pruebas habituales no concluyentes de enfermedad activa. Se solicitaron 1.67 ^{18}F -FDG PET/TC por paciente. Los tres síntomas más frecuentes fueron: astenia (78.8% de los casos), dolor (46.2%) y disnea (38.5%). Además de las ^{18}F -FDG PET/TC se realizaron 41 PFR. En el 17.3% se detectó una disminución de la DLCO y en el 23% una reducción de la CVF. En 48 ocasiones se midió la concentración de ECA, siendo elevada en el 53%. En cinco casos se realizó una TCAR de alta resolución.

En el 84.6% de las revisiones en las que se realizó una ^{18}F -FDG PET/TC se objetivaron captaciones positivas. Se compararon estos resultados con los establecidos por pruebas radiológicas previas. Los estadios (por equivalencia con estudios radiológicos) fueron: en el 44% estadio 2 (EII); en el 25% EI; en el 17.3% E0 y en el 13.5% EIII. Todos los pacientes estadiados por radiología como EIV presentaban actividad en ^{18}F -FDG PET/TC. En el 42.3% de las ocasiones, el hallazgo objetivado permitió la reestadificación del paciente, respecto al resultado obtenido por otros estudios radiológicos. En 15 de estos controles, el estadio por ^{18}F -FDG PET/TC fue inferior al establecido por las otras pruebas radiológicas referidas (Figura 1).

En 44 de los 52 controles clínicos el paciente seguía algún tipo de tratamiento farmacológico para la enfermedad. Los fármacos más empleados en monoterapia fueron los corticoides (44.2%) y la terapia combinada más frecuente la que asociaba corticoides con metotrexato (13.5%). El resultado de la ^{18}F -FDG PET/TC justificó la elección del tratamiento en 37 de las 52 revisiones. Las modificaciones terapéuticas llevadas a cabo se recogen en la Figura 2.

Tabla 1. Porcentajes de las principales variables sociodemográficas de los pacientes del estudio.

Variables	N (%), Salvo prevalencia (%)
Individuos	31
Sexo	
Hombre	18 (58.1)
Mujer	13 (41.9)
Edad media/años de evolución	$54.6 \pm 14.71 / 11 \pm 5.75$
Antecedentes AI*	
Sí	2 (6.45)
No	25 (80.65)
Ns/Nc**	4 (12.9)
Raza	
Caucásica	29 (93.5)
Otras	2 (6.5)
Exposición química	
Sí	19 (61.29)
No	9 (29.03)
Ns/Nc	3 (9.68)
Infección previa	
Sí	5 (16.13)
No	21 (67.74)
Ns/Nc	5 (16.13)
Tabaquismo	
Sí	12 (38.71)
No	16 (51.61)
Ns/Nc	3 (9.68)
Prevalencia sarcoidosis	16.19

*AI: autoinmunes.** Ns/Nc (no sabe/no contesta).

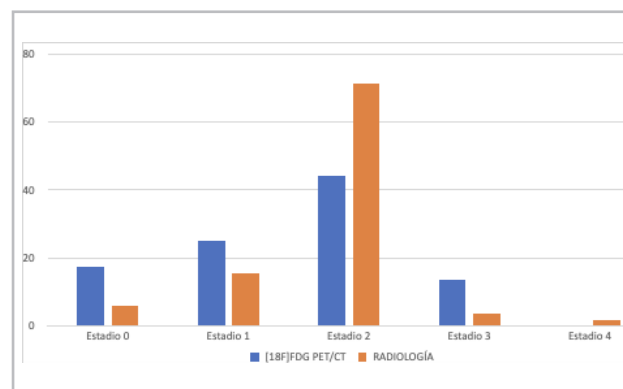


Figura 1. Distribución porcentual de los estadios según la técnica utilizada.

Discusión

Trabajos recientes han objetivado la alta sensibilidad de la ^{18}F -FDG PET/TC para identificar inflamación, con captaciones positivas en la mayor parte de las revisiones analizadas y en su mayoría coincidiendo con los estadios II y III radiológicos (11, 15). Los resultados en nuestra serie de pacientes (captaciones por encima de el 80%) parecen confirmar estos datos. En esta línea, y en semejanza con los resultados de Mostard et al, se observa que, en nuestra muestra, todos los pacientes estadiados por radiología como EIV presentaban actividad en ^{18}F -FDG PET/TC, y por lo tanto, se beneficiaban de un ajuste de tratamiento (15). Esto apoya que la ^{18}F -FDG PET/TC puede identificar enfermedad activa en pacientes con sarcoidosis que presentan sintomatología persistente, pero con escasa variación a

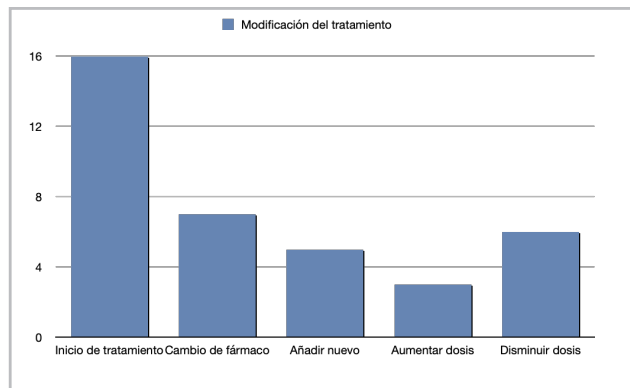


Figura 2. Tipo de modificación terapéutica (en valores absolutos), realizada en las revisiones clínicas, motivada por el resultado de la ^{18}F FDG PET/TC.

nivel de las pruebas de laboratorio, imagen y funcionales respiratorias habitualmente empleadas (16).

Los resultados más reseñables de este estudio respecto al papel de la ^{18}F -FDG PET/TC, se obtuvieron en relación a la monitorización de la enfermedad y el ajuste terapéutico. La ^{18}F -FDG PET/TC proporcionó mayor precisión y objetividad para establecer actividad, cambios en la misma y extensión de la enfermedad, cuando comparamos con otras pruebas de rutina solicitadas en nuestro hospital para la evaluación periódica de estos pacientes (15, 17). Esto tuvo importantes implicaciones terapéuticas, ya descritas por otros autores, como Sobic-Saranovic et al cuyos resultados positivos en ^{18}F -FDG PET/TC justificaron modificaciones terapéuticas en más de el 70% de las revisiones, con inicio de tratamiento en un número importante de casos (destacando aquellos pacientes en EIV radiológico con PET positiva) (17).

La principal debilidad de este estudio es que los datos se obtuvieron retrospectivamente de historias clínicas, en las que algunos resultados y pruebas (como la TCAR) no estaban disponibles en todos los casos, por el contrario, destaca positivamente el adecuado tamaño muestral, comparado con otros trabajos similares (11), y que las indicaciones de las pruebas diagnósticas y las decisiones terapéuticas de todos los pacientes fueron tomadas por un único profesional (BD), lo que da homogeneidad a los resultados.

Coincidimos con Treglia et al, en la necesidad de profundizar en estudios de coste-beneficio (18). Por lo tanto, sería relevante valorar el rendimiento de la ^{18}F -FDG PET/TC en la monitorización de la sarcoidosis, intentando establecer la prueba o algoritmo adaptado que resulte más costoeficiente, no solo para mejorar la calidad asistencial, sino también para la optimización de los recursos disponibles. En este sentido, la ^{18}F -FDG PET/TC podría desempeñar un papel clave, al ser capaz de definir con mayor precisión el grado de actividad de la enfermedad.

Conclusiones

La ^{18}F -FDG PET/TC proporciona ventajas adicionales en la estadificación y en el manejo terapéutico de la sarcoidosis, respecto a la semiología y a otras pruebas clínicas habitual-

mente empleadas en el seguimiento, por su mayor precisión para establecer actividad y extensión de la enfermedad.

Es necesario profundizar en el estudio de marcadores que aporten mayor especificidad a esta prueba y/o esquemas de manejo que permitan optimizar los recursos disponibles y ofrecer un abordaje de excelencia a los pacientes con sarcoidosis. Esto abre una puerta para continuar nuevos estudios.

Referencias

- Baughman RP, Valeyre D. Sarcoidosis. A Clinician's Guide. 1st ed. Missouri: Elsevier; 2018. 313 p.
- Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;**201**(8):e26-e51. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>.
- Culver DA, Judson MA. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. *BMJ.* 2019;**367**:15553. <https://doi.org/10.1136/bmj.15553>.
- Denny MC, Fotino AD. The Heerfort-Waldenström syndrome as an initial presentation of sarcoidosis. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2013;**26**(4):390-2.
- Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;**26**(5):527-34. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000715>.
- Fernández-Ramón R, Gaitán-Valdizán JJ, Sánchez-Bilbao L, Martín-Varillas JL, Martínez-López D, Demetrio-Pablo R, et al. Epidemiology of sarcoidosis in northern Spain, 1999-2019: A population-based study. *Eur J Intern Med.* 2021;**91**:63-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.011>.
- Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2012;**29**(2):119-27.
- Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;**49**(1):63-78. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8450-y>.
- Akaike G, Itani M, Shah H, Ahuja J, Yilmaz Gunes B, Assaker R, et al. PET/CT in the Diagnosis and Workup of Sarcoidosis: Focus on Atypical Manifestations. *Radiographics.* 2018;**38**(5):1536-49. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180053>.
- Chen H, Jin R, Wang Y, Li L, Li K, He Y. The Utility of ^{18}F -FDG PET/CT for Monitoring Response and Predicting Prognosis after Glucocorticoids Therapy for Sarcoidosis. *Biomed Res Int.* 2018;**2018**:1823710. <https://doi.org/10.1155/2018/1823710>.
- Keijsers RGM, Grutters JC. In Which Patients with Sarcoidosis Is FDG PET/CT Indicated? *J Clin Med.* 2020;**9**(3):890. <https://doi.org/10.3390/jcm9030890>.
- Barahona ZD. When should a PET/CT be requested in sarcoidosis?. *Rev Med Chil.* 2019;**147**(10):1308-14. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872019001001308>.
- Schimmelpennink MC, Vorselaars ADM, Veltkamp M, Keijsers RGM. Quantification of pulmonary disease activity in sarcoidosis measured with ^{18}F -FDG PET/CT: SUVmax versus total lung glycolysis. *EJNMMI Res.* 2019;**9**(1):54. <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0505-x>.
- Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J.* 1961;**2**(5261):1165-72. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5261.1165>.
- Mostard RL, Vöö S, van Kroonenburgh MJ, Verschakelen JA, Wijnen PA, Nelemans PJ, Erckens RJ, et al. Inflammatory activity assessment by F18 FDG-PET/CT in persistent symptomatic sarcoidosis. *Respir Med.* 2011;**105**(12):1917-24. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.012>.
- 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. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1178>.
- Sobic-Saranovic D, Grozdic I, Videnovic-Ivanov J, Vucinic-Mihailovic V, Artiko V, Saranovic D, et al. The utility of ^{18}F -FDG PET/CT for diagnosis and adjustment of therapy in patients with active chronic sarcoidosis. *J Nucl Med.* 2012;**53**(10):1543-9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.104380>.
- Treglia A, Annunziata S, Sobic-Saranovic D, Bertagna F, Caldarella C, Giovannella L. The role of ^{18}F -FDG-PET and PET/CT in patients with sarcoidosis: an updated evidence-based review. *Acad Radiol.* 2014;**21**(5):675-84. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.01.008>.

