

Avaliação de atividade inflamatória na osteomielite crônica. Contribuição da cintilografia com anticorpos policlonais.

M.T. SAPIENZA, F. HIRONAKA, A.L.L.M. LIMA, L.Y.I YAMAGA, E. HAMADA, T. WATANABE, P.A. COSTA, C.A. BUCHPIGUEL

Trabalho realizado no Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

RESUMO - OBJETIVO. O diagnóstico de osteomielite crônica em atividade ou sobreposta a outras patologias é difícil, pois estas situações mascaram os achados radiológicos de infecção. A especificidade da cintilografia do esqueleto ou com gálio-67 também é reduzida pela influência da remodelação óssea na captação destes radiofármacos. Anticorpos policlonais marcados com tecnécio-99m (Tc-99m-IgG) apresentam captação independente do metabolismo ósseo, sendo um dos radiofármacos em investigação para avaliação mais específica de infecção.

CASUÍSTICA E MÉTODO. Neste estudo comparou-se a cintilografia com Tc-99m-IgG, cintilografia óssea trifásica e cintilografia com gálio-67 no diag-

nóstico da osteomielite crônica em atividade em 23 segmentos ósseos; correlacionando-as com dados clínico-laboratoriais e radiológicos.

RESULTADOS. Oito dos 23 segmentos foram classificados como infectados, 11 não infectados e quatro inconclusivos. A sensibilidade e especificidade encontradas para cintilografia óssea, com gálio-67 e com Tc-99m-IgG foram, respectivamente, 88 e 36%, 75 e 73%, 88 e 82%.

CONCLUSÃO. Os resultados sugerem que a Tc-99m-IgG possa ser utilizada no diagnóstico da osteomielite crônica em atividade.

UNITERMOS: Cintilografia. Osteomielite. Anticorpos.

INTRODUÇÃO

A confirmação diagnóstica de osteomielite crônica em atividade pode indicar a necessidade de antibioticoterapia prolongada ou intervenção cirúrgica. O quadro clínico-radiológico, entretanto, nem sempre é conclusivo¹. A radiografia simples é muito empregada pela sua disponibilidade, baixo custo e por fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias. Contudo, apresenta baixa especificidade para osteomielite em pacientes com alterações ósseas prévias^{2, 3}.

Os métodos cintilográficos auxiliam no diagnóstico da osteomielite por permitirem a detecção das alterações funcionais presentes neste processo infeccioso. A cintilografia óssea com difosfonatos marcados com tecnécio-99m mostra aumento de remodelação óssea na área infectada e sua alta sensibilidade, inclusive em uma fase precoce, a torna o método de eleição no diagnóstico de osteomielite aguda em pacientes sem doença óssea prévia e com osso radiologicamente normal. Entretanto o aumento de remodelação e hiper captação dos difosfonatos ocorre em diversas patologias, sendo um achado pouco específico. Nestes casos a cintilografia óssea é muitas vezes complementada pela cintilografia com gálio-67, marcador inflama-

tório, cuja captação poderia confirmar a presença de osteomielite. Porém a concentração de gálio-67 é, em parte, dependente da atividade osteometabólica e ocorre em locais de remodelação óssea, mesmo na ausência de infecção, reduzindo sua especificidade.

Em 1988 foi descrita a detecção cintilográfica de abscessos em ratos, causados por *Pseudomonas aeruginosa*, após a administração de anticorpos monoclonais não específicos para o agente etiológico⁴. Nos anos seguintes verificou-se que os anticorpos policlonais marcados com índio-111⁵ ou tecnécio-99m⁶ são também captados por processos inflamatórios. Os mecanismos de captação dos anticorpos policlonais no foco inflamatório não estão bem estabelecidos. Não parece haver influência da remodelação óssea na captação, o que nos fez supor que a cintilografia com anticorpos policlonais pudesse ser mais específica que a cintilografia óssea ou com gálio-67 na investigação de osteomielite, em especial nos casos com alterações seqüelares ou outras patologias associadas.

No presente trabalho procurou-se avaliar a cintilografia com anticorpos policlonais marcados com tecnécio-99m e compará-la com a cintilografia óssea e com gálio-67 no diagnóstico de atividade infecciosa na osteomielite crônica.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Entre 1994 e 1995 foram estudados 23 segmentos ósseos em 20 pacientes de 15 a 81 anos de idade (média = 37), sendo 11 do sexo masculino e nove do sexo feminino. Os pacientes foram encaminhados pelo ambulatório do Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes apresentavam alterações osteoarticulares prévias e foram investigados quanto a presença de osteomielite crônica em atividade infecciosa.

A avaliação e o seguimento dos pacientes foram obtidos por período não inferior a seis meses. Ao lado da avaliação clínica foi feita análise de dados radiológicos e laboratoriais; incluindo leucograma, velocidade de hemossedimentação e estudos bacteriológicos. O quadro clínico-laboratorial e radiológico era conhecido pelo infectologista, que acompanhava os pacientes no ambulatório de ortopedia.

Crítérios para a determinação de infecção em atividade

Os casos foram classificados utilizando-se os seguintes critérios: história e apresentação clínica; evolução clínico-cirúrgica e resposta à antibioticoterapia (quando realizada); dados laboratoriais; achados radiológicos. As manifestações e sinais clínicos mais valorizados foram fístulas ativas; sinais flogísticos locais e manifestações infecciosas sistêmicas. A velocidade de hemossedimentação aumentada, leucocitose e culturas positivas sugeriram o diagnóstico laboratorial de infecção. Os principais achados radiológicos valorizados foram a modificação do padrão em relação aos exames anteriores e a presença de seqüestros. Com base nestes critérios os pacientes foram separados nos grupos A (sem infecção) e B (infecção comprovada ou com alta probabilidade).

Marcação dos anticorpos policlonais

Os anticorpos foram preparados no Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares (IPEN) para marcação direta, baseada na redução de pontes dissulfídicas para formação de grupos sulfidrila, com alta afinidade pelo tecnécio-^{99m}Tc. Resumidamente, a imunoglobulina humana (Sandoglobulina - Sandoz) foi incubada com 2-mercaptoetanol e purificada por gel-filtração em Sephadex. A cada 1 mg de anticorpo reduzido, adicionou-se metilenedifosfonato, cloreto estanhoso e ácido paraaminobenzóico, precedendo a marcação com tecnécio-^{99m}Tc. A eficiência de marcação observada por cromatografia em papel foi acima de 90% aos 10 minutos e estável por até 24 horas.

Cintilografia: As cintilografias foram realizadas no Centro de Medicina Nuclear da Universidade de São Paulo (LIM-43), em câmara de cintilação modelo Orbiter (Siemens Medical Systems), com registro analógico e digital das imagens. Para cada paciente os três estudos foram concluídos no máximo em três semanas.

Cintilografia óssea: As imagens foram adquiridas em pelo menos duas incidências da área suspeita, com 300 a 500 kcontagens, duas horas após a administração endovenosa de 740 a 1110 MBq de ^{99m}Tc-metilenodifosfonato (MDP), preparado no Centro de Medicina Nuclear (LIM-44).

Cintilografia com gálio-67: Imagens foram adquiridas 48 horas após a administração endovenosa de 111 MBq de gálio-67 (citrato de gálio - IPEN), na melhor incidência para identificação da área suspeita, com 300 kcontagens ou 10 minutos de duração.

Cintilografia com anticorpos policlonais: Imagens em duas incidências da área de interesse foram adquiridas 4 e 24 horas após a administração endovenosa de 555 a 740 MBq de ^{99m}Tc-anticorpos policlonais (IgG - IPEN), com 300 kcontagens (imagens de 4 horas) ou 100 kcontagens (imagens de 24 horas).

Análise das cintilografias: As imagens da cintilografia óssea, com gálio-67 e anticorpos policlonais em 4 e 24 horas, foram analisadas por dois médicos nucleares, sem outras informações do paciente, descrevendo-se a presença e grau (discreto, moderado ou acentuado) da hipercaptação do radiofármaco. A graduação foi estabelecida por critérios subjetivos, incluindo a comparação da região com as estruturas contralaterais, a radiação de fundo e as estruturas de biodistribuição normal. Os estudos cintilográficos com hipercaptação focal moderada ou acentuada do traçador foram considerados positivos. As imagens com captação normal ou aumentada em grau discreto foram consideradas negativas. A captação aumentada em grau discreto foi considerada negativa já que a observação prévia dos autores sugeria ser este padrão o mais freqüente nos pacientes sem infecção mas com antecedentes de trauma ou cirurgia. Nos casos com hipercaptação de gálio, comparou-se o grau e a extensão da alteração com a observada na cintilografia óssea.

Para análise semi-quantitativa foram definidas regiões de interesse sobre a área suspeita nas imagens da cintilografia óssea, reproduzidas de forma especular sobre as estruturas contralaterais e posteriormente copiadas para os demais estudos. Calculou-se um índice semi-quantitativo

(R), dividindo-se o valor de contagens na área suspeita sobre a contra-lateral. Níveis de corte que permitissem a melhor separação dos pacientes com e sem infecção foram definidos para cada método cintilográfico.

Com base na análise visual e semi-quantitativa foram calculadas a sensibilidade, a especificidade, valores de predição e acurácia de cada método. Os métodos cintilográficos foram comparados entre si em tabelas 2 x 2 e a distribuição dos resultados discordantes foi avaliada empregando-se o cálculo por distribuição binomial.

RESULTADOS

Foram estudados 23 segmentos ósseos em 20 pacientes. Excluíram-se da análise quatro segmentos considerados inconclusivos quanto a presença de infecção, prosseguindo-se o estudo com 19 segmentos em 18 pacientes. Em 11 pacientes os segmentos analisados foram negativos para infecção (grupo A). Quatro destes pacientes não tinham suspeita atual ou prévia de osteomielite, apresentando ferimento por arma de fogo em um e antecedente de cirurgia ósteo-articular não complicada em três casos. Os sete restantes apresentavam antecedentes infecciosos sem suspeita de atividade na época ou seis meses prévios ao estudo. Na época do exame não havia seqüestros ou piora do padrão radiológico, alterações da velocidade de hemossedimentação ou leucograma sugestivos de infecção. Os pacientes foram acompanhados sem tratamento clínico ou cirúrgico e mantiveram-se sem manifestações de infecção por no mínimo seis meses após o estudo.

Oito segmentos em sete pacientes apresentavam osteomielite em atividade (grupo B). Quatro pacientes apresentavam fratura exposta entre 2 e 7 anos, concomitante à infecção femoral em um paciente (osteossíntese de fratura femoral com evolução para pseudoartrose há 7 anos). Em três destes quatro pacientes foi isolado *Staphylococcus aureus* na cultura de secreção de fístula, associado a *Flavimonas oryzihabitans* em um caso. A quinta paciente apresentava osteomielite hematogênica em tibia há seis semanas, isolando-se *Serratia marcencis* na cultura por punção óssea; o sexto paciente apresentava osteomielite crônica de cabeça femoral há 34 anos com secreção purulenta (cultura positiva para *Streptococcus viridans*) e o sétimo apresentava piorrite de quadril há sete meses. Todos os pacientes com infecção apresentavam sinais flogísticos acentuados há mais de um mês e a velocidade de hemossedimentação média era de 28 mm (normal em um paciente e alterada

nos demais). O leucograma foi normal em quatro pacientes e apresentou discreta leucocitose sem desvio em três pacientes. Após a cintilografia, os pacientes receberam antibioticoterapia e três foram submetidos à limpeza cirúrgica, todos cursando com melhora do quadro clínico.

Análise visual: A cintilografia óssea foi positiva em sete dos 11 segmentos sem infecção (grupo A) e em sete dos oito com infecção (grupo B). A sensibilidade e especificidade foram de 88% e 36%, valores preditivos positivo e negativo de 50% e 80% e acurácia de 58%. Se a hiper captação discreta do traçador fosse considerada indicativa de infecção, a sensibilidade e especificidade seriam de 88% e 0%. Imagens de fluxo e equilíbrio foram obtidas em 9 pacientes do grupo A e sete pacientes do grupo B, com discreta hiperemia nos nove e aumento de fluxo em dois pacientes do grupo A e hiperfluxo e hiperemia em grau variável nos sete pacientes do grupo B.

A cintilografia com gálio-67 foi positiva em três segmentos sem infecção e seis com infecção, com 75% de sensibilidade, 73% de especificidade, 67% de valor preditivo positivo, 80% de valor preditivo negativo e 74% de acurácia. Valorizando-se a hiper captação discreta, a sensibilidade e especificidade seriam de 88% e 9%. Em apenas um paciente o grau de captação de gálio-67 foi maior que o de Tc-99m-MDP (sens. 12%, esp. 100%).

A cintilografia com anticorpos policlonais foi positiva em dois casos do grupo A e sete do grupo B. A sensibilidade e especificidade foram de 88% e 82%, valor preditivo positivo e negativo de 78% e 90%, acurácia de 84%. Considerando-se os casos de hiper captação discreta como positivos, a sensibilidade e especificidade seriam de 88% e 36%.

Os resultados dos métodos cintilográficos foram comparados dois a dois, e a análise por distribuição binomial não demonstrou discordância significativa entre os resultados ($p > 0,05$).

Análise semi-quantitativa

A relação de contagens da área suspeita sobre a área contra-lateral (R) foi calculada em 10 pacientes do grupo A e sete pacientes do grupo B, de forma separada na cintilografia óssea, com gálio-67 e com anticorpos marcados. Os valores médios de R nos grupos A e B foram: cintilografia óssea=2,26 e 3,31; cintilografia com gálio=1,26 e 1,31; cintilografia com anticorpos policlonais em 4 horas =1,24 e 1,57 e 24 horas=1,25 e 1,46. Os níveis de corte escolhidos foram: 1,94 para cintilografia óssea, 1,17 para a cintilografia com gálio-67, 1,34 para a cintilografia com anticorpos em 4 horas e 1,28 em 24 horas; resultando em sensibilidade de

Tabela 1 – Resultados da cintilografia nos pacientes com (grupo A) e sem infecção (grupo B):

Grupo A	Cintilografia			Grupo B	Cintilografia		
	óssea	gálio	IgG		óssea	gálio	IgG
AC	++	++	++	AS'	++	++	++
EB	+	+	+	CS	+++	++	++
EF	++	+	-	CI	++	++	++
IS	+	+	+	CI'	++	++	++
IS'	+++	++	++	GS	++	++	++
KJ	+++	+	+	MP	-	+	++
MS	+++	+	+	MM	+++	++	++
RO	++	++	+	AL	++	-	-
RB	++	+	-				
ZS	+	+	-				
AS	+	-	-				

Nota: - = normal, +, ++ e +++ = hipercaptação discreta, moderada e acentuada.

86% para os anticorpos policlonais em 4 horas e 71% para os demais métodos. A especificidade foi de 70% para a cintilografia óssea, 50% para o gálio-67, 80% para os anticorpos policlonais em 4 horas e 70% em 24 horas. A relação de contagens aumentou entre 4 e 24 horas após a administração do anticorpo policlonal em cinco casos do grupo A e dois do grupo B (sens. 29%, esp. 50%). Apenas dois pacientes com osteomielite em atividade apresentaram maior relação com gálio-67 do que na cintilografia óssea.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de osteomielite crônica em atividade ou superposta a outras patologias é difícil, assim como o próprio conceito de cura, podendo ocorrer prolongados intervalos assintomáticos. A confirmação bacteriológica da infecção é considerada ideal, porém não foi possível em parte dos pacientes estudados. Critérios clínico-radiológicos também podem ser empregados, em especial nos pacientes com baixa probabilidade de infecção, evitando procedimentos invasivos e por vezes inconclusivos, tendo em vista a dificuldade na definição do local mais adequado para investigação.

A especificidade da avaliação radiológica para osteomielite é reduzida na presença de alterações prévias do osso. Relata-se sensibilidade de 55% a 60% e especificidade próxima a 70% para osteomielite subaguda ou crônica⁸ pela radiologia convencional. Mesmo na ausência de sinais inflamatórios, os seqüestros são considerados evidência de osteomielite em atividade, já que a reagudização pode ocorrer pela proliferação de bactérias abrigadas em tecidos desvitalizados^{1,3}. Em 104 pacientes com suspeita de osteomielite superposta a trauma ou infecção prévia, a alteração radiológica

mais específica foi a presença de seqüestros, com sensibilidade de apenas 9%. A presença de erosão, edema de partes moles ou reação periosteal mostrou sensibilidade e especificidade de 51 e 80%². A tomografia computadorizada, além do diagnóstico, é indicada para avaliação da extensão e monitoração de procedimentos invasivos. Entretanto, também pode ser difícil a diferenciação entre manifestações de osteomielite crônica ou alterações seqüelares ósseas por este método³. Apesar da maior sensibilidade na detecção de seqüestros, descreve-se até 20% de resultados falso-positivos pela tomografia quando correlacionada a achados cirúrgicos^{2,3}. Apesar da alta sensibilidade e especificidade, próximas a 95% e 88%⁹, o elevado custo dificulta a aplicação rotineira da ressonância magnética. A presença de implantes metálicos causa artefatos e dificulta a interpretação da tomografia e da ressonância magnética.

A avaliação cintilográfica de osteomielite baseia-se nas alterações funcionais decorrentes da infecção e sofre menor influência das alterações anatômicas. Muitos radiofármacos são empregados no diagnóstico da osteomielite, não estando ainda definido o método de escolha para osteomielite crônica associada à alterações anatômico-radiológicas. Na osteomielite aguda com RX normal emprega-se usualmente a cintilografia óssea, sugerindo-se o uso do estudo com leucócitos marcados na osteomielite aguda com RX alterado¹⁰ e do gálio-67 na osteomielite vertebral¹¹.

A captação dos difosfonatos na cintilografia óssea se faz principalmente por adsorção à superfície de cristais no componente mineral ósseo, caracterizando-se a osteomielite por aumento de remodelação, e conseqüente hipercaptação do radiofármaco. Na presença de alterações radiológicas, a cintilografia óssea é indicada pelo seu alto valor preditivo negativo, tendo pouco valor quando positiva. Em 983 pacientes apresentou sensibilidade de 88% e especificidade de 92% para osteomielite aguda, porém em 800 pacientes com outras patologias associadas, a especificidade caiu para 34% (sens. 93%)¹². Em 547 pacientes com suspeita de reativação de osteomielite crônica a cintilografia óssea teve sensibilidade de 100% e especificidade de 0%¹².

O gálio-67 liga-se à transferrina após sua administração endovenosa. Múltiplos fatores parecem estar envolvidos, porém a captação inflamatória se faz predominantemente por exsudação do complexo gálio-67-transferrina na área com aumento de fluxo e permeabilidade vascular, podendo ocorrer posterior fixação a leucócitos ou proteínas do infiltrado inflamatório e mesmo a componentes bacterianos.

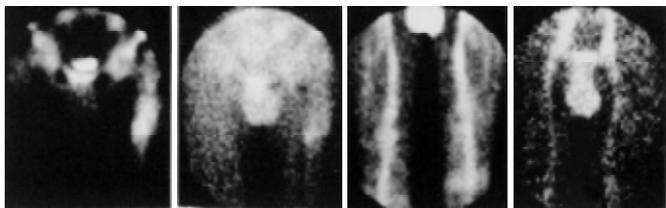


Fig. 1 - Osteomielite crônica sequelar. Paciente com deformidade e esclerose de fêmur esquerdo. Cintilografia óssea e com gálio-67 falso-positivas (A e B). Cintilografia com anticorpos policlonais negativa (hipercaptação discreta) em 4 e 24 h (C e D).

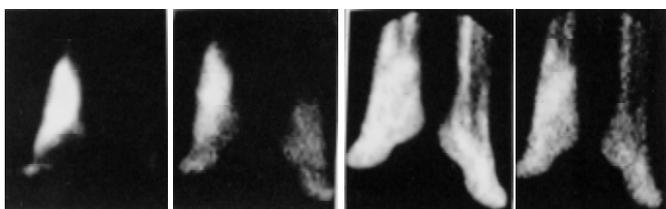


Fig. 2 - Osteomielite crônica em atividade. Paciente com fratura e osteossíntese de tibia/tálus D. Os três estudos foram positivos: cintilografia óssea (A), com gálio-67 (B) e com anticorpos policlonais com 4 e 24 h (C e D).

Parte da captação do gálio-67 é proporcional ao aumento da remodelação óssea, talvez por troca iônica na fase mineral óssea. A sensibilidade e especificidade do gálio-67 para osteomielite foram de 81% e 69% em 529 pacientes, com menor especificidade (0 a 25%) na avaliação de osteomielite associada a outras patologias^{9,13}. Na osteomielite crônica em atividade, estes valores foram de 75% e 82% (227 pacientes)¹². A maior captação de gálio-67 em comparação a dos compostos difosfonatos indica predomínio da captação inflamatória sobre a remodelação. Tal fato constitui um achado muito específico de osteomielite, porém é observado em apenas 24% a 28% dos casos^{2,13}. Em nosso estudo apenas 12% dos segmentos com infecção apresentaram captação do gálio-67 superior à do MDP-Tc99m. Apesar de suas limitações quanto a especificidade, resolução espacial e dose de radiação, o gálio-67 continua como a melhor opção para complementar a cintilografia óssea na investigação de osteomielite do esqueleto axial, situação em que os outros métodos são bastante limitados¹².

A cintilografia com anticorpos policlonais marcados com índio-111 foi introduzida clinicamente no final da década de 80⁵, iniciando-se em 1990 o uso de anticorpos marcados com tecnécio-99m⁶. Os anticorpos policlonais podem ser captados por mecanismos inespecíficos tais como aumento de fluxo sanguíneo, permeabilidade capilar e espaço intersticial provocados pelos mediadores inflamatórios. O extravasamento protéico isoladamente não explica a maior concentração de anticorpos que de outras proteínas de menor peso mole-

cular¹⁴, havendo talvez contribuição de características específicas da molécula do anticorpo. A ligação a receptores Fc leucocitários foi um dos primeiros mecanismos propostos, porém é atualmente pouco valorizada, devido à localização extra-celular do anticorpo marcado, a não variação na captação após deglicosilação da porção Fc e ausência de bloqueio competitivo com anticorpos não marcados¹⁵. Outros mecanismos propostos são a ligação às bactérias (proteína A), polimerização das moléculas de anticorpos, interação de cargas elétricas e a desmarcação do anticorpo com fixação do isótopo livre ou sob outras formas radioquímicas^{15,16}.

No presente trabalho, os anticorpos policlonais foram marcados com tecnécio-99m pela técnica de marcação direta com "kit" de preparo instantâneo e alta eficiência de marcação⁷. Além do baixo custo e alta disponibilidade, o tecnécio-99m tem como vantagens suas características físicas ideais para obtenção de imagens em câmaras de cintilação com baixa dose de radiação para o paciente (meia vida de 6 horas, radiação gama com 140 keV). A cintilografia com anticorpos policlonais marcados com índio-111 apresentou sensibilidade de 94% e especificidade de 89% para processos inflamatórios osteoarticulares em revisão de 393 pacientes¹². Quando empregados anticorpos marcados com tecnécio-99m, a sensibilidade varia de 71 a 95% e especificidade de 81 a 100% (média de 88% e 83% em 128 pacientes)^{6,17,18}. A sensibilidade dos anticorpos marcados com índio-111 para processos crônicos varia de 86 a 100%¹⁹, sendo relatada sensibilidade de 71% em estudo com anticorpos marcados com tecnécio-99m¹⁷. O acúmulo mais lento dos anticorpos nos processos crônicos pode ser a explicação para os melhores resultados obtidos com marcação com índio-111 do que com tecnécio-99m, pois as características de decaimento e clareamento sanguíneo do primeiro possibilita a aquisição de imagens tardias.

No presente estudo, a sensibilidade encontrada pelos três métodos foi semelhante. Apesar de não ser constatado discordância estatisticamente significativa, os resultados sugerem que a especificidade da cintilografia com anticorpos policlonais seja superior a da cintilografia com gálio-67 e ambas superiores a da cintilografia óssea. A especificidade foi calculada em população de indivíduos com patologias osteoarticulares não infecciosas, provavelmente sendo maior em população sem acometimento ósseo prévio. De forma geral, não houve ganho de sensibilidade e especificidade da análise semiquantitativa em relação à visual. A cintilografia óssea foi o único método com ganho de especificidade, podendo indicar que pacientes com diferentes graus de hipercaptação

tenham sido agrupados visualmente nas mesmas categorias. O valor médio encontrado para o índice semiquantitativo de captação de IgG neste estudo foi de 1,57 em 4 horas e 1,46 em 24 horas, similar ao descrito em estudo com 17 pacientes com osteomielite crônica¹⁷.

O único resultado falso negativo da cintilografia óssea foi encontrado na paciente com piodartrite de quadril e osteomielite femoral, e cultura de secreção positiva para *Streptococcus viridans*. Talvez uma menor captação do radiofármaco tenha ocorrido devido à acentuada lise da cabeça femoral constatada radiologicamente. Esta paciente também apresentou gálio-67 falso-negativo e cintilografia com anticorpos policlonais positiva. Outro paciente, submetido à osteossíntese de fratura exposta de tálus com cultura de secreção positiva para *Staphylococcus aureus*, apresentou cintilografia com gálio-67 e com anticorpos policlonais falso-negativos e cintilografia óssea positiva. Os resultados falso-positivos da cintilografia óssea devem estar relacionados ao aumento de remodelação óssea por causas não infecciosas, o que também pode ter contribuído para os três estudos falso-positivos com gálio-67. Os dois resultados falso-positivos na cintilografia com anticorpos policlonais e os três da cintilografia com gálio-67 podem estar relacionados a processos inflamatórios não infecciosos (decorrentes do trauma / cirurgia). A osteossíntese pode levar a inflamação asséptica pelo próprio trauma cirúrgico, irritação mecânica por mobilidade entre implantes e tecidos vizinhos ou por reação eletrolítica do metal com tecidos orgânicos²⁰. As principais causas descritas de estudos falso-positivos com anticorpos policlonais são os processos inflamatórios estéreis (fraturas, hematomas, sinovite, artrite, tumores), sendo menos frequentes os estudos falso-negativos, geralmente relacionados a processos crônicos, em baixo grau de atividade ou associada à vasculopatias.

A dose equivalente de radiação absorvida por um adulto em cintilografia com 370 MBq de anticorpos policlonais-Tc-99m é de 2,9 mSv, inferior a da cintilografia óssea (4,4 mSv) e gálio-67 (12,2 mSv)²¹. Não são descritas reações adversas à administração de anticorpos policlonais em doses diagnósticas¹⁵, e não há desenvolvimento de anticorpos anti-murínicos por ser uma proteína de origem humana. Quanto a disponibilidade, o gálio-67 é produzido por ciclotron, sendo distribuído semanalmente, com meia-vida de 78 horas, enquanto o metilendifosfonato e os anticorpos policlonais podem ser liofilizados e armazenados, sendo marcados com tecnécio-99m no momento de sua utili-

zação. Considerando-se o material e tempo de utilização da câmara, a cintilografia com anticorpos policlonais deve ter um custo intermediário entre a cintilografia óssea e com gálio-67.

CONCLUSÕES

Apesar da sensibilidade semelhante, as cintilografias com anticorpos policlonais e gálio-67 tiveram maior especificidade do que a cintilografia óssea. A maior disponibilidade, menor custo e menor dose de radiação com o uso dos anticorpos policlonais marcados sugere a indicação dos mesmos como complementação à cintilografia óssea no diagnóstico da atividade infecciosa em osteomielite crônica ou associada a outras alterações ósseas.

SUMMARY

Scintigraphic evaluation of chronic osteomyelitis with technetium-99m labeled polyclonal immunoglobulin

BACKGROUND. Active chronic osteomyelitis or complicating osteomyelitis are difficult to be diagnosed by radiological imaging modalities, such as plain radiograph and CT. They frequently cause increased bone remodeling, leading to nonspecific uptake of Tc-99m-bone scan agents and gallium-67. New radiopharmaceuticals with greater infection avidity are being developed, including the nonspecific polyclonal immunoglobulin (IgG) labeled with technetium-99m. Tc-99m-IgG may be available as a ready to use kit, with no reported side effects, low patient absorbed radiation dose and low cost. *Material and Methods:* 23 bone segments with suspected active chronic osteomyelitis or violated bone osteomyelitis were studied by Tc-99m-IgG scintigraphy. All patients underwent standard three-phase bone scintigraphy using methylene diphosphonate (Tc-99m-MDP), gallium-67 scintigraphy and plain radiographs, compared with clinical evaluation and laboratory tests values. *Results:* Infection was found in 8 sites. Sensitivity and specificity for Tc-99m-MDP, gallium-67 and Tc-99m-IgG scintigraphy were, respectively, 88 and 36%, 75 and 73%, 88 and 82%. *Conclusion:* Tc-99m-IgG may be useful in the scintigraphic evaluation of osteomyelitis. [Rev. Ass Med Bras 2000; 46(2): 106-12]

KEY WORDS: Scintigraphy. Osteomyelitis. Antibody.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resnick D, Niwayama G. Osteomyelitis, septic arthritis, and

- soft tissue infection: mechanisms and situations. *In: Resnock D, Niwayama G eds. Diagnosis of bone and joint disorders*, 3 ed. Philadelphia, Saunders, 1995; 2325-418.
2. Tumeh, A P, *et al.* Disease activity in osteomyelitis: role of scintigraphy. *Radiology* 1987; 165: 781-4.
 3. Tumeh SS *et al.* Chronic osteomyelitis: the relative roles of scintigrams, plain radiographs and transmission computed tomography. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 710-5.
 4. Rubin RH, Young LS, Hansen P *et al.* Specific and nonspecific imaging of localized Fisher immunotype 1 *Pseudomonas aeruginosa* infection with radiolabeled monoclonal antibody. *J Nucl Med* 1988; 29: 651-6.
 5. Fischman AJ, Rubin RH, Khaw BA *et al.* Detection of acute inflammation with ¹¹¹In-labeled nonspecific polyclonal IgG. *Semin Nucl Med* 1988; 18: 335-44.
 6. Buscombe JR, Lui D, Ensing G, Jong R, Ell PJ. ^{99m}Tc-human immunoglobulin (HIG) - first results of a new agent for the localization of infection and inflammation. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 649-55.
 7. Mather S, Ellison D. Reduction-mediated technetium-99m labeling of monoclonal antibodies. *J Nucl Med* 1990; 31: 692-7.
 8. Al-Sheikh W, Sfakianakis GN, Mnaymneh W *et al.* Subacute and chronic bone infections: diagnosis using In-111, Ga-67 and Tc-99m MDP bone scintigraphy and radiography. *Radiology* 1985; 155: 501-6.
 9. Schauwecker DS. The scintigraphic diagnosis of osteomyelitis. *A J R* 1992; 158: 9-18.
 10. Datz FL. Indium111-labeled leukocytes for the detection of infection: current status. *Semin Nucl Med* 1994; 24:92-109.
 11. Palestro CJ. The current status of gallium imaging in infection. *Semin Nucl Med* 1994; 24:128-41.
 12. Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM, Clark JD, Maxon HR. Multimodality imaging of osteomyelitis. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:1043-63.
 13. Schauwecker DS, Park HM, Mock BH *et al.* Evaluation of complicating osteomyelitis with Tc99m MDP, In111 granulocytes, and Ga67 citrate. *J Nucl Med* 1984; 25: 849-53.
 14. Ercan M, Ünlünen E. Accumulation of some small molecular weight complexes of ^{99m}Tc in experimental abscesses. *Nucl Med Biol* 1994; 21: 143-9.
 15. Rubin RH, Fischman AJ. The use of radiolabeled nonspecific immunoglobulin in the detection of focal inflammation. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 169-79.
 16. Claessens RAMJ, Koenders EB, Oyen WJG, Abrams MJ, Solomon HF, Corstens FHM. Release of technetium from Tc-99m-IgG in infectious foci. *J Nucl Med* 1994; 35: 45.
 17. Sciuk J, Brandau W, Vollet B *et al.* Comparison of technetium-99m polyclonal human immunoglobulin and technetium-99m monoclonal antibodies for imaging chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 401-7.
 18. Hotze AL, Briele B, Rieker O, Overbeck B, Biersack HJ. Detection of bone and joint inflammation with Tc-99m human unspecific immunoglobulin (HIG). *J Nucl Med* 1992; 33: 839-40.
 19. Oyen WJG, van Horn JR, Claessens RAMJ, Slooff TJJH, van der Meer JWM, Corstens FHM. Diagnosis of bone, joint and joint prosthesis infections with In-111-labeled nonspecific human immunoglobulin G scintigraphy. *Radiology* 1992; 182: 195-9.
 20. Pavón SJ. *Implantes metálicos en ortopedia y traumatología*. 1 ed. Buenos Aires, *Ed Médica Panamericana*, 1975.
 21. Saptogino A, Becker W, Wolf F. Biokinetics and estimation of dose from ^{99m}Tc-labelled polyclonal human immunoglobulin (HIG). *J Nucl. Med* 1991; 30: 18-23.