



Real-Life Utilization of Criteria Guidelines for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis (CS)

Praktische Anwendung der Kriterien der Leitlinien für die Diagnose der kardialen Sarkoidose (CS)

by

Tal Gazitt^{1,2,*}, Fadi Kharouf^{3,4}, Joy Feld^{1,5}, Amir Haddad¹, Nizar Hijazi¹, Adi Kibari^{1,6},
Alexander Fuks⁷, Edmond Sabo⁸, Maya Mor⁹, Hagit Peleg^{3,4}, Rabea Asleh^{4,10,†} and Devy Zisman^{1,5,†}

Rheumatology Unit, Carmel Medical Center, Haifa 3436212, Israel ²

Division of Rheumatology, University of Washington Medical Center, Seattle, WA 98195-6428,
USA ³

Rheumatology Unit, Hadassah Medical Center, Jerusalem 9112001, Israel ⁴

Faculty of Medicine, Hadassah Medical Center, Jerusalem 9112001, Israel ⁵

The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa 3200003, Israel ⁶

Internal Medicine B, Carmel Medical Center, Haifa 3436212, Israel ⁷

Department of Cardiology, Carmel Medical Center, Haifa 3436212, Israel ⁸

Department of Pathology, Carmel Medical Center, Haifa 3436212, Israel ⁹

Department of Radiology, Carmel Medical Center, Haifa 3436212, Israel ¹⁰

Department of Cardiology, Hadassah Medical Center, Jerusalem 9112001, Israel *

Author to whom correspondence should be addressed. [†]These authors contributed equally to this work.

J. Clin. Med. **2023**, *12*(16), 5278; <https://doi.org/10.3390/jcm12165278>

Received: 14 June 2023 / Revised: 10 July 2023 / Accepted: 7 August 2023 / Published: 14 August 2023

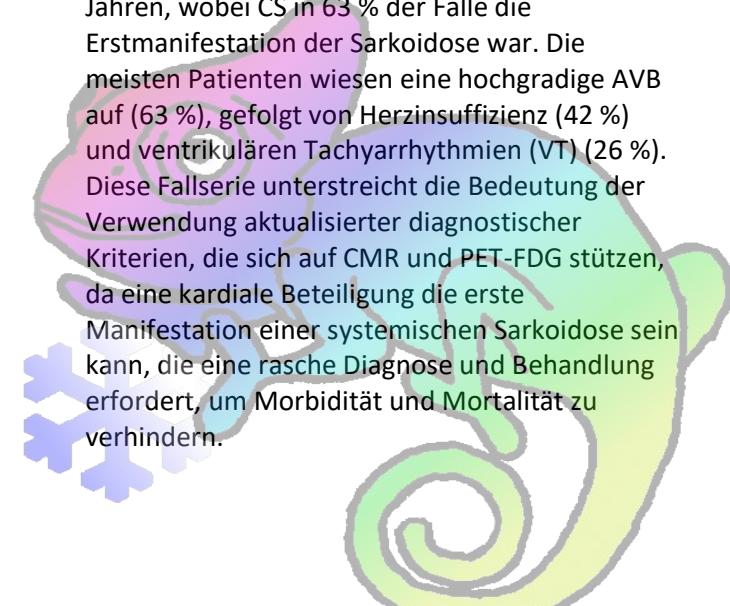
Abstract

Despite the increasing recognition of cardiac involvement in systemic sarcoidosis, the diagnosis of cardiac sarcoidosis (CS) remains challenging. Our aim is to present a comprehensive, retrospective case series of

CS patients, focusing on the current diagnostic guidelines and management of this life-threatening condition. In our case series, patient data were collected retrospectively, including hospital admission records and rheumatology and cardiology clinic visit notes, detailing demographic, clinical, laboratory, pathology, and imaging studies, as

well as cardiac devices and prescribed medications. Cases were divided into definite and probable CS based on the 2014 Heart Rhythm Society guidelines as well as presumed CS based on imaging criteria and clinical findings. Overall, 19 CS patients were included, 17 of whom were diagnosed with probable or presumed CS based on cardiac magnetic resonance imaging (CMR) and/or cardiac positron emission tomography using ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (PET-FDG) without supporting endomyocardial biopsy (EMB). The majority of CS patients were male (53%), with a mean age of 52.9 ± 11.8 , with CS being the initial manifestation of sarcoidosis in 63% of cases. Most patients presented with high-grade AVB (63%), followed by heart failure (42%) and ventricular tachyarrhythmia (VT) (26%). This case series highlights the significance of utilizing updated diagnostic criteria relying on CMR and PET-FDG given that cardiac involvement can be the initial manifestation of systemic sarcoidosis, requiring prompt diagnosis and treatment to prevent morbidity and mortality.

wurden die Patientendaten retrospektiv erfasst, einschließlich der Aufzeichnungen über die Krankenhausaufnahme und die Besuche in den rheumatologischen und kardiologischen Kliniken, wobei demografische, klinische, labortechnische, pathologische und bildgebende Untersuchungen sowie kardiale Geräte und verschriebene Medikamente detailliert aufgeführt wurden. Die Fälle wurden auf der Grundlage der Richtlinien der Heart Rhythm Society von 2014 in eindeutige und wahrscheinliche CS sowie in vermutete CS auf der Grundlage bildgebender Kriterien und klinischer Befunde unterteilt. Insgesamt wurden 19 CS-Patienten eingeschlossen, von denen 17 mit wahrscheinlicher oder vermuteter CS diagnostiziert wurden, basierend auf kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) und/oder kardialer Positronenemissionstomographie mit ¹⁸F-Fluordesoxyglukose (PET-FDG) ohne unterstützende endomyokardiale Biopsie (EMB). Die Mehrheit der CS-Patienten war männlich (53 %), mit einem Durchschnittsalter von $52,9 \pm 11,8$ Jahren, wobei CS in 63 % der Fälle die Erstmanifestation der Sarkoidose war. Die meisten Patienten wiesen eine hochgradige AVB auf (63 %), gefolgt von Herzinsuffizienz (42 %) und ventrikulären Tachyarrhythmien (VT) (26 %). Diese Fallserie unterstreicht die Bedeutung der Verwendung aktualisierter diagnostischer Kriterien, die sich auf CMR und PET-FDG stützen, da eine kardiale Beteiligung die erste Manifestation einer systemischen Sarkoidose sein kann, die eine rasche Diagnose und Behandlung erfordert, um Morbidität und Mortalität zu verhindern.



Zusammenfassung

Trotz der zunehmenden Anerkennung der kardialen Beteiligung bei systemischer Sarkoidose bleibt die Diagnose der kardialen Sarkoidose (CS) eine Herausforderung. Unser Ziel ist es, eine umfassende, retrospektive Fallserie von CS-Patienten zu präsentieren, die sich auf die aktuellen diagnostischen Richtlinien und das Management dieser lebensbedrohlichen Erkrankung konzentriert. In unserer Fallserie

1. Key Messages

1. CS was the initial presentation of systemic sarcoidosis in the majority of CS cases in our case series.
2. Most cases of CS involved advanced AV conduction delays, with concurrent tachyarrhythmias in some.
3. Dual imaging using CMR and cardiac PET-FDG was instrumental in leading to CS diagnosis in cases where attempts at obtaining a histologic confirmation of sarcoidosis were unsuccessful, and also aided in physicians' assessment of active myocardial inflammation.

4. The use of updated CS criteria is important for the prompt diagnosis and treatment of this condition.

1. Bei der Mehrzahl der CS-Fälle in unserer Fallserie war CS die Erstpräsentation der systemischen Sarkoidose.
2. Die meisten Fälle von CS betrafen fortgeschrittene AV-Leitungsverzögerungen, in einigen Fällen mit gleichzeitigen Tachyarrhythmien.
3. Die duale Bildgebung mit CMR und kardialem PET-FDG trug in Fällen, in denen eine histologische Bestätigung der Sarkoidose nicht möglich war, zur CS-Diagnose bei und half den Ärzten bei der Beurteilung der aktiven

Myokardentzündung.

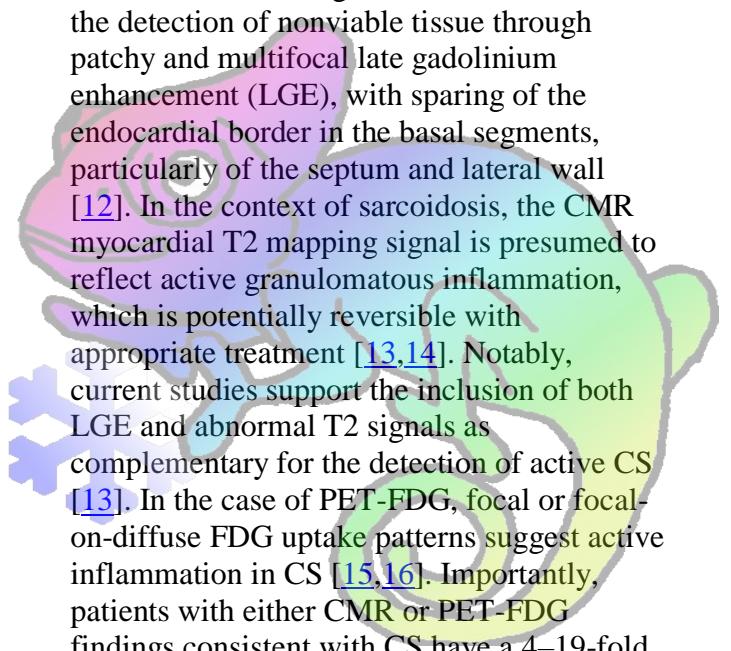
4. Die Verwendung aktualisierter CS-Kriterien ist wichtig für die rasche Diagnose und Behandlung

dieser Erkrankung.

2. Introduction

Sarcoidosis is an inflammatory granulomatous disease that can affect any body organ. Cardiac involvement is estimated to occur in approximately 20–25% of patients based on data from consecutive autopsies of patients with systemic sarcoidosis [1] and on right ventricular EMB histological data from systemic sarcoidosis patients [2], with only 5% of patients estimated to have clinically evident myocardial involvement [1,3,4]. Cardiac manifestations of sarcoidosis commonly include conduction defects, comprising septal involvement causing a high-grade atrioventricular block (AVB), re-entrant circuits involving areas of granuloma/fibrosis and culminating in tachyarrhythmias, especially ventricular tachycardia (VT), and extensive areas of biventricular involvement, clinically manifesting as heart failure with or without arrhythmias [5]. Cardiac involvement is associated with the highest morbidity and mortality in systemic sarcoidosis, requiring early diagnosis and therapy to mitigate disease progression and to prevent life-threatening events [6].

Notably, the diagnosis of CS remains a challenge as EMB has low sensitivity. For instance, one retrospective series of 851 patients with unexplained heart failure, covering the period from 2000 to 2009, showed an overall diagnostic yield of 25.5% for EMB, with 7/851 patients in this series having CS [7]. Another case series of 1235 patients with EMB performed for unexplained cardiomyopathy from 1982 to 1997 [8] showed a diagnostic yield of CS in only 25% (7/28) of patients who had a previous diagnosis of systemic sarcoidosis and three additional cases of CS in patients with other initial diagnoses. This low yield of EMB is thought to be due to the focal nature of this granulomatous disease [4], with additional concern regarding performing EMB due to the numerous possible cardiac complications associated with this procedure [9]. Given these diagnostic challenges, CS is occasionally diagnosed as a cause of cardiomyopathy at the time of advanced heart



failure therapy, such as heart transplantation or left ventricular assist device (LVAD) therapy, by tissue histology [10]. In fact, diagnosis is especially challenging in CS cases with solitary cardiac involvement, often requiring several biopsies, targeted by cardiac imaging, for diagnosis [11]. Due to these barriers, new imaging modalities, such as cardiac magnetic resonance imaging (CMR) and cardiac positron emission tomography using ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (PET-FDG), are currently being increasingly utilized as alternative methods for the diagnosis of CS. Characteristic findings of CS on CMR include the detection of nonviable tissue through patchy and multifocal late gadolinium enhancement (LGE), with sparing of the endocardial border in the basal segments, particularly of the septum and lateral wall [12]. In the context of sarcoidosis, the CMR myocardial T2 mapping signal is presumed to reflect active granulomatous inflammation, which is potentially reversible with appropriate treatment [13,14]. Notably, current studies support the inclusion of both LGE and abnormal T2 signals as complementary for the detection of active CS [13]. In the case of PET-FDG, focal or focal-on-diffuse FDG uptake patterns suggest active inflammation in CS [15,16]. Importantly, patients with either CMR or PET-FDG findings consistent with CS have a 4–19-fold higher risk of ventricular arrhythmias or all-cause mortality over 1.5–3 years of follow-up, with the highest risk in patients with a preserved ejection fraction (EF) [17]. Because diagnosis remains a challenge and no consensus exists on the detection, monitoring, and treatment of CS, the literature on CS mostly consists of single case reports or small case series [18,19,20,21]. The diagnosis and management of CS ultimately depend on expert consensus, with no recommendations validated by prospective data or clinical trials [22,23]. Indeed, three sets of expert consensus criteria are utilized currently for the diagnosis of CS. These include the World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders (WASOG) organ assessment tool,

published in 2014 and updated in 2020 by the American Thoracic Society Guidelines for Sarcoidosis Diagnosis [24,25]; the Japanese Ministry of Health & Welfare (JMHW) 2006 criteria revised by the Japanese Circulation Society (JCS) 2016 criteria [26]; and the 2014 Heart Rhythm Society (HRS) criteria [5,27], which are thought to have greater sensitivity, as they include both cardiac PET-FDG and CMR as acceptable imaging modalities, as well as responsiveness to glucocorticosteroid (GC) treatment [5,19,24,25,27,28,29,30].

In our study, we present a 5-year retrospective case series of CS patients, diagnosed based on the 2014 HRS criteria and followed by two tertiary referral medical centers. Our aim in presenting this case series is to describe the clinical and laboratory manifestations of CS, focusing on the utility of current imaging modalities, specifically CMR and cardiac PET-FDG, in CS diagnosis based on standardized diagnostic criteria for CS.

Die Sarkoidose ist eine entzündliche granulomatöse Erkrankung, die jedes Körperorgan befallen kann. Schätzungen zufolge ist das Herz bei etwa 20-25 % der Patienten betroffen, basierend auf Daten aus konsekutiven Autopsien von Patienten mit systemischer Sarkoidose [1] und auf histologischen Daten der rechtsventrikulären EMB von Patienten mit systemischer Sarkoidose [2], wobei nur 5 % der Patienten eine klinisch erkennbare Myokardbeteiligung aufweisen [1,3,4]. Zu den kardialen Manifestationen der Sarkoidose gehören in der Regel Erregungsleitungsdefekte, die eine septale Beteiligung umfassen, die einen hochgradigen atrioventrikulären Block (AVB) verursacht, Reentrant-Schaltungen, die Bereiche mit Granulom/Fibrose einbeziehen und zu Tachyarrhythmien, insbesondere ventrikulären Tachykardien (VT), führen, sowie ausgedehnte Bereiche mit biventrikulärer Beteiligung, die sich klinisch als Herzinsuffizienz mit oder ohne Arrhythmien manifestieren [5]. Die Beteiligung des Herzens ist mit der höchsten Morbidität und Mortalität bei systemischer Sarkoidose verbunden und erfordert eine frühzeitige Diagnose und Therapie, um das Fortschreiten der Krankheit zu mildern und lebensbedrohliche Ereignisse zu verhindern [6]. Vor allem die Diagnose der CS bleibt eine Herausforderung, da die EMB eine geringe Sensitivität aufweist. So ergab eine retrospektive Serie von 851 Patienten mit ungeklärter Herzinsuffizienz, die den Zeitraum von 2000 bis 2009 abdeckte, eine diagnostische

Gesamtausbeute von 25,5 % für EMB, wobei 7/851 Patienten in dieser Serie eine CS aufwiesen [7]. Eine andere Fallserie von 1235 Patienten mit EMB, die zwischen 1982 und 1997 wegen ungeklärter Kardiomyopathie durchgeführt wurde [8], zeigte eine diagnostische Ausbeute von CS bei nur 25 % (7/28) der Patienten, die eine vorherige Diagnose einer systemischen Sarkoidose hatten, und drei weitere Fälle von CS bei Patienten mit anderen Erstdiagnosen. Es wird angenommen, dass diese geringe Ausbeute der EMB auf die fokale Natur dieser granulomatösen Erkrankung zurückzuführen ist [4], wobei die Durchführung einer EMB aufgrund der zahlreichen möglichen kardialen Komplikationen, die mit diesem Verfahren verbunden sind, mit zusätzlichen Bedenken verbunden ist [9]. In Anbetracht dieser diagnostischen Herausforderungen wird CS gelegentlich als Ursache einer Kardiomyopathie zum Zeitpunkt einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienztherapie, wie z. B. einer Herztransplantation oder einer Therapie mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem (LVAD), durch die Gewebehistologie diagnostiziert [10]. In der Tat ist die Diagnose bei CS-Fällen mit solitärer kardialer Beteiligung besonders schwierig und erfordert oft mehrere Biopsien, die mit Hilfe der kardialen Bildgebung durchgeführt werden [11]. Aufgrund dieser Hindernisse werden neue bildgebende Verfahren wie die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) und die kardiale Positronenemissionstomographie mit 18F-Fluordesoxyglukose (PET-FDG) zunehmend als alternative Methoden für die Diagnose von CS eingesetzt.

Zu den charakteristischen Befunden von CS in der CMR gehört der Nachweis von nicht lebensfähigem Gewebe durch fleckige und multifokale späte Gadoliniumanreicherung (LGE), wobei der endokardiale Rand in den basalen Segmenten, insbesondere des Septums und der Seitenwand, ausgespart wird [12]. Im Zusammenhang mit der Sarkoidose wird angenommen, dass das CMR-Myokard-T2-Mapping-Signal eine aktive granulomatöse Entzündung widerspiegelt, die mit einer geeigneten Behandlung möglicherweise reversibel ist [13,14]. Aktuelle Studien sprechen sich dafür aus, sowohl LGE- als auch abnormale T2-Signale als komplementär für den Nachweis einer aktiven CS zu betrachten [13]. Im Falle von PET-FDG deuten fokale oder fokal-diffuse FDG-Aufnahmemuster auf eine aktive Entzündung bei CS hin [15,16]. Wichtig ist, dass Patienten mit CMR- oder PET-FDG-Befunden, die auf ein CS hindeuten, ein 4-19-fach höheres Risiko für ventrikuläre Arrhythmien oder eine

Gesamt mortalität über einen Nachbeobachtungszeitraum von 1,5 bis 3 Jahren haben, wobei das höchste Risiko bei Patienten mit erhaltener Auswurffraktion (EF) besteht [17]. Da die Diagnose nach wie vor eine Herausforderung darstellt und es keinen Konsens über die Erkennung, Überwachung und Behandlung von CS gibt, besteht die Literatur über CS meist aus Einzelfallberichten oder kleinen Fallserien [18,19,20,21]. Die Diagnose und Behandlung von CS hängt letztlich vom Konsens der Experten ab, ohne dass die Empfehlungen durch prospektive Daten oder klinische Studien validiert sind [22,23]. In der Tat werden derzeit drei Gruppen von Expertenkonsenskriterien für die Diagnose von CS verwendet. Dazu gehören das Organbewertungsinstrument der World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders (WASOG), das 2014 veröffentlicht und 2020 von den Leitlinien der American Thoracic Society für die Sarkoidose-Diagnose aktualisiert wurde [24,25], die Kriterien des japanischen Ministeriums für Gesundheit und

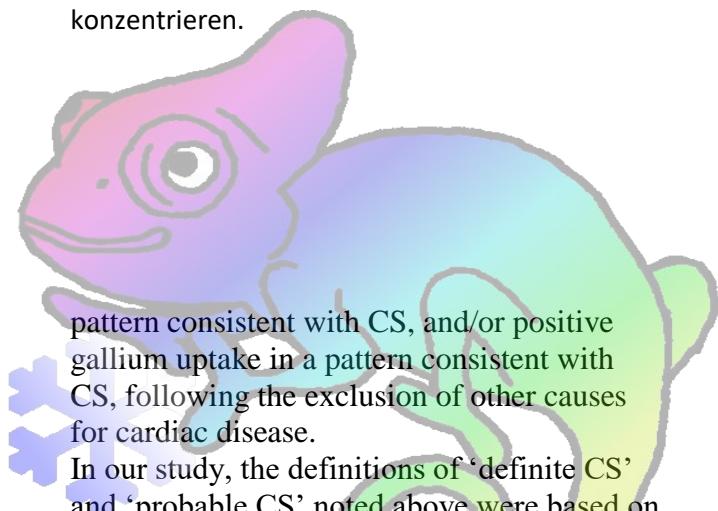
Wohlfahrt (JMHW) von 2006, die von der Japanese Circulation Society (JCS) 2016 überarbeitet wurden [26]; und die Kriterien der Heart Rhythm Society (HRS) von 2014 [5,27], von denen man annimmt, dass sie eine höhere Sensitivität aufweisen, da sie sowohl PET-FDG als auch CMR des Herzens als akzeptable bildgebende Verfahren einschließen, sowie das Ansprechen auf eine Glukokortikosteroid-Behandlung (GC) [5,19,24,25,27,28,29,30]. In unserer Studie stellen wir eine retrospektive 5-Jahres-Fallserie von CS-Patienten vor, die auf der Grundlage der HRS-Kriterien von 2014 diagnostiziert und von zwei tertiären Referenzkliniken betreut wurden. Unser Ziel bei der Präsentation dieser Fallserie ist es, die klinischen und labortechnischen Manifestationen von CS zu beschreiben, wobei wir uns auf den Nutzen aktueller bildgebender Verfahren, insbesondere CMR und kardiales PET-FDG, bei der CS-Diagnose auf der Grundlage standardisierter Diagnosekriterien für CS konzentrieren.

SARCOIDOSE

3. Methods

3.1. Study Population

This real-life retrospective case series was conducted in two tertiary referral medical centers (Carmel Medical Center (CMC) and Hadassah Medical Center (HMC)) and included patients diagnosed with systemic sarcoidosis with cardiac involvement from 1 November 2017 to 1 November 2022, based on the 2014 HRS Expert Consensus Recommendations on Criteria for the Diagnosis of CS [5,27]. In the 2014 HRS criteria, a ‘definite diagnosis of CS’ can be made based on histology from myocardial tissue, with the presence of non-caseating granulomas (NCGs) and no identifiable alternative cause for cardiac involvement. Alternatively, ‘probable CS’ (defined as >50% likelihood of CS) can be determined in the setting of a histological diagnosis of extra-cardiac sarcoidosis and the presence of one of several additional criteria, including GC- and immunosuppressant-responsive cardiomyopathy or heart block, unexplained left ventricular ejection fraction (LVEF) <40%, unexplained sustained VT, Mobitz type II, second- or third-degree heart block, patchy uptake on dedicated cardiac PET-FDG in a pattern typical of CS, LGE on CMR in a



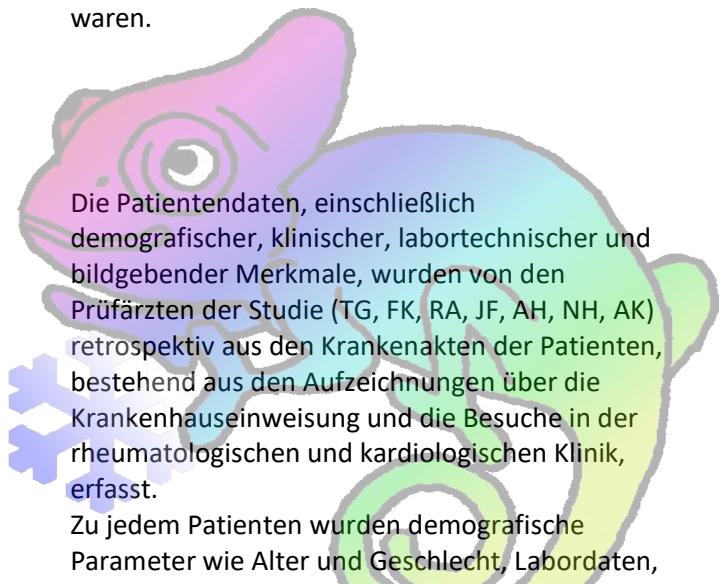
pattern consistent with CS, and/or positive gallium uptake in a pattern consistent with CS, following the exclusion of other causes for cardiac disease.

In our study, the definitions of ‘definite CS’ and ‘probable CS’ noted above were based on diagnostic data from hospital admissions and rheumatology and cardiology clinic visits in the two respective medical centers. All data were reviewed by TG and FK, who ascertained the diagnoses of ‘definite CS’ and ‘probable CS’ based on the 2014 HRS criteria. In cases of isolated cardiac involvement, where EMB was unavailable or non-diagnostic, the reviewers TG and FK considered a new diagnostic category that was also recently utilized by Rosenbaum et al. [31] of ‘presumed CS’, in which typical cardiac imaging findings consistent with CS based on the 2014 HRS criteria, along with at least one typical cardiac clinical presentation considered representative of CS in the 2014 HRS criteria, were both present.

Diese reale retrospektive Fallserie wurde in zwei tertiären medizinischen Referenzzentren (Carmel Medical Center (CMC) und Hadassah Medical

Center (HMC) durchgeführt und umfasste Patienten, bei denen zwischen dem 1. November 2017 und dem 1. November 2022 eine systemische Sarkoidose mit Herzbeteiligung diagnostiziert wurde, basierend auf den HRS-Expertenkonsensempfehlungen von 2014 zu Kriterien für die Diagnose von CS [5,27]. Nach den HRS-Kriterien von 2014 kann eine "definitive Diagnose von CS" auf der Grundlage der Histologie von Myokardgewebe gestellt werden, wenn nicht-verkäsende Granulome (NCGs) vorhanden sind und keine andere Ursache für eine Herzbeteiligung erkennbar ist. Alternativ kann eine "wahrscheinliche CS" (definiert als >50% Wahrscheinlichkeit einer CS) bei einer histologischen Diagnose einer extrakardialen Sarkoidose und dem Vorhandensein eines von mehreren zusätzlichen Kriterien festgestellt werden, einschließlich einer auf GC und Immunsuppressiva reagierenden Kardiomyopathie oder eines Herzblocks, einer ungeklärten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

In unserer Studie basierten die oben genannten Definitionen von "definitiver CS" und "wahrscheinlicher CS" auf diagnostischen Daten aus Krankenhouseinweisungen sowie rheumatologischen und kardiologischen Klinikaufenthalten in den beiden jeweiligen medizinischen Zentren. Alle Daten wurden von TG und FK überprüft, die die Diagnosen "definitiver CS" und "wahrscheinlicher CS" auf der Grundlage der HRS-Kriterien von 2014 festlegten. In Fällen mit isolierter kardialer Beteiligung, bei denen die EMB nicht verfügbar oder nicht diagnostisch war, zogen die Gutachter TG und FK eine neue diagnostische Kategorie in Betracht, die kürzlich auch von Rosenbaum et al. [31] verwendet wurde: "vermutete CS", bei der typische kardiale Bildgebungsbefunde, die gemäß den HRS-Kriterien von 2014 mit CS übereinstimmen, zusammen mit mindestens einer typischen kardialen klinischen Präsentation, die gemäß den HRS-Kriterien von 2014 als repräsentativ für CS angesehen wird, vorhanden waren.



3.2. Data Collection

Patient data, including demographic, clinical, laboratory, and imaging characteristics, were collected retrospectively from patient medical records, consisting of hospital admission records and rheumatology and cardiology clinic visit notes, by the study investigators (TG, FK, RA, JF, AH, NH, AK).

Demographic parameters were recorded regarding each patient, including age and sex; laboratory data, including biomarkers such as the C-reactive protein (CRP) level, troponin level, B-type natriuretic peptide (BNP) level, and angiotensin converting enzyme (ACE) level; pathology reports; radiology studies, including computed tomography (CT) scans, CMR, and cardiac PET-FDG; and data on cardiac devices (implantable cardioverter-defibrillator (ICD) and pacemaker (PM) implantation) and medical therapy, with an emphasis on GC and immunosuppressive medications.

Cardiac studies, including imaging and EMB results, were reviewed by the cardiologists AF and RA, as well as the radiologist MM and the pathologist ES, in the respective medical centers.

Die Patientendaten, einschließlich demografischer, klinischer, labortechnischer und bildgebender Merkmale, wurden von den Prüfärzten der Studie (TG, FK, RA, JF, AH, NH, AK) retrospektiv aus den Krankenakten der Patienten, bestehend aus den Aufzeichnungen über die Krankenhouseinweisung und die Besuche in der rheumatologischen und kardiologischen Klinik, erfasst. Zu jedem Patienten wurden demografische Parameter wie Alter und Geschlecht, Labordaten, einschließlich Biomarker wie C-reaktives Protein (CRP), Troponin, natriureisches Peptid vom B-Typ (BNP) und Angiotensin Converting Enzyme (ACE), sowie Pathologieberichte erfasst; radiologische Untersuchungen, einschließlich Computertomographie (CT), CMR und kardiales PET-FDG, sowie Daten zu Herzgeräten (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) und Herzschrittmacher (PM)) und zur medikamentösen Therapie, mit Schwerpunkt auf GC und immunsuppressiven Medikamenten. Kardiologische Studien, einschließlich der Ergebnisse von Bildgebung und EMB, wurden von den Kardiologen AF und RA sowie dem Radiologen MM und dem Pathologen ES in den jeweiligen medizinischen Zentren überprüft.

3.3. Ethical Considerations

This study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the research ethics committees (institutional review boards) of the two participating medical centers (CMC-0125-22 at Carmel Medical Center, and HMO-0357-22 at Hadassah Medical Center).

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von den Forschungsethikkommissionen (Institutional Review Boards) der beiden beteiligten medizinischen Zentren (CMC-0125-22 am Carmel Medical Center und HMO-0357-22 am Hadassah Medical Center) genehmigt

4. Results

4.1. Study Participants

Our case series included 19 patients, 53% (n = 10) of whom were men, with a mean age (at the time of cardiac involvement) of 52.9 ± 11.8 ([Supplementary Materials: Tables S1 and S2](#)). In 63% (n = 12) of the cases, CS was the initial presentation of sarcoidosis, and in 63% (n = 12), high-grade (Mobitz type II second- or third-degree) AVB was the main cardiac manifestation of CS, although, in 42% (n = 8) of CS cases, tachyarrhythmias in the form of atrial fibrillation (AF) (n = 3) or VT (n = 5) occurred, with five cases presenting with concurrent tachyarrhythmia and an advanced degree of cardiac conduction delay. Notably, of the 12 patients with AVB, one patient presented with acute myocardial infarction and later with clinical myocarditis, and another patient with pericarditis. Overall, 42% (n= 8) of the patients presented with acute-onset heart failure, with three of these cases attributed to clinical myocarditis.

Unsere Fallserie umfasste 19 Patienten, von denen 53 % (n = 10) Männer waren, mit einem Durchschnittsalter (zum Zeitpunkt der Herzbeteiligung) von $52,9 \pm 11,8$ Jahren (Ergänzende Materialien: Tabellen S1 und S2). In 63 % (n = 12) der Fälle war die CS die Erstmanifestation der Sarkoidose, und in 63 % (n = 12) war eine hochgradige AVB (Mobitz-Typ II zweiten oder dritten Grades) die wichtigste kardiale Manifestation der CS, obwohl, bei 42 % (n = 8) der CS-Fälle Tachyarrhythmien in Form von Vorhofflimmern (AF) (n = 3) oder VT (n = 5) auftraten, wobei in fünf Fällen gleichzeitig Tachyarrhythmien und ein fortgeschrittener Grad an kardialer Leitungsverzögerung auftraten. Bemerkenswert ist, dass von den 12 Patienten mit AVB ein Patient einen akuten Myokardinfarkt und später eine klinische Myokarditis und ein weiterer Patient eine Perikarditis aufwies. Insgesamt zeigten 42 % (n= 8) der Patienten eine akut einsetzende Herzinsuffizienz, wobei drei dieser Fälle auf eine klinische Myokarditis zurückzuführen waren.

4.2. Patient Diagnosis

In our series, CMR and/or cardiac PET-FDG was obtained in 18/19 cases of systemic sarcoidosis with cardiac involvement. Diagnosis based on imaging—either CMR and/or cardiac PET-FDG—was possible in all 18 patients (one of whom also had supporting EMB) along with appropriate clinical criteria. In 13 of these cases, the diagnosis was determined as ‘probable CS’ based on an extra-cardiac biopsy consistent with sarcoidosis and at least one additional 2014 HRS criterion for CS. One additional case was designated as ‘probable CS’ based on characteristic histological findings in the extra-cardiac biopsy and high-degree AVB in a patient who refused cardiac imaging. In

16% (n = 3) of cases, cardiac involvement was solitary, and where EMB was unavailable or non-diagnostic, these cases were defined as ‘presumed CS’ based on the presence of a typical clinical presentation and cardiac imaging findings consistent with CS based on the 2014 HRS criteria. ‘Definite CS’ was diagnosed only in two cases based on EMB showing NCGs ([Figure 1a–e](#)).

In unserer Serie wurde in 18/19 Fällen von systemischer Sarkoidose mit Herzbeteiligung eine CMR und/oder kardiales PET-FDG durchgeführt. Die Diagnose auf der Grundlage der Bildgebung - entweder CMR und/oder kardiales PET-FDG - war bei allen 18 Patienten (von denen einer auch eine

unterstützende EMB hatte) zusammen mit den entsprechenden klinischen Kriterien möglich. In 13 dieser Fälle wurde die Diagnose als "wahrscheinliche CS" gestellt, und zwar auf der Grundlage einer extrakardialen Biopsie, die mit Sarkoidose übereinstimmte, und mindestens einem zusätzlichen HRS-Kriterium für CS aus dem Jahr 2014. Ein weiterer Fall wurde aufgrund charakteristischer histologischer Befunde in der extrakardialen Biopsie und einer hochgradigen AVB bei einem Patienten, der eine kardiale

Bildgebung ablehnte, als "wahrscheinliche CS" eingestuft. In 16 % (n = 3) der Fälle war das Herz allein betroffen, und wenn die EMB nicht verfügbar oder nicht diagnostisch war, wurden diese Fälle als "vermutete CS" definiert, da ein typisches klinisches Bild und Befunde in der kardialen Bildgebung vorlagen, die mit CS gemäß den HRS-Kriterien von 2014 übereinstimmten. Eine "definitive CS" wurde nur in zwei Fällen diagnostiziert, da die EMB NKGs zeigte (Abbildung 1a-e).

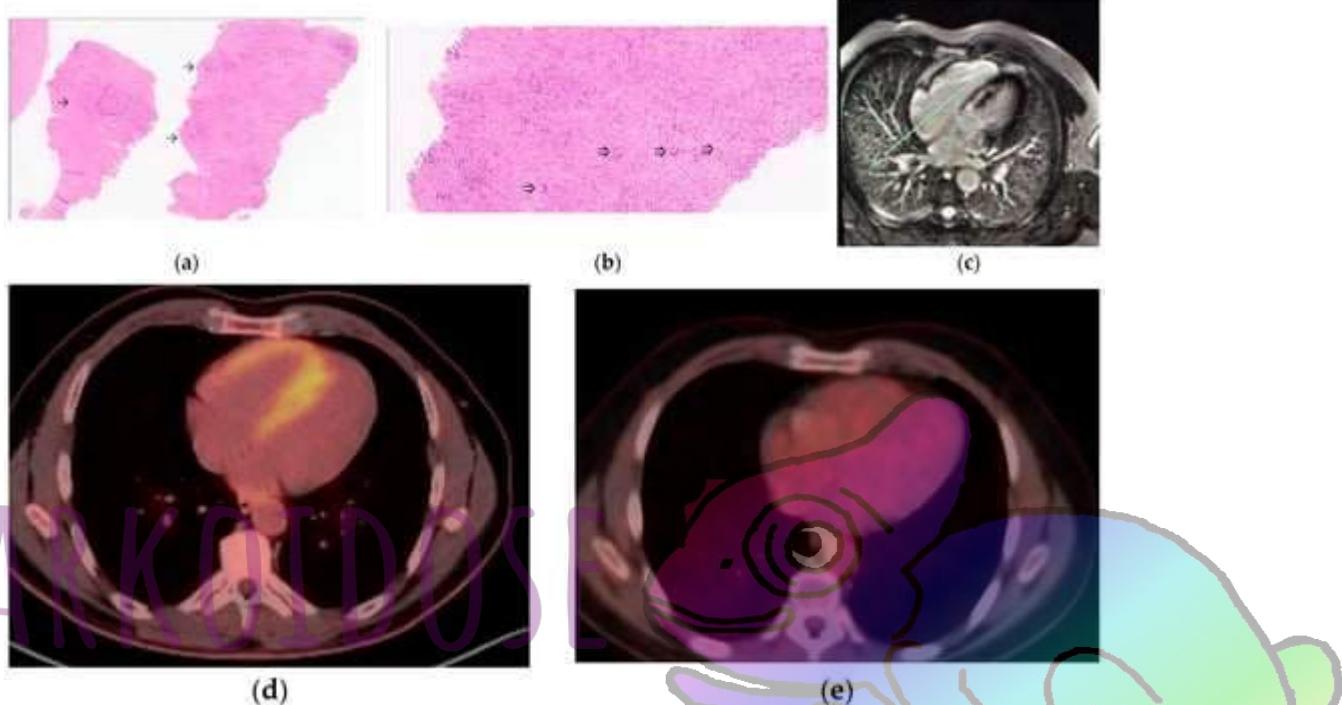


Figure 1. Evidence of sarcoidosis with cardiac involvement in patient M.Z. (case #14). (a) EMB showing NCGs (arrows) (H&E, magnification $\times 30$). (b) High-power view of myocardial sections showing mononuclear inflammatory cells admixed with multinucleated giant cells (arrowheads) and interstitial fibrosis (H&E, magnification $\times 100$). (c) CMR showing LGE in the interventricular septum and RV wall (long arrow). (d) Cardiac PET-FDG showing increased uptake in the LV infero-apical wall and in the septum. (e) Repeat cardiac PET-FDG 6 months after initiation of immunosuppression showing no active signal. Of all CS patients in this case series who underwent CMR + myocardial T2 mapping \pm cardiac PET-FDG, 58% (n = 11) had active cardiac disease documented via T2 mapping on CMR and/or increased FDG absorption suggesting active inflammation by PET-FDG, while 32% (n = 6) had no evidence of active disease. Of this latter group of patients, all but one presented with high-grade AVB, whereas the remaining case presented with VT and heart failure.

When tested, the ACE level was elevated only in 14% (n = 2/14) and CRP in 50% (n = 9/18) of cases; troponin was elevated in 47% (n = 7/15) and BNP levels in 4/5 cases.

Importantly, our case series highlights the significance of combining data from both CMR and cardiac PET-FDG imaging studies to determine the disease activity of CS. This is noted, for instance, in case #10 of a 74-year-old male who presented to our clinic with an eyelid biopsy showing NCGs consistent with sarcoidosis ([Figure 2A,B](#)). Initial workup in his case only showed stage 1 pulmonary involvement and was not suggestive of cardiac disease; he was treated with a short prednisone taper and methotrexate (MTX). A year later, he was hospitalized for syncope due to a tri-fascicular block. A cardiac PM was inserted, and CMR, the only cardiac imaging modality available to us at that time, was completed, revealing no signs of cardiac involvement. Due to continued exertional dyspnea, he underwent further workup, which subsequently showed both the co-existence of marginal-zone lymphoma (a condition characterized in the

medical literature as sarcoidosis–lymphoma syndrome [32,33], (Figure 2C,D)) and interventricular septal widening concerning for CS on TTE, with PET-FDG (Figure 3) showing typical findings of CS with uptake in the basal cardiac septum and apex of the left ventricle, necessitating the initiation of a high-dose GC taper starting at 40 mg/day and mycophenolate mofetil (MMF). During the cardiac follow-up, the patient also developed AF, the most common supraventricular arrhythmia seen in CS [34]. As noted in this case, active CS was not demonstrated and long-term immunosuppression for CS was not started until active cardiac involvement was evident by cardiac PET-FDG imaging, while not initially detected by previous CMR obtained at the time of development of the trifascicular block. Given the complexity of his comorbidities and full dependency on his PM, he has yet to undergo PM replacement to ICD.

Abbildung 1. Nachweis einer Sarkoidose mit kardialer Beteiligung bei Patient M.Z. (Fall Nr. 14). (a) EMB mit NCGs (Pfeile) (H&E, Vergrößerung $\times 30$). (b) High-Power-Ansicht von Myokardschnitten mit mononukleären Entzündungszellen, vermischt mit vielkernigen Riesenzellen (Pfeilspitzen) und interstitieller Fibrose (H&E, Vergrößerung $\times 100$). (c) CMR mit LGE im Interventrikelseptum und in der RV-Wand (langer Pfeil). (d) Kardiales PET-FDG mit erhöhter Aufnahme in der inferoapikalen Wand des LV und im Septum. (e) Wiederholung des kardialen PET-FDG 6 Monate nach Beginn der Immunsuppression, die kein aktives Signal zeigt. Von allen CS-Patienten in dieser Fallserie, bei denen CMR + myokardiales T2-Mapping \pm kardiales PET-FDG durchgeführt wurde, hatten 58 % (n = 11) eine aktive Herzerkrankung, die durch T2-Mapping auf CMR und/oder erhöhte FDG-Absorption, die auf eine aktive Entzündung durch PET-FDG hindeutet, dokumentiert wurde, während 32 % (n = 6) keinen Hinweis auf eine aktive Erkrankung hatten. Von der letztgenannten Gruppe von Patienten wiesen alle bis auf einen eine hochgradige AVB auf, während der verbleibende Fall eine VT und Herzinsuffizienz aufwies.

Bei der Untersuchung war der ACE-Wert nur in 14 % (n = 2/14) und das CRP in 50 % (n = 9/18) der

Fälle erhöht; Troponin war in 47 % (n = 7/15) und BNP in 4/5 der Fälle erhöht.

Unsere Fallserie unterstreicht die Bedeutung der Kombination von Daten aus CMR- und kardialen PET-FDG-Bildgebungsstudien zur Bestimmung der Krankheitsaktivität von CS. Dies zeigt sich beispielsweise im Fall Nr. 10 eines 74-jährigen Mannes, der sich in unserer Klinik mit einer Augenlidbiopsie vorstellt, die NCGs zeigte, die auf eine Sarkoidose hindeuteten (Abbildung 2A,B). Die Erstuntersuchung in seinem Fall zeigte nur eine Lungenbeteiligung im Stadium 1 und ließ nicht auf eine Herzerkrankung schließen; er wurde mit einem kurzen Prednison-Taper und Methotrexat (MTX) behandelt. Ein Jahr später wurde er wegen einer Synkope aufgrund eines trifaszikulären Blocks ins Krankenhaus eingeliefert. Es wurde eine Herz-PM eingelegt und eine CMR-Untersuchung, die einzige uns damals zur Verfügung stehende kardiale Bildgebungsmethode, durchgeführt, die keine Anzeichen einer kardialen Beteiligung ergab. Aufgrund der anhaltenden Belastungsdyspnoe wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, die sowohl die Koexistenz eines Marginalzonen-Lymphoms (ein Zustand, der in der medizinischen Literatur als Sarkoidose-Lymphom-Syndrom [32,33] bezeichnet wird (Abbildung 2C, D)) und einer interventrikulären Septumverbreiterung, die im TTE auf eine CS hindeutet, wobei die PET-FDG-Untersuchung (Abbildung 3) typische Befunde einer CS mit Aufnahme in der basalen Herzscheidewand und der Spitze des linken Ventrikels zeigte, so dass eine hochdosierte GC-Taperung, beginnend mit 40 mg/Tag, und Mycophenolatmofetil (MMF) eingeleitet werden mussten. Während der kardiologischen Nachsorge entwickelte der Patient auch Vorhofflimmern, die häufigste supraventrikuläre Arrhythmie bei CS [34]. Wie in diesem Fall wurde eine aktive CS nicht nachgewiesen, und die langfristige Immunsuppression bei CS wurde erst begonnen, als die PET-FDG-Bildgebung des Herzens eine aktive kardiale Beteiligung erkennen ließ, die bei der CMR-Untersuchung zum Zeitpunkt der Entwicklung des trifaszikulären Blocks noch nicht entdeckt worden war. In Anbetracht der Komplexität seiner Komorbiditäten und der völligen Abhängigkeit von seinem Herzschrittmacher muss er noch durch einen ICD ersetzt werden.

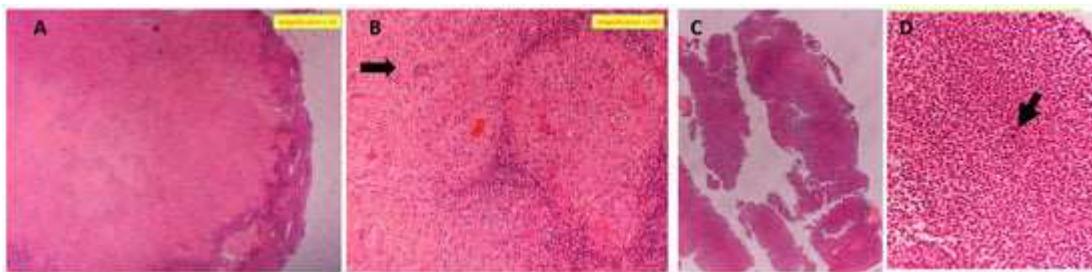


Figure 2. Patient S.Y. (case #10) with concurrent sarcoidosis and lymphoma (sarcoidosis–lymphoma syndrome). **(A,B)** Cervical lymph node biopsy supportive of sarcoidosis. **(A)** Cervical lymph node biopsy showing lymph node subtotaly replaced by confluent non-necrotizing epitheloid granulomas, sarcoid-like, partially hyalinized (H&E, magnification $\times 20$). **(B)** High magnification showing non-necrotizing sarcoid-like epitheloid granulomas with a few multinucleated giant cells (arrow) (H&E, magnification $\times 200$). **(C,D)** Abdominal cavity (tru-cut biopsy) findings supportive of lymphoma in patient S.Y. **(C)** Cores of lymph tissue showing proliferation of small monomorphic B lymphocytes admixed with large activated lymphocytes. Immunohistochemically, these cells were positive for CD20 and BCL-2 and negative for other markers. Ki-67 proliferation index was approximately 15–20%. Findings consistent with low grade B-cell lymphoproliferative neoplasm, most probably, marginal-zone lymphoma (H&E, magnification $\times 20$). **(D)** Cores of lymph tissue showing proliferation of small monomorphic B lymphocytes admixed with large activated lymphocytes (arrow) (H&E, magnification $\times 400$). Of note, diagnosis of abdominal cavity lymphoma was also supported by bone marrow biopsy with 20% bone marrow involvement.

Abbildung 2. Patient S.Y. (Fall Nr. 10) mit gleichzeitiger Sarkoidose und Lymphom (Sarkoidose-Lymphom-Syndrom). **(A,B)** Zervikale Lymphknotenbiopsie, die auf Sarkoidose hindeutet. **(A)** Zervikale Lymphknotenbiopsie mit Lymphknoten, die subtotal durch konfluierende, nicht nekrotisierende epitheloide Granulome ersetzt sind, sarkoidartig, teilweise hyalinisiert (H&E, Vergrößerung $\times 20$). **(B)** Starke Vergrößerung mit nicht-nekrotisierenden sarkoidalen epitheloiden Granulomen mit einigen vielkernigen Riesenzellen (Pfeil) (H&E, Vergrößerung $\times 200$). **(C,D)** Befunde aus der Bauchhöhle (Stanzbiopsie), die auf ein Lymphom bei der Patientin S.Y. hindeuten. **(C)** Lymphgewebskerne mit Vermehrung kleiner monomorpher B-Lymphozyten, vermischt mit großen aktivierte Lymphozyten. Immunhistochemisch waren diese Zellen positiv für CD20 und BCL-2 und negativ für andere Marker. Der Ki-67-Proliferationsindex lag bei etwa 15-20 %. Die Befunde entsprechen einem niedriggradigen lymphoproliferativen B-Zell-Neoplasma, höchstwahrscheinlich einem Marginalzonen-Lymphom (H&E, Vergrößerung $\times 20$). **(D)** Lymphgewebskerne mit Proliferation kleiner monomorpher B-Lymphozyten, vermischt mit großen aktivierte Lymphozyten (Pfeil) (H&E, Vergrößerung $\times 400$). Bemerkenswert ist, dass die Diagnose eines Bauchhöhlenlymphoms auch durch eine Knochenmarksbiopsie mit 20%iger Knochenmarksbeteiligung bestätigt wurde.

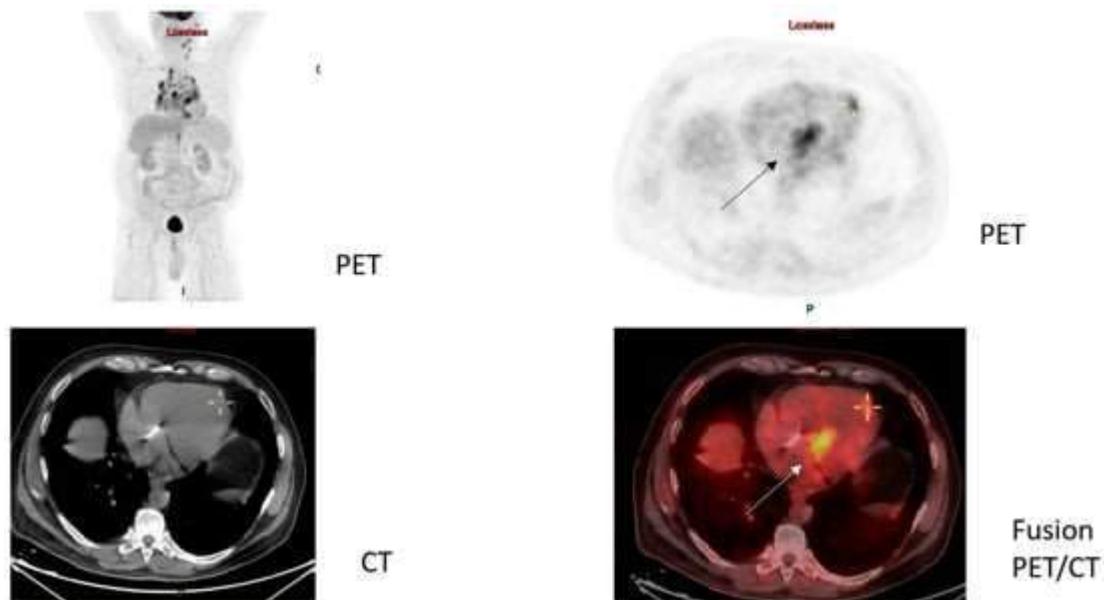


Figure 3. Total body PET-FDG images showing pathologic uptake in septum and cardiac apex, also seen on cardiac PET-FDG in patient S.Y. (case #10).

In our case series, medical treatment in 17 out of 19 CS patients consisted of GC, and 79% ($n = 15$) were also prescribed MTX as a GC-sparing agent ([Supplementary Materials: Tables S1 and S2a](#)). Two individuals were not prescribed immunosuppressive agents because, in one case, sarcoidosis was not diagnosed until 6 years following the initial presentation with Mobitz II, and this individual has been asymptomatic since obtaining cardiac PM and is not interested in any further treatment. In another case, cardiac imaging revealed old fibrotic scarring without active granulomatous inflammation.

Agents used following MTX failure or intolerance in our case series included azathioprine (AZA), MMF, anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF α) agents, or the anti-CD20 agent rituximab (RTX), with the latter given for a concurrent diagnosis of marginal cell lymphoma in case #10, as noted above. In 53% ($n = 10$) of the cases, an ICD was inserted when warranted, based on the HRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Arrhythmias Associated with CS [27], with an additional four cases involving initial PM placement when the diagnosis of sarcoidosis was not initially recognized. Subsequently, the PM was replaced by an ICD in one case, with the decision not to switch the other PMs to ICDs due to a lack of arrhythmias on cardiac monitoring following PM placement and a lack of active cardiac disease on cardiac imaging. Of note, to date, all patients in our

case series remain alive, with no cases of mortality of any cause.

Abbildung 3. Ganzkörper-PET-FDG-Bilder, die eine pathologische Aufnahme im Septum und in der Herzspitze zeigen, die auch im kardialen PET-FDG des Patienten S.Y. (Fall Nr. 10) zu sehen ist.

In unserer Fallserie bestand die medikamentöse Behandlung bei 17 von 19 CS-Patienten aus GC, und 79 % ($n = 15$) erhielten zusätzlich MTX als GC-schonendes Mittel (Ergänzende Materialien: Tabellen S1 und S2a). Zwei Personen wurden keine Immunsuppressiva verschrieben, da in einem Fall die Sarkoidose erst 6 Jahre nach der Erstvorstellung mit Mobitz II diagnostiziert wurde und diese Person seit der kardialen PM asymptomatisch ist und kein Interesse an einer weiteren Behandlung hat. In einem anderen Fall zeigte die Bildgebung des Herzens eine alte fibrotische Vernarbung ohne aktive granulomatöse Entzündung.

Zu den Medikamenten, die in unserer Fallserie nach Versagen oder Unverträglichkeit von MTX eingesetzt wurden, gehörten Azathioprin (AZA), MMF, Mittel gegen den Tumornekrosefaktor alpha (Anti-TNF α) oder das Anti-CD20-Mittel Rituximab (RTX), wobei letzteres in Fall Nr. 10, wie oben erwähnt, bei gleichzeitiger Diagnose eines Marginalzell-Lymphoms verabreicht wurde. In 53 % ($n = 10$) der Fälle wurde ein ICD eingesetzt, wenn dies auf der Grundlage des HRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Arrhythmias Associated with CS [27] gerechtfertigt war, wobei in weiteren vier Fällen zunächst ein PM eingesetzt wurde, als die Diagnose Sarkoidose zunächst nicht erkannt wurde. In einem Fall wurde die PM anschließend durch einen ICD ersetzt, wobei die Entscheidung, die anderen PMs nicht gegen ICDs

auszutauschen, darauf zurückzuführen war, dass bei der Herzüberwachung nach der PM-Platzierung keine Arrhythmien auftraten und bei der kardialen Bildgebung keine aktive Herzerkrankung festgestellt wurde.

5. Discussion

In our retrospective, real-life case series of CS patients, conducted in two tertiary referral medical centers, we found that in the majority of cases, cardiac involvement was the initial, and occasionally the sole, manifestation involved in systemic sarcoidosis. Importantly, physicians relied heavily on modern imaging studies both for the diagnosis and management of these patients. Most cases of CS involved advanced AV conduction delays, with some cases also concurrently involving supraventricular arrhythmias, or, more commonly, VT.

Our results are in line with other case reports and case series of CS, in which most CS cases present with AV conduction abnormalities, with a noted prevalence of up to 62% in the literature [35], and with many cases occurring as initial presenting events in systemic sarcoidosis [18,19,20,21,36]. Furthermore, in accordance with the literature, we found fewer cases of tachyarrhythmias and heart failure and only one case of symptomatic pericardial involvement, which has rarely been reported in the literature [18,19,20,21]. Interestingly, unlike a previous report by Banba et al., which associated the presence of the uptake of gallium-67 citrate (Ga) in scintigraphy [36] as representative of active CS with AV conduction delays, in our study, AVB was not associated with active disease using T2 mapping on CMR and/or cardiac PET-FDG. Moreover, while Banba et al. noted that VT is a manifestation of late and more advanced cardiac involvement, we did find cases in which VT was associated with active CS based on cardiac imaging.

As in our case series, most CS cases in the literature were treated with a GC taper, with MTX used as the chief GC-sparing agent [18,19,20,21]. Prednisone has been shown retrospectively to reduce conduction abnormalities, although it was not shown in a study by Banba et al. to be effective in reducing ventricular tachyarrhythmias [36]. Importantly, GC treatment has also been shown to improve cardiac function and

Bemerkenswert ist, dass bis heute alle Patienten in unserer Fallserie am Leben sind und es keine Fälle von Sterblichkeit aus irgendeiner Ursache gibt.

increase survival [37,38]. As the chief GC-sparing agent, MTX has been noted to be effective as a maintenance therapy in CS [39] and is currently being investigated in the two-arm clinical trial entitled The Cardiac Sarcoidosis Multi-Center Randomized Controlled Trial (CHASM CS-RCT; NCT03593759), consisting of GC + MTX vs. GC alone [40]. Other agents used in the case of GC failure or the development of adverse side effects due to MTX include AZA [41], leflunomide (LEF) [28], MMF [42,43], and cyclophosphamide (CYC) [44], as well as the newer TNF-alpha inhibitors, especially infliximab and adalimumab, which have recently been shown to be effective as GC-sparing therapies in refractory cases of CS [39,45]. According to our review of the literature, no clinical trial results currently exist for CS management, although a handful of clinical trials are currently recruiting patients for treatment strategies, including IL-1 blockade and the anti-granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) agent namilumab (www.clinicaltrials.gov under ‘cardiac sarcoidosis’ accessed on 4 August 2022 and 14 April 2023).

Notably, not until this year have there been large registry-type studies published on CS and exploring the use of formal guideline criteria for CS diagnosis. For instance, in the recently published Japanese multicenter ILLUMINATE-CS registry data regarding 512 patients with CS [46], histological confirmation of CS (‘biopsy-proven CS’ or ‘definite CS’ according to the 2014 HRS criteria) was seen in 314/512 (61.3%) patients, while those with strongly suggestive clinical findings of CS without histological evidence of CS (classified as ‘clinical CS’ based on the 2016 JCS criteria or ‘probable CS’ according to the 2014 HRS criteria) constituted 198/512 (38.7%) of patients. The authors reporting data from this registry found that ‘clinical CS’ was associated with a higher prevalence of LV dysfunction, septal

thinning, and positive PET-FDG uptake than ‘biopsy-proven CS’, leading the authors to conclude that ‘considering the worse clinical outcomes irrespective of the histological evidence, the diagnosis of clinical CS is justifiable if imaging findings suggestive of CS are observed.’ Similar findings were seen in a recent series of 383 sarcoidosis patients followed at the Mayo Clinic [31], with a lower percentage of patients (more comparable to that observed in our case series) of 59/383 (15.4%) classified as ‘definite CS’, and 223/383 (58.2%) with ‘probable CS’ (both diagnostic categories adjudicated based on the 2014 HRS criteria). Similar to our study, these authors added another diagnostic category in 101/383 (26.4%) cases with a clinical diagnosis of ‘presumed CS’ (of which 62 cases were of isolated CS and 39 of systemic CS) not determined based on formal guideline criteria, but instead relying on unexplained high-grade AVB or ventricular arrhythmia and findings suggestive of CS on either CMR or PET-FDG without any histologic evidence of sarcoidosis. These authors found the patients in the non-guideline criteria group of ‘presumed CS’ to have a poor prognosis comparable to those CS patients with histologic evidence of disease. As can be seen even in these two large, multicenter, registry-type studies, the diagnosis of CS in real-life practice relies heavily on imaging data. Along these lines, CMR and PET-FDG were both used as complementary imaging modalities in our case series, not only for CS diagnosis but also to determine the medical and device therapeutic management of patients with CS, with the added advantage of the utilization of both imaging modalities over a single modality especially in determining disease activity. As reported in the literature, most of our CS cases were treated with GC tapers, with MTX used as the chief GC-sparing agent [18,19,20,21]. The need for and duration of immunosuppressive therapy in our CS cases were determined by cardiac imaging.

Limitations of our study: The aim of this retrospective study was to specifically examine a series of patients who were diagnosed with CS in our patient population over the past five years and to determine whether the novel imaging modalities utilized in the HRS criteria aid in the diagnosis of CS in real life. Thus, we did not examine the

myriad of cases of extra-cardiac sarcoidosis that we evaluated over the past five years. Given the retrospective study design focusing on patients with clinical cardiac involvement, it is likely that other sarcoidosis patients with subclinical cardiac involvement were missed. Although our case series was limited to 19 patients diagnosed with CS over the past 5 years only, we performed a detailed chart review of the medical data and relied on a specific set of diagnostic criteria to demonstrate the real-life utility of these criteria in CS diagnosis and management.

In unserer retrospektiven, realen Fallserie von CS-Patienten, die in zwei tertiären Referenzzentren durchgeführt wurde, stellten wir fest, dass in der Mehrzahl der Fälle die Herzbeteiligung die erste und gelegentlich die einzige Manifestation der systemischen Sarkoidose war. Wichtig ist, dass sich die Ärzte sowohl bei der Diagnose als auch bei der Behandlung dieser Patienten in hohem Maße auf moderne bildgebende Untersuchungen stützen. In den meisten Fällen von CS lagen fortgeschrittene AV-Überleitungsverzögerungen vor, wobei in einigen Fällen gleichzeitig auch supraventrikuläre Arrhythmien oder, häufiger, VT auftraten.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Fallberichten und Fallserien von CS, in denen die meisten CS-Fälle mit AV-Leitungsanomalien auftreten, wobei in der Literatur eine Prävalenz von bis zu 62 % angegeben wird [35], und wobei viele Fälle als erste Ereignisse bei systemischer Sarkoidose auftreten [18,19,20,21,36]. Darüber hinaus fanden wir in Übereinstimmung mit der Literatur weniger Fälle von Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz und nur einen Fall von symptomatischer Perikardbeteiligung, über die in der Literatur selten berichtet wurde [18,19,20,21].

Interessanterweise wurde im Gegensatz zu einem früheren Bericht von Banba et al. das Vorhandensein der Aufnahme von Gallium-67-Citrat (Ga) in der Szintigraphie [36] als repräsentativ für eine aktive CS mit AV-Leitungsverzögerungen angesehen, während in unserer Studie die AVB nicht mit einer aktiven Erkrankung assoziiert war, die mittels T2-Mapping auf CMR und/oder kardialem PET-FDG untersucht wurde. Während Banba et al. feststellten, dass VT eine Manifestation einer späten und weiter fortgeschrittenen kardialen Beteiligung ist, fanden wir Fälle, in denen VT auf der Grundlage der kardialen Bildgebung mit aktiver CS assoziiert war.

Wie in unserer Fallserie wurden die meisten CS-

Fälle in der Literatur mit einem GC-Taper behandelt, wobei MTX als wichtigstes GC-schonendes Mittel eingesetzt wurde [18,19,20,21]. Prednison hat retrospektiv gezeigt, dass es Erregungsleitungsanomalien reduziert, obwohl es in einer Studie von Banba et al. nicht zur Reduzierung ventrikulärer Tachyarrhythmien beitragen konnte [36]. Wichtig ist auch, dass die GC-Behandlung nachweislich die Herzfunktion verbessert und das Überleben verlängert [37,38]. Als wichtigster GC-sparender Wirkstoff hat sich MTX als wirksame Erhaltungstherapie bei CS erwiesen [39] und wird derzeit in der zweiseitigen klinischen Studie The Cardiac Sarcoidosis Multi-Center Randomized Controlled Trial (CHASM CS-RCT; NCT03593759), bestehend aus GC + MTX vs. GC allein, untersucht [40]. Zu den anderen Wirkstoffen, die im Falle eines Versagens der GC oder der Entwicklung unerwünschter Nebenwirkungen von MTX eingesetzt werden, gehören AZA [41], Leflunomid (LEF) [28], MMF [42,43] und Cyclophosphamid (CYC) [44] sowie die neueren TNF-alpha-Inhibitoren, insbesondere Infliximab und Adalimumab, die sich in jüngster Zeit als wirksame GC-sparende Therapien in refraktären Fällen von CS erwiesen haben [39,45]. Nach unserer Literaturrecherche liegen derzeit keine klinischen Studienergebnisse für die Behandlung von CS vor, obwohl eine Handvoll klinischer Studien derzeit Patienten für

Behandlungsstrategien rekrutiert, darunter die IL-1-Blockade und der Anti-Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF)-Wirkstoff Namilumab (www.clinicaltrials.gov unter "cardiac sarcoidosis", abgerufen am 4. August 2022 und 14. April 2023).

Bemerkenswert ist, dass erst in diesem Jahr große registryartige Studien zur CS veröffentlicht wurden, in denen die Verwendung formaler Leitungskriterien für die CS-Diagnose untersucht wurde. In den kürzlich veröffentlichten Daten des japanischen multizentrischen ILLUMINATE-CS-Registers zu 512 Patienten mit CS [46] wurde beispielsweise bei 314/512 (61,3%) Patienten eine histologische Bestätigung von CS ("biopsy-proven CS" oder "definite CS" gemäß den HRS-Kriterien von 2014) festgestellt. 3 %) Patienten, während diejenigen mit stark suggestiven klinischen Befunden von CS ohne histologischen Nachweis von CS (klassifiziert als "klinisches CS" gemäß den JCS-Kriterien von 2016 oder "wahrscheinliches CS" gemäß den HRS-Kriterien von 2014) 198/512 (38,7 %) der Patienten ausmachten. Die Autoren, die über die Daten dieses Registers berichteten, stellten fest, dass die "klinische CS" mit einer höheren Prävalenz von LV-Dysfunktion, septaler Ausdünnung und

positiver PET-FDG-Aufnahme verbunden war als die "durch Biopsie nachgewiesene CS", was die Autoren zu der Schlussfolgerung veranlasste, dass "in Anbetracht der schlechteren klinischen Ergebnisse unabhängig vom histologischen Nachweis die Diagnose einer klinischen CS gerechtfertigt ist, wenn bildgebende Befunde beobachtet werden, die auf eine CS hindeuten. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer neueren Serie von 383 Sarkoidosepatienten an der Mayo Clinic [31] beobachtet, wobei ein geringerer Prozentsatz von 59/383 (15,4 %) der Patienten (vergleichbar mit unserer Fallserie) als "definitives CS" und 223/383 (58,2 %) als "wahrscheinliches CS" eingestuft wurden (beide Diagnosekategorien wurden auf der Grundlage der HRS-Kriterien 2014 festgelegt). Ähnlich wie in unserer Studie fügten diese Autoren bei 101/383 (26,4 %) Fällen eine weitere diagnostische Kategorie hinzu, wobei die klinische Diagnose "vermutete CS" (davon 62 Fälle von isolierter CS und 39 Fälle von systemischer CS) nicht auf der Grundlage formaler Leitlinienkriterien gestellt wurde, sondern auf der Grundlage einer unerklärten hochgradigen AVB oder ventrikulären Arrhythmie und Befunden, die auf CS in der CMR- oder PET-FDG-Untersuchung hindeuten, ohne dass ein histologischer Nachweis einer Sarkoidose vorliegt. Diese Autoren stellten fest, dass die Patienten in der Gruppe ohne Leitlinienkriterien mit "vermuteter CS" eine vergleichbar schlechte Prognose hatten wie die CS-Patienten mit histologischem Nachweis der Erkrankung. Wie selbst in diesen beiden großen, multizentrischen Studien vom Typ eines Registers zu sehen ist, hängt die Diagnose von CS in der Praxis stark von bildgebenden Daten ab.

In diesem Sinne wurden in unserer Fallserie sowohl CMR als auch PET-FDG als ergänzende bildgebende Verfahren eingesetzt, und zwar nicht nur zur Diagnose von CS, sondern auch zur Festlegung der medikamentösen und gerätetherapeutischen Behandlung von Patienten mit CS, mit dem zusätzlichen Vorteil, dass beide bildgebende Verfahren gegenüber einem einzigen Verfahren eingesetzt werden können, insbesondere zur Bestimmung der Krankheitsaktivität. Wie in der Literatur beschrieben, wurden die meisten unserer CS-Fälle mit einem GC-Taper behandelt, wobei MTX als wichtigstes GC-schonendes Mittel eingesetzt wurde [18,19,20,21]. Die Notwendigkeit und Dauer einer immunsuppressiven Therapie wurde in unseren CS-Fällen durch kardiale Bildgebung bestimmt.

Beschränkungen unserer Studie: Ziel dieser retrospektiven Studie war es, eine Reihe von Patienten zu untersuchen, bei denen in den

letzten fünf Jahren in unserem Patientenkollektiv ein CS diagnostiziert wurde, und festzustellen, ob die neuen bildgebenden Verfahren, die in den HRS-Kriterien verwendet werden, bei der Diagnose eines CS im wirklichen Leben hilfreich sind. Daher haben wir die unzähligen Fälle von extrakardialer Sarkoidose, die wir in den letzten fünf Jahren ausgewertet haben, nicht untersucht. Angesichts des retrospektiven Studiendesigns, das sich auf Patienten mit klinischer Herzbeteiligung konzentriert, ist es wahrscheinlich, dass andere Sarkoidosepatienten

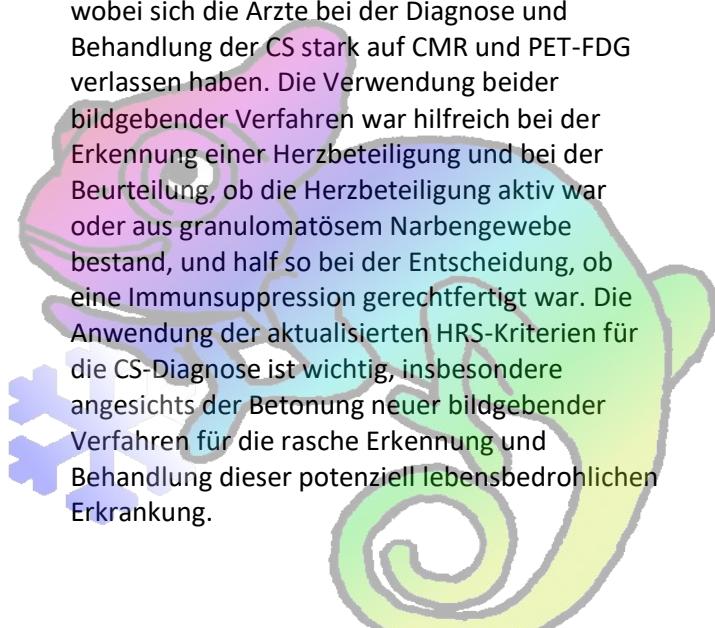
mit subklinischer Herzbeteiligung übersehen wurden.

Obwohl unsere Fallserie auf 19 Patienten beschränkt war, bei denen in den letzten fünf Jahren eine CS diagnostiziert wurde, haben wir eine detaillierte Überprüfung der medizinischen Daten durchgeführt und uns auf eine Reihe spezifischer diagnostischer Kriterien gestützt, um den praktischen Nutzen dieser Kriterien für die Diagnose und Behandlung der CS zu demonstrieren.

6. Conclusions

In summary, in our real-life case series utilizing the 2014 HRS diagnostic criteria, we found that cardiac involvement was the initial presentation of sarcoidosis in most cases, with physicians relying heavily on CMR and PET-FDG for the diagnosis and management of CS. The utilization of both imaging modalities was helpful in recognizing cardiac involvement and in evaluating whether cardiac involvement was active or consisted of granulomatous scar tissue, thus helping to determine whether immunosuppression was warranted. The use of the updated HRS criteria for CS diagnosis is important, especially given their emphasis on novel imaging modalities for the prompt recognition and management of this potentially life-threatening condition.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir in unserer realen Fallserie unter Verwendung der HRS-Diagnosekriterien von 2014 festgestellt haben, dass eine Herzbeteiligung in den meisten Fällen die Erstdiagnose der Sarkoidose war, wobei sich die Ärzte bei der Diagnose und Behandlung der CS stark auf CMR und PET-FDG verlassen haben. Die Verwendung beider bildgebender Verfahren war hilfreich bei der Erkennung einer Herzbeteiligung und bei der Beurteilung, ob die Herzbeteiligung aktiv war oder aus granulomatösem Narbengewebe bestand, und half so bei der Entscheidung, ob eine Immunsuppression gerechtfertigt war. Die Anwendung der aktualisierten HRS-Kriterien für die CS-Diagnose ist wichtig, insbesondere angesichts der Betonung neuer bildgebender Verfahren für die rasche Erkennung und Behandlung dieser potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung.



Supplementary Materials

The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12165278/s1>, Table S1: Clinical cases of cardiac sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment; Table S2: Clinical characteristics of cases of cardiac sarcoidosis.

Author Contributions

Conceptualization, T.G., F.K. and D.Z.; Methodology, T.G.; Formal analysis, T.G., F.K., A.F., E.S. and M.M.; Investigation, F.K.; Data curation, T.G., F.K., J.F., A.H., N.H., A.K. and A.F.; Writing—original draft, T.G.; Writing—review & editing, T.G., F.K., J.F., A.H., N.H., A.K., A.F., E.S., M.M., H.P., R.A. and D.Z.; Supervision, H.P., R.A. and D.Z. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the research ethics committees (institutional review boards) of the three participating medical centers: CMC-0125-22 at Carmel Medical Center, last approved amendment 3 August 2022 and HMO-0357-22 at Hadassah Medical Center last approved amendment 10 October 2022.

Informed Consent Statement

Given the retrospective, non-interventional (no new therapy was given to patients during this study), and de-identified nature of this study, no individual patient consent forms were collected from patients.

Data Availability Statement

The data used and/or analyzed during the present study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Silverman, K.J.; Hutchins, G.M.; Bulkley, B.H. Cardiac sarcoid: A clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* **1978**, *58*, 1204–1211. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
2. Uemura, A.; Morimoto, S.; Hiramitsu, S.; Kato, Y.; Ito, T.; Hishida, H. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: Evaluation of endomyocardial biopsies. *Am. Heart J.* **1999**, *138*, 299–302. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Gilotra, N.; Okada, D.; Sharma, A.; Chrispin, J. Management of cardiac sarcoidosis in 2020. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* **2020**, *9*, 182–188. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. Statement on Sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1999**, *160*, 736–755. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
5. Birnie, D.H.; Nery, P.B.; Ha, A.C.; Beanlands, R.S.B. Cardiac Sarcoidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2016**, *68*, 411–421. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Hulten, E.; Aslam, S.; Osborne, M.; Abbasi, S.; Bittencourt, M.S.; Blankstein, R. Cardiac sarcoidosis-state of the art review. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* **2016**, *6*, 50–63. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Bennett, M.K.; Gilotra, N.A.; Harrington, C.; Rao, S.; Dunn, J.M.; Freitag, T.B.; Halushka, M.K.; Russell, S.D. Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000–2009. *Circ. Heart Fail.* **2013**, *6*, 676–684. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
8. Ardehali, H.; Howard, D.L.; Hariri, A.; Qasim, A.; Hare, J.M.; Baughman, K.L.; Kasper, E.K. A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *Am. Heart J.* **2005**, *150*, 459–463. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
9. Sandhu, J.S.; Uretsky, B.F.; Zerbe, T.R.; Goldsmith, A.S.; Reddy, P.S.; Kormos, R.L.; Griffith, B.P.; Hardesty, R.L. Coronary artery fistula in the heart transplant patient. A potential complication of endomyocardial biopsy. *Circulation* **1989**, *79*, 350–356. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
10. Asleh, R.; Briassoulis, A.; Doulamis, I.; Alnsrasra, H.; Tzani, A.; Alvarez, P.; Kuno, T.; Kampaktsis, P.; Kushwaha, S. Outcomes after heart transplantation in patients with cardiac sarcoidosis. *ESC Heart Fail.* **2022**, *9*, 1167–1174. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Kandolin, R.; Lehtonen, J.; Gruner, M.; Schildt, J.; Salmenkivi, K.; Kivistö, S.M.; Kupari, M. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J. Intern. Med.* **2011**, *270*, 461–468. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
12. Patel, M.R.; Cawley, P.J.; Heitner, J.F.; Klem, I.; Parker, M.A.; Jaroudi, W.A.; Meine, T.J.; White, J.B.; Elliott, M.D.; Kim, H.W.; et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* **2009**, *120*, 1969–1977. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
13. Crouser, E.D.; Ono, C.; Tran, T.; He, X.; Raman, S.V. Improved detection of cardiac sarcoidosis using magnetic resonance with myocardial T2 mapping. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2014**, *189*, 109–112. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
14. Yang, Y.; Safka, K.; Graham, J.J.; Roifman, I.; Zia, M.I.; Wright, G.A.; Balter, M.; Dick, A.J.; Connelly, K.A. Correlation of late gadolinium enhancement MRI and quantitative T2 measurement in cardiac sarcoidosis. *J. Magn. Reson. Imaging* **2014**, *39*, 609–616. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Ishimaru, S.; Tsujino, I.; Takei, T.; Tsukamoto, E.; Sakaue, S.; Kamigaki, M.; Ito, N.; Ohira, H.; Ikeda, D.; Tamaki, N.; et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur. Heart J.* **2005**, *26*, 1538–1543. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
16. Youssef, G.; Leung, E.; Mylonas, I.; Nery, P.; Williams, K.; Wisenberg, G.; Gulenchyn, K.Y.; Dekemp, R.A.; Dasilva, J.; Birnie, D.; et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: A systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J. Nucl. Med.* **2012**, *53*, 241–248. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
17. Coleman, G.C.; Shaw, P.W.; Balfour, P.C.; Gonzalez, J.A.; Kramer, C.M.; Patel, A.R.; Salerno, M. Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2017**, *10*, 411–420. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
18. Jaiswal, R.; Vaisyambath, L.; Khayyat, A.; Unachukwu, N.; Nasrylaeva, B.; Asad, M.; Fabara, S.P.; Balan, I.; Kolla, S.; Rabbani, R. Cardiac sarcoidosis diagnostic challenges and management: A case report and literature review. *Cureus* **2022**, *14*, e24850. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Riasat, M.; Khan, A.; Ehtesham, M.; Meghrajani, V.; Hafez, A. Catastrophic events of cardiac sarcoidosis: A case report. *Cureus* **2022**, *14*, e24902. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
20. Afriyie-Mensah, J.S.; Awindaogo, F.R.; Tagoe, E.N.D.; Ayetey, H. Cardiac sarcoidosis: Two case reports. *Clin. Case Rep.* **2021**, *9*, e04270. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Plitt, A.; Dobala, S.; Albert, M.A.; Giugliano, R.P. Cardiac sarcoidosis: Case report, workup, and review of the literature. *Cardiol. Ther.* **2013**, *2*, 181–197. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]

- SARCOIDOSIS**
- SELF-HELP**
- 22. Tan, J.L.; Fong, H.K.; Birati, E.Y.; Han, Y. Cardiac Sarcoidosis. *Am. J. Cardiol.* **2019**, *123*, 513–522. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 - 23. Judson, M.A. Screening sarcoidosis patients for cardiac sarcoidosis: What the data really show. *Respir. Med.* **2019**, *154*, 155–157. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 - 24. Crouser, E.D.; Maier, L.A.; Wilson, K.C.; Bonham, C.A.; Morgenthau, A.S.; Patterson, K.C.; Abston, E.; Bernstein, R.C.; Blankstein, R.; Chen, E.S.; et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official american thoracic society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *201*, e26–e51. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 - 25. Judson, M.A.; Costabel, U.; Drent, M.; Wells, A.; Maier, L.; Koth, L.; Shigemitsu, H.; Culver, D.A.; Gelfand, J.; Valeyre, D.; et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2014**, *31*, 19–27. [[Google Scholar](#)]
 - 26. Terasaki, F.; Azuma, A.; Anzai, T.; Ishizaka, N.; Ishida, Y.; Isobe, M.; Inomata, T.; Ishibashi-Ueda, H.; Eishi, Y.; Kitakaze, M.; et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis—Digest Version. *Circ. J.* **2019**, *83*, 2329–2388. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
 - 27. Birnie, D.H.; Sauer, W.H.; Bogun, F.; Cooper, J.M.; Culver, D.A.; Duvernoy, C.S.; Judson, M.A.; Kron, J.; Mehta, D.; Cosedis Nielsen, J.; et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* **2014**, *11*, 1305–1323. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 - 28. Trivieri, M.G.; Spagnolo, P.; Birnie, D.; Liu, P.; Drake, W.; Kovacic, J.C.; Baughman, R.; Fayad, Z.A.; Judson, M.A. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *76*, 1878–1901. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 - 29. Markatis, E.; Afthinos, A.; Antonakis, E.; Papanikolaou, I.C. Cardiac sarcoidosis: Diagnosis and management. *Rev. Cardiovasc. Med.* **2020**, *21*, 321–338. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 - 30. Ribeiro Neto, M.L.; Jellis, C.; Hachamovitch, R.; Wimer, A.; Highland, K.B.; Sahoo, D.; Khabbaza, J.E.; Pande, A.; Bindra, A.; Southern, B.D.; et al. Performance of diagnostic criteria in patients clinically judged to have cardiac sarcoidosis: Is it time to regroup? *Am. Heart J.* **2020**, *223*, 106–109. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 - 31. Rosenbaum, A.N.; Kolluri, N.; Elwazir, M.Y.; Kapa, S.; Abou Ezzeddine, O.F.; Bois, J.P.; Chareonthaitawee, P.; Schmidt, T.J.; Cooper, L.T. Identification of a novel presumed cardiac sarcoidosis category for patients at high risk of disease. *Int. J. Cardiol.* **2021**, *335*, 66–72. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 - 32. Brincker, H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br. J. Cancer* **1986**, *54*, 467–473. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
 - 33. Papanikolaou, I.C.; Sharma, O.P. The relationship between sarcoidosis and lymphoma. *Eur. Respir. J.* **2010**, *36*, 1207–1209. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
 - 34. Viles-Gonzalez, J.F.; Pastori, L.; Fischer, A.; Wisnivesky, J.P.; Goldman, M.G.; Mehta, D. Supraventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis prevalence, predictors, and clinical implications. *Chest* **2013**, *143*, 1085–1090. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 - 35. Selan, J.C.; Michaelson, M.; Fanburg, B.L.; Estes, N.A.M. Evaluation and management of heart rhythm disturbances due to cardiac sarcoidosis. *Heart Lung Circ.* **2014**, *23*, 1100–1109. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 - 36. Banba, K.; Kusano, K.F.; Nakamura, K.; Morita, H.; Ogawa, A.; Ohtsuka, F.; Ogo, K.O.; Nishii, N.; Watanabe, A.; Nagase, S.; et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* **2007**, *4*, 1292–1299. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
 - 37. Sadek, M.M.; Yung, D.; Birnie, D.H.; Beanlands, R.S.; Nery, P.B. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: A systematic review. *Can. J. Cardiol.* **2013**, *29*, 1034–1041. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 - 38. Chiu, C.-Z.; Nakatani, S.; Zhang, G.; Tachibana, T.; Ohmori, F.; Yamagishi, M.; Kitakaze, M.; Tomoike, H.; Miyatake, K. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *95*, 143–146. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 - 39. Rosenthal, D.G.; Parwani, P.; Murray, T.O.; Petek, B.J.; Benn, B.S.; De Marco, T.; Gerstenfeld, E.P.; Janmohamed, M.; Klein, L.; Lee, B.K.; et al. Long-Term Corticosteroid-Sparing Immunosuppression for Cardiac Sarcoidosis. *J. Am. Heart Assoc.* **2019**, *8*, e010952. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
 - 40. Birnie, D.; Beanlands, R.S.B.; Nery, P.; Aaron, S.D.; Culver, D.A.; DeKemp, R.A.; Gula, L.; Ha, A.; Healey, J.S.; Inoue, Y.; et al. Cardiac Sarcoidosis multi-center randomized controlled trial (CHASM CS- RCT). *Am. Heart J.* **2020**, *220*, 246–252. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 - 41. Bussinguer, M.; Danielian, A.; Sharma, O.P. Cardiac sarcoidosis: Diagnosis and management. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* **2012**, *14*, 652–664. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 - 42. Griffin, J.M.; Chasler, J.; Wand, A.L.; Okada, D.R.; Smith, J.N.; Saad, E.; Tandri, H.; Chrispin, J.; Sharp, M.; Kasper, E.K.; et al. Management of Cardiac Sarcoidosis Using Mycophenolate Mofetil as a Steroid-Sparing Agent. *J. Card. Fail.* **2021**, *27*, 1348–1358. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 - 43. Kikuchi, N.; Nunoda, S.; Serizawa, N.; Suzuki, A.; Suzuki, T.; Fukushima, K.; Uto, K.; Shiga, T.; Shoda, M.; Hagiwara, N. Combination therapy with corticosteroid and mycophenolate mofetil in a case of refractory cardiac sarcoidosis. *J. Cardiol. Cases* **2016**, *13*, 125–128. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
 - 44. Demeter, S.L. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest* **1988**, *94*, 202–203. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 - 45. Harper, L.J.; McCarthy, M.; Ribeiro Neto, M.L.; Hachamovitch, R.; Pearson, K.; Bonanno, B.; Shaia, J.; Brunkent, R.; Joyce, E.; Culver, D.A. Infliximab for refractory cardiac sarcoidosis. *Am. J. Cardiol.* **2019**, *124*, 1630–1635. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 - 46. Kitai, T.; Nabeta, T.; Naruse, Y.; Taniguchi, T.; Yoshioka, K.; Miyakoshi, C.; Kurashima, S.; Miyoshi, Y.; Tanaka, H.; Okumura, T.; et al. Comparisons between biopsy-proven versus clinically diagnosed cardiac sarcoidosis. *Heart* **2022**, *108*, 1887–1894. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.