

Utilidad del citrato de galio 67 en el diagnóstico de fiebre de origen desconocido

Effectiveness of Gallium 67 Citrate in Diagnosing Fever of Unknown Origin

Alejandro Martí, Augusto Llamas, Carmen de los Reyes, María Martínez, Humberto Varela, Álvaro Calderón

Grupo de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

Resumen

Se presenta el caso de un paciente con cuadro de 4 meses de evolución de fiebre intermitente, pérdida no cuantificada de peso y diaforesis nocturna. El examen físico reveló hepatoesplenomegalia sin otras alteraciones. Los estudios iniciales mostraron anemia macrocítica-hipocrómica, y las serologías para VIH, hepatitis B y hepatitis C fueron negativas. La TAC de cuello reportó adenomegalias cervicales subcutáneas bilaterales; a una de ellas se le tomó una biopsia, que resultó negativa para malignidad o infección. El objetivo de este reporte es ilustrar la utilidad del 67Ga-citrato en el estudio de la fiebre de origen desconocido.

Palabras clave: Galio 67, linfoma, fiebre de origen desconocido.

Abstract

Presentation is made of the case of a patient with a 4-month history of intermittent fever, unquantified weight loss and night sweating. Physical examination revealed hepatosplenomegaly, with no additional alterations. Initial studies showed macrocytic-hypochromic anemia; serology tests for HIV, hepatitis B, and hepatitis C were negative. CT of the neck reported bilateral subcutaneous cervical lymphadenopathy; biopsy was performed on one, which resulted negative for malignancy or infection. The purpose of this report is to illustrate the effectiveness of Ga-citrate 67 in the study of fever of unknown origin.

Key words: Gallium 67, lymphoma, fever of unknown origin.

Correspondencia:

Alejandro Martí. Grupo de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología. Av.1ª No. 9-85. Bogotá, Colombia.

Teléfono: 3341111.

Correo electrónico: amsmarti@hotmail.com.

Fecha de recepción: 8 de diciembre del 2010. Fecha de aprobación: 15 de febrero del 2011

Descripción de caso

Se trató de un paciente masculino de 46 años de edad, profesor de ocupación, quien consultó inicialmente a un centro hospitalario en su sitio de origen (Nariño) por un cuadro clínico de 4 meses de evolución, consistente en diaforesis nocturna, astenia, adinamia, palidez progresiva, pérdida de peso no cuantificada y episodios febriles intermitentes.

Se le practicaron exámenes de rutina, ordenados por Medicina General, cuyos resultados fueron negativos, a excepción de anemia leve. Dada la persistencia de los picos febriles, conjuntamente con la anemia y la hepatoesplenomegalia, el paciente fue remitido al Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, donde se le tomó biopsia de una adenopatía cervical vista en tomografía computarizada, con resultados de patología negativos para malignidad o infección.

Los exámenes de rutina reportaron una elevación de LDH, ferritina, ASAT y ALAT; estudios de VIH/VHC/VHB negativos; pruebas de función renal normales. El hemograma reveló un recuento leucocitario de 16.040, con 12.420 neutrófilos, 1.790 monocitos, 1.710 linfocitos y

345.000 plaquetas. Se encontró una velocidad de sedimentación globular marcadamente acelerada (VSG 117 mm/h), y una proteína C reactiva (PCR) alta (96 mg/dl). En el mielograma se encontraron cambios megaloblásticos leves en la serie mieloide, con plasmocitos normales.

La biopsia de médula ósea mostró una celularidad del 70%, una relación mieloide/eritroide de 4:1 y cultivos negativos. Se obtuvieron tomografías computarizadas (TAC) de cuello, tórax y abdomen, en las cuales se observaron múltiples adenopatías bilaterales, tanto cervicales como parahiliares. En vista del bajo rendimiento diagnóstico de la biopsia guiada por TAC se hizo una gammagrafía con citrato de Galio-67 (^{67}Ga), para localizar focos funcionalmente activos susceptibles de biopsia (figuras 1 y 2).

Un mes después de realizado el estudio con citrato de ^{67}Ga se practicó una biopsia mediante toracoscopia de los ganglios hipercaptantes ubicados en el mediastino medio del lado derecho, la cual reportó un linfoma de Hodgkin clásico, variedad esclerosis nodular. Se le inició tratamiento con poliquimioterapia (esquema ABVD), con posterioridad al cual desapareció la fiebre y mejoró su estado general.

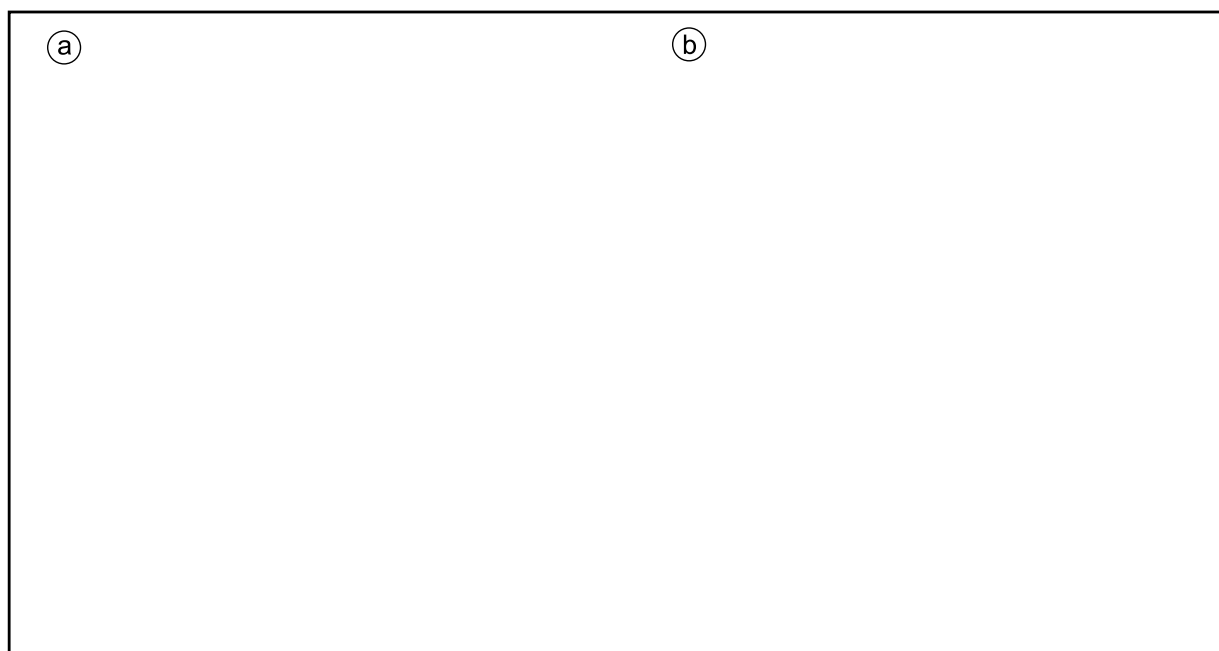


Figura 1. (a). Se administraron 10 mCi de citrato de ^{67}Ga por vía endovenosa y se adquirieron imágenes estáticas a las 6, 24, 48 horas. Se hizo un SPECT toraco-abdominal a las 48 y 72 horas. Se evidencia conglomerado ganglionar hipercaptante en el mediastino medio y en el anterior del lado derecho. Adicionalmente se observa compromiso ganglionar de menor intensidad en el mediastino medio del lado izquierdo. (b). El TAC confirma los hallazgos.

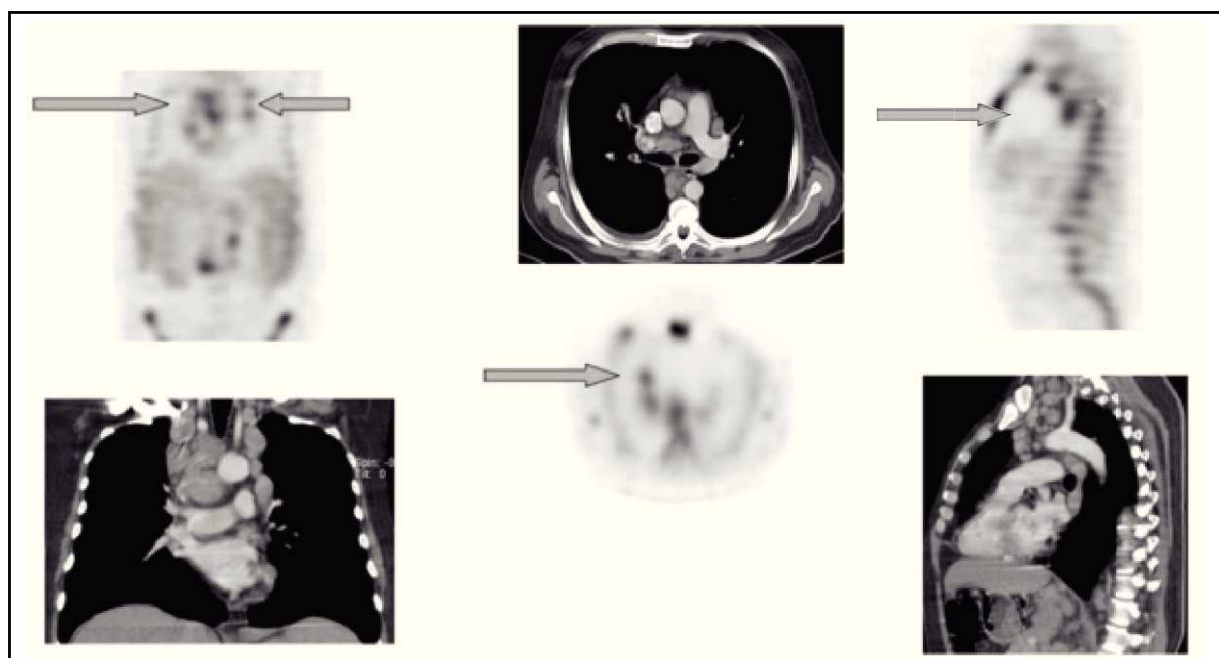


Figura 2. Imágenes tomográficas (SPECT) en coronal, axial y sagital que muestran las anomalías ganglionares mediastinales y su correlación con TAC.

Discusión

La fiebre de origen desconocido (FOD) clásica se define como fiebre de más de 3 semanas de evolución con 3 o más episodios febriles de por lo menos 38,3 °C, y cuya etiología no se establece después de al menos 2 visitas al médico o 3 días de hospitalización (1). Aproximadamente el 20% de los casos de FOD es secundario a neoplasia oculta; especialmente, linfoma. En ocasiones, el porcentaje se eleva hasta el 50% (2). No se puede establecer la causa.

Entre las técnicas de medicina nuclear la gammagrafía con citrato de ⁶⁷Ga es el estudio de elección. El citrato de ⁶⁷Ga es un radionucleido producido por ciclotrón. Posee una vida media física de 78 horas y emisiones energéticas gamma de 93 keV (40% de abundancia), 184 keV (24% de abundancia), 296 keV (22% de abundancia) y 388 keV (7% de abundancia). El citrato de ⁶⁷Ga actúa biológicamente como un análogo del ión férrico.

Una vez inyectado por vía intravenosa, el ⁶⁷Ga se une rápidamente a la transferrina y se difunde fuera de los capilares, en los sitios de inflamación hacia el espacio extracelular. En las lesiones inflamatorias este espacio es rico en dos tipos de compuesto que se unen al hierro: lactoferrina (leucocitos) y sideróforos (bacterias). La

lactoferrina posee una alta afinidad por el hierro y se une a todo ión férrico libre, con el fin de inhibir el crecimiento de las bacterias; además, tiene mayor afinidad por el citrato de ⁶⁷Ga que la transferrina. La lactoferrina puede, entonces, unirse a la superficie de los macrófagos (que están presentes en el sitio de inflamación o infección). Las bacterias y otros microorganismos patógenos también son capaces de captar directamente el citrato de ⁶⁷Ga, a través de la acción de los sideróforos presentes en la superficie celular del patógeno.

El mecanismo de captación del citrato de ⁶⁷Ga por las células tumorales es similar al de los sitios de infección. Su localización tumoral es multifactorial, y se relaciona especialmente con las proteínas fijadoras de hierro expresadas en las neoplasias, como la ferritina, cuyas concentraciones están incrementadas en algunos tumores. Otros posibles mecanismos de captación tumoral son la neovascularización, el aumento de la permeabilidad celular, el aumento de la captación en los receptores de transferrina que están presentes en mayor número en las células tumorales y las células inflamatorias que se encuentran en el área tumoral.

Como el citrato de ⁶⁷Ga requiere al menos 24 horas para acumularse en el área de infección, no es posible tener los resultados del estudio el mismo

día de la administración del radiofármaco, puesto que usualmente se requieren imágenes tardías de 48 y 72 horas. Fisiológicamente, el citrato de ^{67}Ga se excreta por vía renal durante las primeras 24 horas, y después de este tiempo la excreción es principalmente hepatobiliar, lo que dificulta la detección de focos intraabdominales.

Aproximadamente el 90% de los linfomas tipo Hodgkin son ávidos por el citrato de ^{67}Ga antes de iniciar la quimioterapia. La sensibilidad del estudio para detectar linfoma de Hodgkin es del 85%, y la especificidad, del 90%. El SPECT (tomogammagrafía) aumenta la sensibilidad al 95% para la detección de lesiones mediastinales.

El citrato de ^{67}Ga puede suministrar información valiosa para ayudar a aclarar el diagnóstico en pacientes con FOD. En un estudio de 145 casos de FOD la gammagrafía con citrato de ^{67}Ga fue útil para establecer el diagnóstico en el 29% de los pacientes, mientras que la ecografía y la TAC fueron diagnósticas en el 6% y el 14%, respectivamente (3).

En un estudio con tomografía por emisión de positrones (PET), LA FDG-PET fue clínicamente útil en el 33% de los casos (4); contribuyó más en el diagnóstico de pacientes con fiebre continua que en el caso de aquellos con fiebre intermitente. No fue útil en individuos que tenían niveles de VSG y PCR normales.

Otro estudio en pacientes ancianos (5) reportó una utilidad diagnóstica en 17 de los 47 pacientes. Los autores recomendaron hacer la gammagrafía con citrato de ^{67}Ga después de los exámenes iniciales de rutina en esta población (laboratorios básicos, biopsia de la arteria temporal y eco abdominal, no diagnósticos).

En casos de fiebre recurrente no siempre se puede construir un algoritmo diagnóstico, dada la poca literatura al respecto (6). El uso del PET-FDG ha mostrado captaciones difusas en la médula ósea, las cuales se consideran no específicas (7); sin embargo, este examen se ha encontrado anormal en el 41% de los pacientes con FOD. Según algunos estudios (8), existen variaciones locales en cuan-

to a los protocolos que se usan para el enfoque de estos pacientes con paraclínicos, que van desde el hemograma hasta el galio, pasando por ferritina y proteína c reactiva (9,10); a pesar de ello, se deben mantener los principios generales de estudio escalonado y revisión diaria de la historia clínica y examen físico.

Conclusiones

En el escenario de fiebre de origen desconocido y cuando todos los demás exámenes de primera línea fallan en detectar la causa de la enfermedad, el citrato de ^{67}Ga ofrece una opción aceptable, desde el punto de vista diagnóstico, para guiar la toma de biopsia y aclarar la etiología de la fiebre.

Referencias

1. Bor, DH. Approach to the adult with fever of unknown origin. En: Basow, DS (Ed), UpToDate. Waltham; 2010.
2. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med.* 2009 Mar;39(2):81-7.
3. Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, et al. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1994;18:601-5.
4. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:694-703.
5. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:1187-92.
6. Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21:1189-211.
7. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Delsing CE, Kullberg BJ, Oyen WJ. Bone-marrow uptake of (18) F-FDG during fever. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:509-10.
8. Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. *Nucl Med Commun.* 2010;31:788-92.
9. Moawad MA, Bassil H, Elsherif M, et al. Fever of unknown origin: 98 cases from Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2010;30:289-94.
10. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med.* 2010;21:137-43.