

Cintilografia Pulmonar nas Doenças Intersticiais Difusas

Scintigraphy in Interstitial Lung Disease

Léa Mirian Barbosa da Fonseca (*), Carmelindo Maliska (**)

Introdução

Por suas características morfológicas e funcionais, o interstício pulmonar é sede de importantes processos vitais e, ao mesmo tempo, encontra-se exposto a agressões as mais variadas, tanto por agentes veiculados pelo ar inspirado – através do epitélio alveolar – como por doenças sistêmicas – através dos capilares que atravessam todo o interstício (1).

As doenças pulmonares intersticiais difusas (DID) fazem parte de um grupo diversificado de doenças do trato respiratório baixo, caracterizada por inflamação crônica do parênquima pulmonar, que envolve, primeiramente, as estruturas alveolares e, segundo todas as evidências disponíveis, a alveolite é a manifestação mais precoce das DID (1). Segundo Crystal e cols. (2), a patogênese das DID, independentemente da etiologia ser ou não conhecida, parece seguir o mesmo modelo, passando pelo estágio de alveolite, que causa a desorganização das unidades alvéolo-capilares e resulta num final comum: a destruição de estruturas tais como alvéolos, bronquíolos terminais e capilares pulmonares.

No adulto, dois terços das DID são de etiologia conhecida, enquanto que na criança a maioria delas não se conhece a causa, sendo inclusive incomuns. As DID mais freqüentes na infância são as infecções respiratórias virais, o refluxo gastroesofágico, a fibrose pulmonar idiopática, hemosiderose, pneumonia eosinofílica, pneumonites associadas a SIDA etc (3).

O processo inflamatório se caracteriza por infiltrado celular persistente no interstício e no es-

paço intra-alveolar, representado, predominantemente, por linfócitos, macrófagos e polimorfonucleares. Provavelmente, os oxidantes liberados pelos neutrófilos e macrófagos exercam um papel dominante na agressão parenquimatosa. O potencial de reparação tecidual das vias aéreas inferiores, no sentido de manter a arquitetura pulmonar, pode levar, ao invés de reparação, ao surgimento de lesão tecidual com fibrose (1).

Sendo as DID caracterizadas pelo binômio “inflamação - fibrose” é importante ressaltar que a fase inicial da atividade inflamatória - a alveolite - está diretamente relacionada com a possibilidade de reversão do processo, geralmente, às expensas da terapêutica instituída, enquanto que, na fase terminal de fibrose inativa, o processo inflamatório é irreversível (1). A Medicina Nuclear tem recursos extremamente importantes na avaliação do paciente com DID, destacando-se o estudo pulmonar com citrato de ⁶⁷Gálio (⁶⁷Ga), de grande valor como índice basal no estadiamento destas disfunções pulmonares intersticiais, junto com outros radiofármacos como o ^{99m}Tc-DTPA, para a avaliação da ventilação e determinação da taxa de depuração pulmonar, principalmente, na fibrose pulmonar idiopática, na alveolite alérgica extrínseca, na pneumoconiose, tuberculose e outras doenças granulomatosas e, também, as do colágeno.

Cintilografia Pulmonar com Citrato de ⁶⁷Gálio

O ⁶⁷Ga é empregado na pesquisa de processos inflamatórios em geral e representa uma ferramenta muito eficiente no diagnóstico de alveolite, servindo

* Prof. Titular de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia/FM-UFRJ

** Médico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ.

como alternativa não invasiva ao lavado broncoalveolar.

O ^{67}Ga tem sido usado por vários autores (4,5) para detecção precoce de pneumonite intersticial, associada com certos medicamentos, tais como a bleomicina etc. Na sarcoidose é amplamente utilizado como um recurso adicional no diagnóstico e na avaliação da resposta ao tratamento, suplantando a radiografia do tórax e os testes de função pulmonar.

O ^{67}Ga , uma vez no compartimento vascular, liga-se, inicialmente, à transferrina e posteriormente, a lactoferrina que é absorvida pelos neutrófilos, sendo, desta forma, transportado ao foco inflamatório, neste caso, os alvéolos (5).

A captação do ^{67}Ga pelas glândulas salivares e lacrimais, principalmente na sarcoidose, fornece uma imagem na incidência anterior de crânio, denominada "panda" (fig. 1a) e, a intensa acumulação bilateral pelos linfonodos para e infra-hilares (estágio 1), na incidência anterior de tórax, simula a letra lambda, por isso é chamada de forma "lambda" (fig. 1b e 1c). Esta distribuição do ^{67}Ga é um sinal quase patognômico da sarcoidose (6).

A captação no pulmão deste radionuclídeo depende da extensão da inflamação granulomatosa frequentemente associada com infiltração do parênquima pulmonar (estágio 2, fig. 2). O mecanismo de captação parece estar relacionado a atividade dos macrófagos e dos linfócitos T e B em oposição as células epiteliais que produzem um excesso de enzima conversora de angiotensina (ECA). Esta enzima costuma estar em níveis elevados nos pacientes com sarcoidose ativa, não tratada, e por isso tem sido amplamente utilizada, juntamente com o lavado

broncoalveolar, no acompanhamento da atividade da doença.

Autores como Gupta e cols. (7), Klech e cols. (8) e Köhn e cols. (9) compararam as dosagens da ECA com a captação pulmonar do ^{67}Ga e demonstraram ser este último mais sensível para esse fim. Além disso, não encontraram nenhuma correlação entre os níveis de ECA e a resposta terapêutica da sarcoidose.

O estudo com ^{67}Ga , quando usado apropriadamente, tem valor na monitoração da terapia informando a melhora do quadro pulmonar, mostrando áreas acaptantes, que no estudo basal captavam o radionuclídeo, quando os achados radiográficos podem não manifestar mudanças em relação ao estudo inicial.

Foi também descrita uma boa correlação entre o número de linfócitos (<25%) no lavado broncoalveolar e a baixa captação do ^{67}Ga na avaliação de sarcoidose inativa. Além disso, a cintilografia com ^{67}Ga pode demonstrar a extensão do envolvimento nodal (10).

Alguns autores (11,12) enfatizaram o uso da quantificação da captação do ^{67}Ga nos pulmões para melhor avaliar a atividade da doença. No entanto, na sarcoidose, devido a distribuição heterogênea das lesões, torna-se difícil a distinção entre um nódulo ativo e uma captação difusa de igual intensidade (fig.2). Além disso, o fígado costuma ser o órgão de referência, assim como o ombro e região lombar mais recentemente (12) já foram usados, havendo uma variação significativa de um paciente para outro, dependendo dos níveis de transferrina e lactoferrina no sangue.

No granuloma eosinofílico ou histiocitose X, a captação do ^{67}Ga não é tão intensa nem tão peculiar como na sarcoidose. O estudo com este radionuclídeo geralmente mostra uma captação difusa em ambos os pulmões, sendo mais esparsas nas bases. O comprometimento ósseo da doença, principalmente em crianças, pode ser facilmente demonstrado no estudo com ^{67}Ga (13).

Na fase inflamatória aguda da fibrose idiopática, se há intensa captação do ^{67}Ga , pode-se esperar melhora significativa com a instituição terapêutica, enquanto a radiografia do tórax tem valor duvidoso no estadiamento da atividade da doença no curso da terapia. Vários autores encontraram boa correlação com o grau de celularidade alveolar e intersticial na biópsia, com a contagem de neutrófilos no lavado broncoalveolar na fase inflamatória da fibrose idiopática (14).

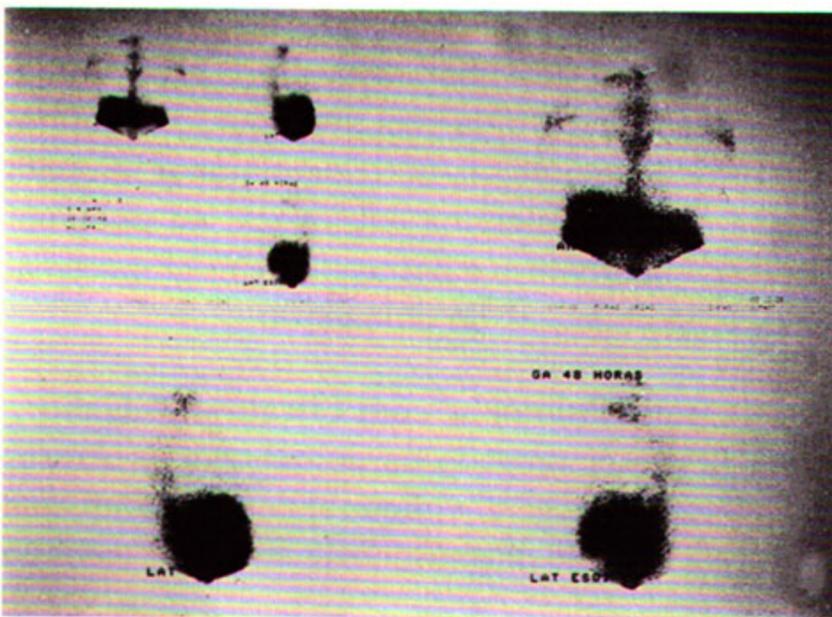


Fig. 1 - Imagens de ^{67}Ga na sarcoidose (estágio 1); 1a - aspecto "panda", 1b - aspecto "lambda" na incidência anterior, 1c - incidência posterior do tórax.

Segundo Witt e cols. (4), ao investigarem 105 pacientes com DID associadas às desordens do tecido conjuntivo, através dos testes de função respiratória, da radiografia de tórax, cintilografia com ^{67}Ga , tomografia computadorizada e lavado broncoalveolar, comprovaram que este último foi o melhor método para especificar o tipo de alveolite, assim como os aspectos prognósticos da doença. Geralmente, na tomografia computadorizada observam-se áreas de forma reticular misturadas com tecido normal, principalmente, subpleural e dorsal e no estágio final, após vários anos de repetidos episódios de alveolite aguda ou dano alveolar difuso, pode-se observar espaços císticos denominados "favos de mel". A cintilografia com ^{67}Ga , nesta mesma fase de alveolite fibrosa, evidencia a mesma distribuição periférica, inferior e dorsal das lesões inflamatórias ativas, traduzidas por intensa captação nestas regiões e deve ser usada com um sensível indicador de atividade da doença (fig.3).

Na esclerose sistêmica progressiva, o aspecto em favo de mel pode aparecer na área central do pulmão com uma forma triangular típica bem demonstrada na cintilografia com ^{67}Ga , em incidência posterior (14).

Importante salientar que, no lúpus eritematoso sistêmico, quando o comprometimento pulmonar não cursa com fibrose, o estudo com ^{67}Ga é quase sempre negativo. Intensa captação difusa do ^{67}Ga , provavelmente, é sugestiva de infecção ou linfoma. O estudo com ^{67}Ga também é negativo na broquiolite obliterante e em estágios finais da polimiosite, da síndrome de Sjögren (fig.4), quando instalada intensa fibrose pulmonar (13).

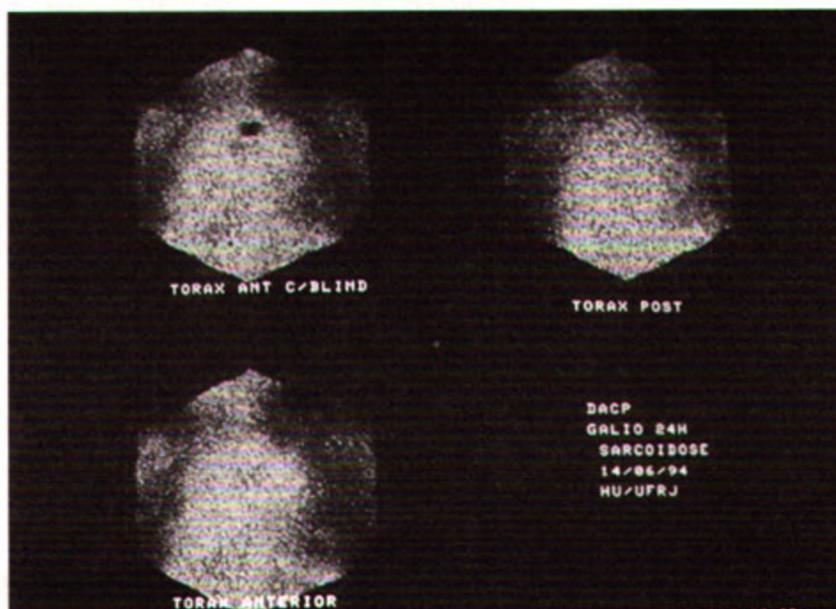


Fig. 2 - Imagens de ^{67}Ga na sarcoidose no estágio 2. Incidências anterior e posterior do tórax mostrando o envolvimento do parênquima pulmonar.

Nas pneumoconioses, o estudo com ^{67}Ga é importante na avaliação da atividade e da progressão destas doenças que ainda não têm um tratamento específico. Vale a pena ressaltar que a patogênese da beriliose é muito diferente de outras pneumoconioses, sendo sistêmica, e envolve uma resposta imune com formação do granuloma. Na fase aguda, a radiografia de tórax pode evidenciar opacidade bilateral difusa, refletindo o dano alveolar. A cintilografia com ^{67}Ga mostra todo o pulmão captando este radionuclídeo e pode-se observar a reação sistêmica ao berílio pela captação, também, pela medula óssea.

Apesar dos achados negativos, na radiografia de tórax, nos casos de alveolite alérgica extrínseca, a cintilografia com ^{67}Ga pode mostrar intensa e difusa captação na fase precoce da reação inflamatória (13).

Na paracoccidiodomicose o ^{67}Ga pode ser captado de forma difusa pelo processo inflamatório intersticial provocado pelo paracocco (fig. 5).

Captação pulmonar difusa do ^{67}Ga em pacientes sob tratamento imunossupressor, geralmente, deve-se pensar em infecção oportunista por *Pneumocystis carinii*. Este gérmen é responsável pela maioria das infecções pulmonares em pacientes com SIDA. Deve-se lembrar, também, já que estamos nos referindo à SIDA, que no Sarcoma de Kaposi não há captação de ^{67}Ga .

A cintilografia com citrato de ^{67}Ga também é muito útil para detecção de atividade da tuberculose. Lai e cols. (15) compararam ^{67}Ga e tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em pacientes com cultura de escarro negativa.

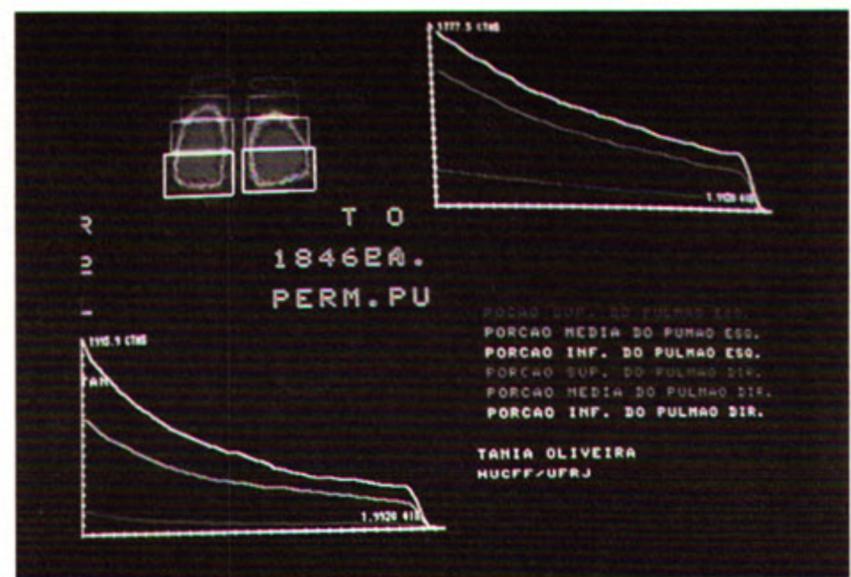


Fig. 3 - A cintilografia com ^{67}Ga na fase de alveolite fibrosa, de uma paciente com lupus eritematoso, evidencia distribuição periférica e inferior das lesões inflamatórias ativas, traduzidas por intensa captação na base do pulmão direito.

Encontraram para o estudo com ^{67}Ga 100% de sensibilidade e 83% de especificidade, enquanto que, na TCAR com lesões centrolobulares foi de 93% e 100%, respectivamente. Esses autores concluíram que ambos os métodos foram importantes para determinar atividade da doença.

Cintilografia com $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$

A partir de 1996, começaram a surgir publicações na literatura (16) demonstrando o uso do Sestamibi marcado com $^{99\text{m}}\text{Tecnécio}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$), radiofármaco utilizado na avaliação da perfusão miocárdica, para detecção e acompanhamento dos pacientes com tuberculose ativa, como complemento das técnicas de rotina. Em 24 pacientes, 22 (92%) mostraram captação do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, sendo dois destes com tuberculose miliar. Um número maior de pesquisas deve ser realizada, principalmente, nas DID, visando a estabelecer a utilidade deste radiofármaco.

Cintilografia com $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$

Por sua espessura extremamente delgada, a barreira alvéolo-capilar é excelente meio de separação entre ar alveolar e sangue, permitindo de forma rápida e eficiente a troca dos gases respiratórios e dificultando, em condições de higidez, a passagem das partículas hidrossolúveis em suspensão no ar alveolar (17). Porém, quando o epitélio pulmonar se encontra lesado, mesmo por alterações mínimas da membrana, pode ocorrer redução da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar aos gases respiratórios, e au-

mento da permeabilidade às partículas em suspensão (17,18).

Na avaliação da permeabilidade alvéolo-capilar, emprega-se, sob a forma de aerossol, o complexo $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ (ácido dietileno triamino pentacético ligado ao $^{99\text{m}}\text{Tecnécio}$); através da detecção da redução da quantidade de aerossol pulmonar em função do tempo. A taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de DTPA, por passagem para o sangue através da barreira alvéolo-capilar, constitui um índice da permeabilidade epitelial pulmonar e, em indivíduos hígidos, é de aproximadamente 1% por minuto. Foi introduzida em 1977, por Rinderknecht e cols. (19), como método de avaliar alterações na permeabilidade epitelial pulmonar. Não há alteração da taxa de depuração pulmonar no edema pulmonar cardiogênico na DPOC em ex-fumantes e na asma brônquica, por outro lado, ela é baixa na leucemia linfocítica crônica, na discinesia ciliar primária (18). Os primeiros estudos foram realizados em pacientes com fibrose pulmonar idiopática que demonstraram aumento da depuração do $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, seguido por vários estudos em colagenoses (fig. 6), sarcoidose e pneumoconiose, na síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), chegando às seguintes conclusões (13):

- a) A depuração pulmonar com $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ é muito sensível na detecção de lesões intersticiais pulmonares. A sensibilidade diagnóstica é maior que a radiografia do tórax, os testes de difusão e as medidas de gasometria arterial.

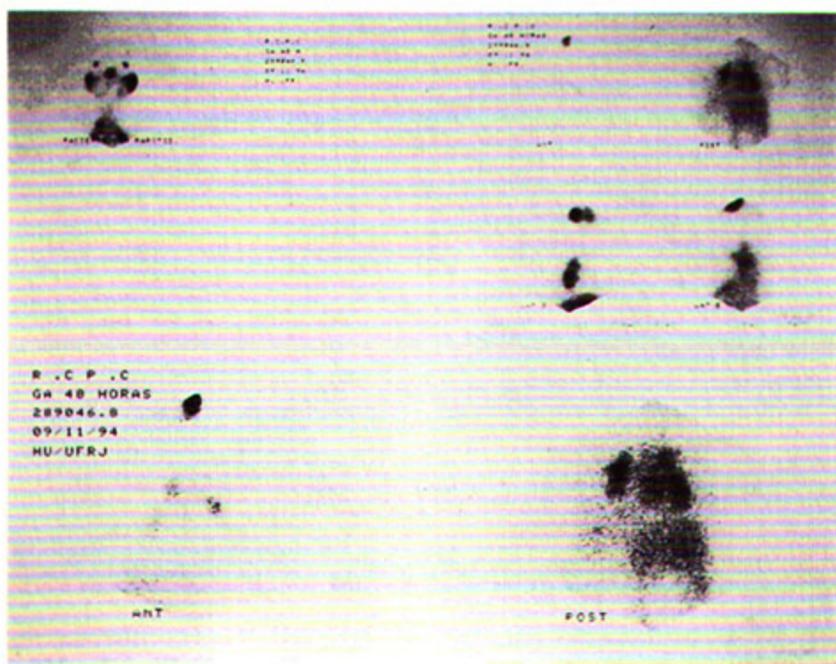


Figura 4 - Paciente com síndrome de Sjögren, com intensa fibrose pulmonar. Cintilografia com ^{67}Ga é negativa.



Figura 5 - Paciente com paracoccidiodomicose. Imagens com ^{67}Ga mostram intensa captação difusa em ambos os pulmões. Havia também sinovite em joelho direito, provocada pelo paracocco, que capta, intensamente, o ^{67}Ga .

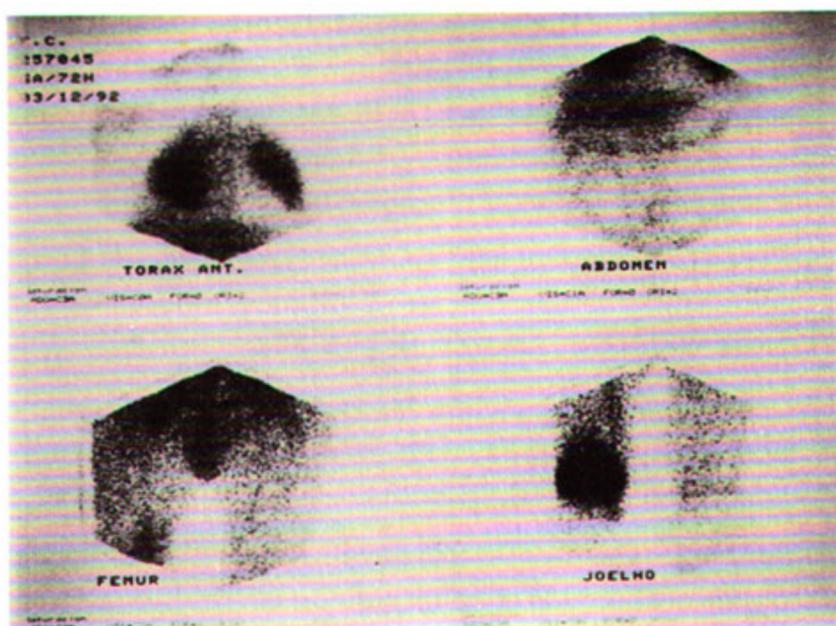


Figura 6 - Estudo da depuração pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA em uma paciente com lúpus eritematoso, com fibrose em ápice do pulmão direito.

- b) No entanto, como a depuração pulmonar está aumentada em diversas DID, em fumantes e variadas doenças pulmonares, este teste não tem especificidade quanto a etiologia da doença.
- c) Por outro lado, como alterações na depuração pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA podem ser observadas ainda na ausência de sintomas ou sinais clínicos e radiológicos, isto permite a identificação precoce da etiologia das lesões por métodos mais invasivos.

O estudo da depuração pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA é particularmente interessante em pacientes com SIDA. Os resultados podem estar alterados ainda no estágio de alveolite linfocítica, tendo os resultados correlacionados de forma satisfatória com a contagem absoluta dos linfócitos, particularmente, nas infecções por *Pneumocystis carinii* (13).

Cintilografia com ^{67}Ga e o Estudo da Depuração Pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA

Observam-se na DID de etiologias variadas que o estudo com ^{67}Ga conjugado ao ^{99m}Tc -DTPA pode ser útil na identificação precoce da atividade da doença, assim como auxiliar no diagnóstico diferencial. No caso, por exemplo, da fibrose pulmonar idiopática e a esclerodermia em fase inicial, uma captação pulmonar difusa, bilateral, com área central mais intensa de captação do ^{67}Ga , associada a altos valores da depuração regional com ^{99m}Tc -DTPA correspondente, é mais característico de fibrose pulmonar idiopática, considerando que a distribuição pulmonar do ^{67}Ga na

esclerodermia tem características bem diferentes da primeira (20).

Nas pneumoconioses, principalmente na beriliose, o estudo da depuração pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA pode revelar o comprometimento acentuado através do aumento biexponencial na taxa de depuração deste radiofármaco, associada à intensa captação do ^{67}Ga .

A radiografia de tórax convencional não é capaz de acompanhar a evolução das DID e a tomografia computadorizada mostra excelente resolução na identificação precoce do processo inflamatório (alveolite), que permite a intervenção com terapêutica adequada na tentativa de impedir a evolução para a fibrose e conseqüente deterioração da função respiratória (21). No entanto, o estudo com ^{67}Ga , juntamente com o lavado broncoalveolar, devem ser usados como indicadores sensíveis da atividade da doença e, quando associados a medida da depuração pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA, ajudam na monitoração da terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Tavares JL, Jansen JM. Pneumopatias intersticiais difusas. Rio de Janeiro-São Paulo: Livraria Atheneu Editora, 1990.
- 2-Crystal RG, Bitterman PB, Rennard DI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl. J Med 1984; 310: 154-166, 235-244.
- 3-Vangveeravong M, Schidlow DV. Interstitial lung diseases in children: a review. J Med Assoc Thai 1995 Mar; 78(3): 145-156.
- 4-Witt C, Dorner T, Hiepe F, Borges AC, Fietze I, Baumann G. Diagnosis of alveolitis in interstitial lung manifestation in connective tissue diseases: importance of late inspiratory crackles, ^{67}Ga scan and bronchoalveolar lavage. Lupus 1996 Dec; 5(6): 606-612.
- 5-Tsan MF. Mechanism of gallium-67 accumulation in inflammatory lesions. J Nucl Med 1985; 26: 88-92.
- 6-Sulavik SB, Spencer RP, Weed DA, Shapiro HR, Shiue ST, Castriotta RJ. Recognition of distinctive patterns of Gallium-67 distribution in sarcoidosis. J Nucl 1990; 31: 1909-1914.
- 7-Grupta RG, Bekerman C, Sicilian L, Opparil S, Pinsky SM, Szidon JP. Gallium-67 citrate scanning and serum angiotensin converting enzyme levels in sarcoidosis. Radiology 1982; 144: 895-899.

- 8-Klech H, Köhn H, Kummer F, Mostbeck A. Assessment of activity in sarcoidosis. *Chest* 1982; 82: 732-738.
- 9-Köhn, Klech H, Mostbeck A, Kummer F. Gallium-67 scanning for assessment of disease activity and therapy decisions in pulmonary sarcoidosis in comparison to chest scintigraphy, serum ACE and blood T-lymphocytes. *Eur J Nucl Med* 1982; 7: 413-416.
- 10-Baughman RP, Fernandez M, Bosken CH, Mantil J, Hurtubise P. Comparison of Gallium-67 scanning, bronchoalveolar lavage and serum angiotensin-converting enzyme levels in pulmonary sarcoidosis. *Am R Respir Dis* 1984; 129: 676-681.
- 11-Van Unnik JG, van Royen EA, Alberts C, van der Schott JB. A method of quantitative gallium-67 scintigraphy in the evaluation of pulmonary sarcoidosis. *Eur J Nucl Med* 1983; 8: 351-353.
- 12-Bourguet P, Delaval PH, Herry JY Direct quantitation of thoracic Gallium-67 uptake in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1986; 1550-1556.
- 13-Diot P, Baulieu L, Lemarié E. Nuclear medicine and lung diseases. Paris, France. Springer-Verlag Editora, 1993.
- 14-Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse infiltration lung disease: assessment of diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991; 179: 123-132.
- 15-Lai FM, Lian CK, Paramsothy M, George J. The role of 67gallium scintigraphy and high resolution computed tomography as predictors of disease activity in sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997 Dec;1(6): 563-569.
- 16-Onsel C, Sonmezoglu K, Camsari G, et al. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in pulmonary tuberculosis. *J Nucl Med* 1996 Feb; 37(2): 233-238.
- 17-Coates G, O'Brodovich H. Measurements of pulmonary epithelial permeability with ^{99m}Tc-DTPA aerosol. *Semin Nucl Med* 1986;16: 275-284.
- 18-Barreto SS, Dalcin PTR, Marroni BJ, Rocha PM. Avaliação da permeabilidade epitelial pulmonar através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA. *J de Pneumol* 1994 Set; 20(3): 133-140.
- 19-Rinderknecht J, Krauthammer M, Uszler LM, Taplin G, Effros R. Solute transfer across the alveolar-capillary membrane in pulmonary fibrosis. *Am Respir Dis* 1977;115-156.
- 20-Maliska C, Fonseca LMB, Maliska CM, Marinho JCA, Wolosker S, Lima JE, et al. Depuração pulmonar de Aerossóis de ^{99m}Tc-DTPA na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e em Pneumopatias Intersticiais Difusas. Anais do VI Congresso Geral de Energia Nuclear, Rio de Janeiro (Editado em CD ROM), 1996: 4 páginas.
- 21-Ferreira-Neto AL, Marchiori E, Capone D, Mogami R. Aspectos da tomografia computadorizada de alta resolução na sarcoidose. *Radiol Bras* 1996; 29: 317-324.