

## GÁLIO<sup>67</sup> NA FEBRE REUMÁTICA: EXPERIÊNCIA PRELIMINAR

JOSÉ ULISSES M CALEGARO, ANTÔNIO CARLOS MACEDO DE CARVALHO,  
EMY REZENDE E SILVA CAMPOS, MARNE MEDEIROS, ÊNIO DE FREITAS GOMES  
Brasília, DF

**Objetivo** - Estudo da validade de imagens com Ga<sup>67</sup> no diagnóstico da cardite ativa da febre reumática (FR) e na resposta terapêutica.

**Casuística e Métodos** - Trinta pacientes hospitalizados com diagnóstico de FR, 15 masculinos, com idades entre 7 e 39 (média 16) anos. Vinte e oito apresentaram cardite (20 com cardite ativa e 8 com inativa), 1 FR sem cardite e 1 coréia de Sydenham. Sete dos com cardite apresentaram primeiro episódio da doença, os demais forma crônica recorrente (13) e cardite inativa (oito). Constituíram-se grupo A, com 20 pacientes que receberam tratamento clínico e grupo B, com 11 pacientes (um procedente do grupo A), submetidos a tratamento cirúrgico, incluindo biópsia. Em 12 pacientes do grupo A foi possível o acompanhamento da terapêutica por imagens com Ga<sup>67</sup>. Procedeu-se a estudo semi-quantitativo das cintilografias com áreas de interesse de 10 x 20 pixels no precórdio e metade superior do pulmão direito com 22 pacientes normais e 33 com imagens positivas deste estudo.

**Resultados** - No grupo A houve boa correlação entre as imagens com Ga<sup>67</sup> e os dados clínicos, eletro e ecocardiográficos, embora seis casos com imagens positivas tivessem provas reumáticas negativas; um paciente com Ga<sup>67</sup> negativo teve evidência clínica e eletrocardiográfica de cardite ativa, sendo considerado falso-negativo. Neste grupo a sensibilidade resultou em 0,94 e a especificidade 1,0. No grupo B, a correlação clínica-cintilográfica-histológica foi concordante em 10 casos e discordante em um, mostrando sensibilidade 0,5 e especificidade 1,0. A análise semi-quantitativa das contagens de precórdio/pulmão direito dos normais resultou em  $114,5 \pm 17,5\%$  (2 d.p.) e pacientes com cardite em  $158 \pm 30\%$  (2 d.p.) e teve utilidade no acompanhamento da terapêutica dos 12 pacientes do

## **67 GALLIUM IMAGING IN RHEUMATIC FEVER: PRELIMINARY REPORT**

**Purpose** To validate the importance of <sup>67</sup>Ga imaging to diagnose activity in rheumatic fever carditis and in the follow-up of treated patients with the disease.

**Patients and Methods** Thirty patients with rheumatic fever were studied. Fifteen males and 15 females aged 7 to 39 years old (median 16 years), were submitted to <sup>67</sup>Ga imaging. The patients were divided into two groups. GA 20 patients who received only clinical treatment and GB 11 patients (one from group A) submitted to surgical biopsy. In 12 patients from GA, sequential <sup>67</sup>Ga imaging were also realized for the therapeutic follow-up. Fifty-five <sup>67</sup>Ga images were reviewed subjectively by experienced observers and a semi-quantitative analysis processed in a dedicated computer was performed with ROI s of 10 x 20 pixels over the projection of the heart and right lung in 22 negative and 33 positive studies.

**Results** Group A In 19 patients (95%) the <sup>67</sup>Ga uptake matched with the clinical evidence, EGC and echocardiogram results. In one patient (5,0%) the <sup>67</sup>Ga study was negative, but there were clinical and EKG evidence of activity of the disease; from these data this case was then considered as false negative. Group B In 11 patients submitted to surgical biopsy, the clinical-scintigraphic-histologic correlation matched in 10 cases and mismatched in one. The semi-quantitative analysis of the <sup>67</sup>Ga uptake with ROI s over the topography of the heart and right lung showed an percentage index heart x right lung of  $114,5 \pm 17,5\%$  (2s.d.) in normals and  $158 \pm 30\%$  (2 s.d.) in patients with active carditis: these data had value in the therapeutic follow-up of 12 patients from GA, where occurred good correlation, in every case, of the <sup>67</sup>Ga uptake index and clinical evolution and EKG findings.

grupo A, onde novamente a concordância entre evolução clínica, imagens com  $Ga^{67}$  e dados eletrocardiográficos foram encontradas.

**Conclusão** - Os estudos com  $Ga^{67}$  mostraram-se úteis para caracterizar a atividade da cardite reumática, para avaliar os resultados do tratamento clínico e definir sua inatividade nos casos cirúrgicos.

Palavras-chave -  $Gálio^{67}$ , Febre reumática, Cardite ativa

**Conclusion** The  $^{67}Ga$  imaging is a non invasive diagnostic method with a good sensitivity to the diagnosis of activity in rheumatic carditis, to evaluate the therapeutic results and to define inactivity for surgical cases.

Key words  $^{67}Gallium$ , Rheumatic fever, Active carditis.

---

Arq Bras Cardiol 56/6: 487-492 Junho 199>

---

A febre reumática (FR) tem diminuído dramaticamente em países desenvolvidos como Estados Unidos da América, Canadá e Inglaterra<sup>1</sup>. Entretanto, nos países em desenvolvimento sua prevalência chega a ser assustadora<sup>24</sup>. Embora se admita que a auto-imunidade seja o fator de maior relevância na sua patogenia, parece que nele há influência definida da alimentação e do nível sócio-econômico o que, segundo Couto e col<sup>5</sup>, justificaria as constatações referidas acima. Sabe-se que a seqüela de maior importância, e que limita seu prognóstico, é o envolvimento cardíaco e, neste, o de seus componentes valvulares.

Os critérios de Jones (revisados), de natureza clínica e laboratorial (provas reumáticas e dados eletrocardiográficos) são muito bem definidos e de aceitação universal no diagnóstico da FR<sup>6</sup>; nos anos recentes, a ecocardiografia tem prestado auxílio relevante na constatação de achados morfológicos. Mas a existência ou não de atividade inflamatória cardíaca impõe, ainda, dilemas diagnósticos. O  $Ga^{67}$  é um traçador radioativo que se acumula em lesões inflamatórias de modo geral<sup>7</sup>, sendo preconizada sua utilização nas doenças inflamatórias cardíacas<sup>9</sup> e miocardiopatia dilatada<sup>10,11</sup>, no Brasil e no exterior, razão pela qual decidimos avaliar seu desempenho no estudo da FR.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados retrospectivamente 30 pacientes, sendo 15 do sexo masculino, com idade de 7 a 39 (média 16) anos, com diagnóstico clínico-laboratorial de FR; 28 correspondiam à cardite (20 na forma ativa e 8 na forma inativa), 1 caso de coréia de Sydenham e 1 de febre reumática sem cardite. Foram divididos em 2 grupos.

No primeiro (A), constituído de 20 pacientes (18 com cardite ativa; 7 no primeiro episódio de doença e 11 com recorrência de atividade da FR; 1 coréia e 1 FR sem cardite), procedeu-se a correlação clínica-cintilográfica. O segundo (B), constituído de 11 pacientes—um dos quais procedente do grupo anterior—(9 com cardite inativa e 2 com cardite crônica ativa), foi tratado cirurgicamente; nele efetuou-se correlação clínica-cintilográfica-histopatológica.

A idade média dos 7 pacientes no primeiro episódio de FR foi de 11,5 anos e o tempo médio entre o aparecimento dos sintomas e a avaliação clínico-laboratorial foi de 53 dias. Neles procurou-se, sistematicamente, afastar o diagnóstico de endocardite infecciosa. Nos 11 pacientes com cardiopatia reumática crônica, a idade média foi de 15 anos e o tempo médio decorrido entre a reativação da doença e a avaliação clínico-laboratorial foi de 24 dias. Estas informações correspondem aos pacientes do grupo A, em 12 dos quais foi possível o acompanhamento terapêutico.

Todos os pacientes foram avaliados em regime de internamento hospitalar no Hospital de Base da Fundação Hospitalar do Distrito Federal que constitui unidade de referência de um complexo de 10 unidades hospitalares: isto permitiu extensa avaliação clínica, laboratorial, radiológica, eletro e ecocardiográfica. O quadro clínico foi estabelecido segundo os critérios revisados de Jones<sup>6</sup> que definem as manifestações em principais e secundárias. Nas provas laboratoriais reumáticas foi dada maior relevância para a velocidade de hemossedimentação e dosagem de mucoproteínas, embora tenham sido realizados o hemograma, antiestreptolisina O, proteína C reativa e outros. O estudo radiológico realizado foi o de tórax, nas duas incidências habituais.

O eletrocardiograma clássico foi considerado positivo, nestes dois grupos, nos achados mais específicos: o alargamento do intervalo PR e o bloqueio átrioventricular transitório. O ecocardiograma, bidimensional (módulo M, escala cinza), permitiu a caracterização de lesões oro-valvulares mas sem afirmar ou não a atividade da doença; teve valor adicional neste estudo. O diagnóstico histológico foi realizado nas lesões oro-valvulares extirpadas cirurgicamente para implante de próteses biológicas, bem como em fragmentos de auricleta freqüentemente.

A corticoterapia, efetuada sistematicamente, o foi com prednisona na dose de 1 mg/kg peso (máximo de 60 mg) durante 2 semanas diminuindo progressivamente em 20% nas semanas subseqüentes, tomando o tempo médio de 9 semanas. Casos em que não houve resposta apreciável, foram submetidos a pulsoterapia, com hidrocortisona, 20 mg/kg peso (máximo 1 g durante 3 dias na 1ª semana, 2 dias na 2ª e 3ª semanas e 1 dia na 4ª semana. Nestes casos considerou-se a melhoria eletrocardiográfica, taquicardia em especial, e não somente seus indicadores mais específicos antes mencionados.

O exame com Ga<sup>67</sup> efetuou-se 48 h após injeção EV de 1,5 mCi (55,5 MBq) do material, na forma de citrato de gálio, na incidência anterior ao tórax, com a obtenção de imagens após acúmulo de 300.000 contagens em gama-câmara com amplo campo de visão. Este equipamento, acoplado a sistema de computação, permitiu o estudo semi quantitativo em áreas de interesse de 10 x 20 pixels no precórdio e metade superior do pulmão direito em 22 pacientes normais, que foram comparados com 33 estudos em pacientes com cardite ativa desta investigação. Os estudos com Ga<sup>67</sup> foram efetuados na fase diagnóstica da doença e seqüencialmente nos casos submetidos a tratamento que tivemos oportunidade de acompanhar (12 casos).

## RESULTADOS

Vinte e seis tiveram o diagnóstico definitivo de cardite reumática, 1 de coréia de Sydenham e 1 de febre reumática sem cardite.

No grupo A houve concordância quase total entre o diagnóstico clínico e as imagens com Ga<sup>67</sup>. Dos 18 casos com cardite em atividade (7 no primeiro surto e 11 cardite crônica com recorrência de atividade da doença), 17 foram positivos ao estudo com Ga<sup>67</sup>, com um falso negativo (que apresentou provas reumáticas positivas e bloqueio átrioventricular transitório). Os achados eletrocardiográficos considera-

dos positivos ocorreram em 6 casos e as provas reumáticas estavam aumentadas em 12. Maiores detalhes constam da tabela I. Estes resultados, para as imagens com <sup>67</sup>Ga, proporcionaram sensibilidade de 94,4% e especificidade de 100%.

O grupo B, tratado cirurgicamente, permitiu o estudo histológico, cujos dados estão alinhados na tabela II. Os 9 casos de cardite crônica inativa foram negativos ao exame com Ga<sup>67</sup>; e dos dois que mostraram atividade, um foi positivo e outro negativo ao Ga<sup>67</sup>, resultando em um falso negativo. As provas reumáticas resultaram em um falso positivo e 1 falso negativo; a ecocardiografia continuou evidenciando a presença de lesão oro-valvular, sem discriminar atividade ou não de doença, mas permitindo caracterizar sua degradação funcional ao longo do tempo.

No acompanhamento do tratamento em 12 pacientes (tabela III) também pode ser apreciada a concordância global entre o quadro clínico, imagens com Ga<sup>67</sup> e, adicionalmente, com os dados eletrocardiográficos; as provas reumáticas comportaram-se como indicadores freqüentemente duvidosos. O processo semiquantitativo de análise das cintilografias serviu como elemento discriminatório para avaliar a graduação de comprometimento da doença.

Casos	Correlação clínico—cintilográfica				
	Quadro clínico (+)	Provas reumáticas (+)	ECO (+)	ECG (+)	<sup>67</sup> Ga (+)
7 em primeiro surto	7	6	7	1	7
11 de tipo crônico	11	6	11	5	10
1 sem cardite	1	1	—	—	—
1 de Coréia de Sydenham	1	—	—	—	—
Total	20	13	18	6	17

Casos	Correlação clínico—cintilográfica—histológica				
	Quadro clínico (+)	Provas reumáticas (+)	ECO (+)	<sup>67</sup> GA (+)	histologia (+)
9 com cardite crônica inativa	9	1	9	—	—
2 com cardite crônica ativa	1	1	2	1	2
Total	11	10	11	1	2

TABELA III Acompanhamento da terapêutica.

Caso	Quadro clínico e evolução	Data	Provas reumáticas	ECG	<sup>67</sup> Ga	Tratamento
1	recorrente; melhora	09.06.88	+	+	175%	corticóide pulsoterapia
		25.09.88	+	+	150%	
2	recorrente; melhora	07.11.88	-	+	171%	corticóide pulsoterapia
		15.12.88	-	melhora	145%	
3	recorrente; controle	26.11.88	-	+	158%	corticóide pulsoterapia
		15.12.88	-	-	130%	
4	1º surto controle	28.11.88	+	+	165%	corticóide
		28.02.89	-	-	118%	
5	1º surto controle	07.11.88	+	+	182%	corticóide pulsoterapia
		03.03.89	-	-	128%	
6	recorrente; controle	16.05.89	+	+	155%	corticóide
		24.07.89	+	-	134%	
7	recorrente; controle	03.07.89	+	+	166%	corticóide
		06.10.89	-	-	118%	
8	recorrente; melhora	03.07.89	+	+	168%	corticóide
		06.10.89	-	melhora	148%	
9	1º surto; melhora	04.09.89	+	+	168%	corticóide pulsoterapia
		14.11.89	-	melhora	152%	
10	recorrente melhora	02.05.89	+	+	172%	corticóide
		30.05.89	+	melhora	164%	
11	recorrente; controle	25.10.88	-	+	163%	corticóide
		18.11.88	-	-	120%	
12	recorrente controle	25.09.89	+	+	156%	corticóide
		10.10.89	+	-	125%	

A relação entre contagens no precórdio e pulmão direito resultou no valor médio de  $114,7 \pm 17,5\%$  (2 desvios padrões), ocupando a variância de 97 a 132% nos indivíduos normais; naqueles com cardite, em especial os submetidos ao acompanhamento terapêutico, obteve-se  $158 \pm 30\%$  (2 d.p.), com variância de 128 a 188%. A positividade ou negatividade das imagens não oferecem maior dificuldade em casos definidos como pode se verificar nas figuras 1 e 2; nos casos limítrofes, estes índices constituem elemento adicional de interpretação, em especial no acompanhamento terapêutico (fig. 3).

### DISCUSSÃO

Embora o "American College of Cardiology" preconizasse a utilidade do  $Ga^{67}$  nas doenças inflamatórias cardíacas<sup>8</sup>, e já haja trabalhos neste sentido<sup>9,12</sup>, não há referências formais de sua aplicação na FR. Sabe-se que este traçador acumula-se em lesões inflamatórias ou infecciosas, de modo geral não exibindo especificidade para as lesões cardíacas desta natureza; entretanto, uma vez que se estabeleça o

diagnóstico de cardite reumática, além da sensibilidade também disporemos de especificidade relativa.

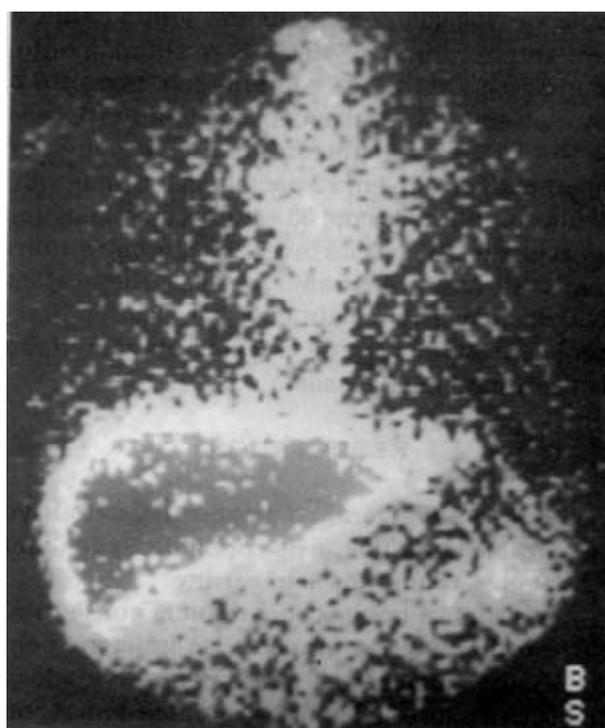


Fig. 1—Concentração normal do  $^{67}Ga$  no precórdio.

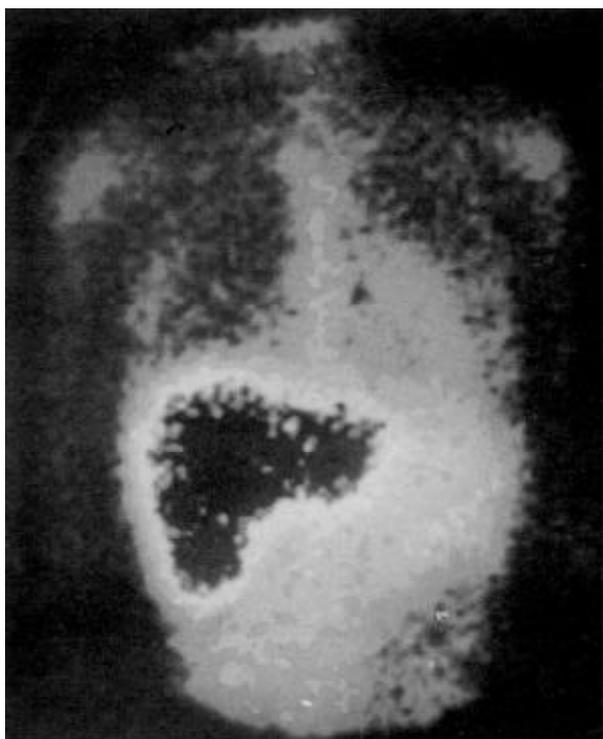


Fig. 2—Exame positivo: excesso de acúmulo do  $^{67}\text{Ga}$  no precórdio. Observar concentração nas mamas.

Houve concordância quase global das imagens com  $\text{Ga}^{67}$  (17 casos positivos) em 18 casos com diagnóstico firmado de cardite reumática ativa. Dentre os 11 casos da forma crônica recorrente, em 10 o  $\text{Ga}^{67}$  mostrou cardite ativa, resultando um falso negativo. Os critérios eletrocardiográficos foram somente os específicos, como apontado anteriormente; resultaram positivos em 6 casos, inclusive naquele em que o  $\text{Ga}^{67}$  foi negativo. As provas reumáticas tiveram comportamento freqüentemente duvidoso (12 casos positivos em 18 cardites), o que limita sua utilidade efetiva como elementos de variável sensibilidade<sup>4</sup>. Nos 2 casos sem cardite, as imagens com  $\text{Ga}^{67}$ , ECG e ecocardiograma foram concordantes. Os achados deste grupo A proporcionaram sensibilidade de 94,4% e especificidade de 100%.

O estudo histológico constitui elemento padrão para diagnóstico definitivo. No grupo B (11 pacientes), com biópsia no ato cirúrgico, em 9 casos negativos houve plena concordância entre histologia e o estudo com  $\text{Ga}^{67}$ ; nos dois casos positivos à biópsia, o  $\text{Ga}^{67}$  resultou falso negativo em um. Soares e col<sup>13</sup> realizaram biópsia endomiocárdica em 17 pacientes na fase ativa da doença, com captação positiva; não obtiveram falso-negativos mas 5 falso-positivos. A discordância entre estas duas séries talvez deva-se ao tipo de amostragem clínica utilizada; outro fator

que pode estar envolvido diz respeito aos fragmentos dos tecidos obtidos pelo cardiomiótomo o qual, nem sempre colhendo amostras de áreas comprometidas, resultaria em elevado índice de falsos-positivos. No material aqui apresentado esta possibilidade está afastada porque utilizou tecido de áreas reconhecimento afetadas pela doença. Esta série cirúrgica proporcionou sensibilidade de 50% e especificidade de 100%.

Obviamente os números ora referidos não podem ser tomados como definitivos dado o limitado número de observações, mas podem ser considerados como indicadores. A sensibilidade é definida como o número de estudos positivos detectados por determinado método dentre o número real de casos positivos; neste sentido a amostragem clínica apresentada (grupo A) tem maior significância. Especificidade refere-se ao número de estudos negativos registrados por determinado método dentre o número real de casos negativos; neste sentido a amostragem histológica (grupo B) reveste-se de maior significância. Sob tais aspectos, os resultados das imagens com  $\text{Ga}^{67}$  são bastante animadores.

Nos pacientes sob acompanhamento terapêutico também houve concordância entre melhoria clínica e os estudos com  $\text{Ga}^{67}$ , bem como a regressão de sinais eletrocardiográficos segundo os critérios apontados anteriormente. As provas reumáticas, novamente mostraram comportamento variável. Aqui, particularmente, revelou-se extremamente útil o índice entre contagens no precórdio x pulmão direito porque a gradação de intensidade das imagens nem sempre permite clara interpretação (fig. 3). O pulmão direito foi escolhido como área de interesse para comparação porque corresponde a tecidos moles que pouco concentram o citrato de gálio. Este procedimento já vem sendo preconizado<sup>14</sup>, embora haja outros anteriormente adotados<sup>15</sup>.

Os estudos com  $\text{Ga}^{67}$  têm utilidade para detectar atividade de cardite reumática e permitem seu acompanhamento terapêutico, com processo de quantificação relativa. São também úteis para definir inatividade do processo.

#### AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Soares Jr. (InCor do Hospital das Clínicas—FMUSP) pela sugestões apresentadas e a Carla Virgínia Barreira de Moraes pela revisão do texto e datilografia.

#### REFERÊNCIAS

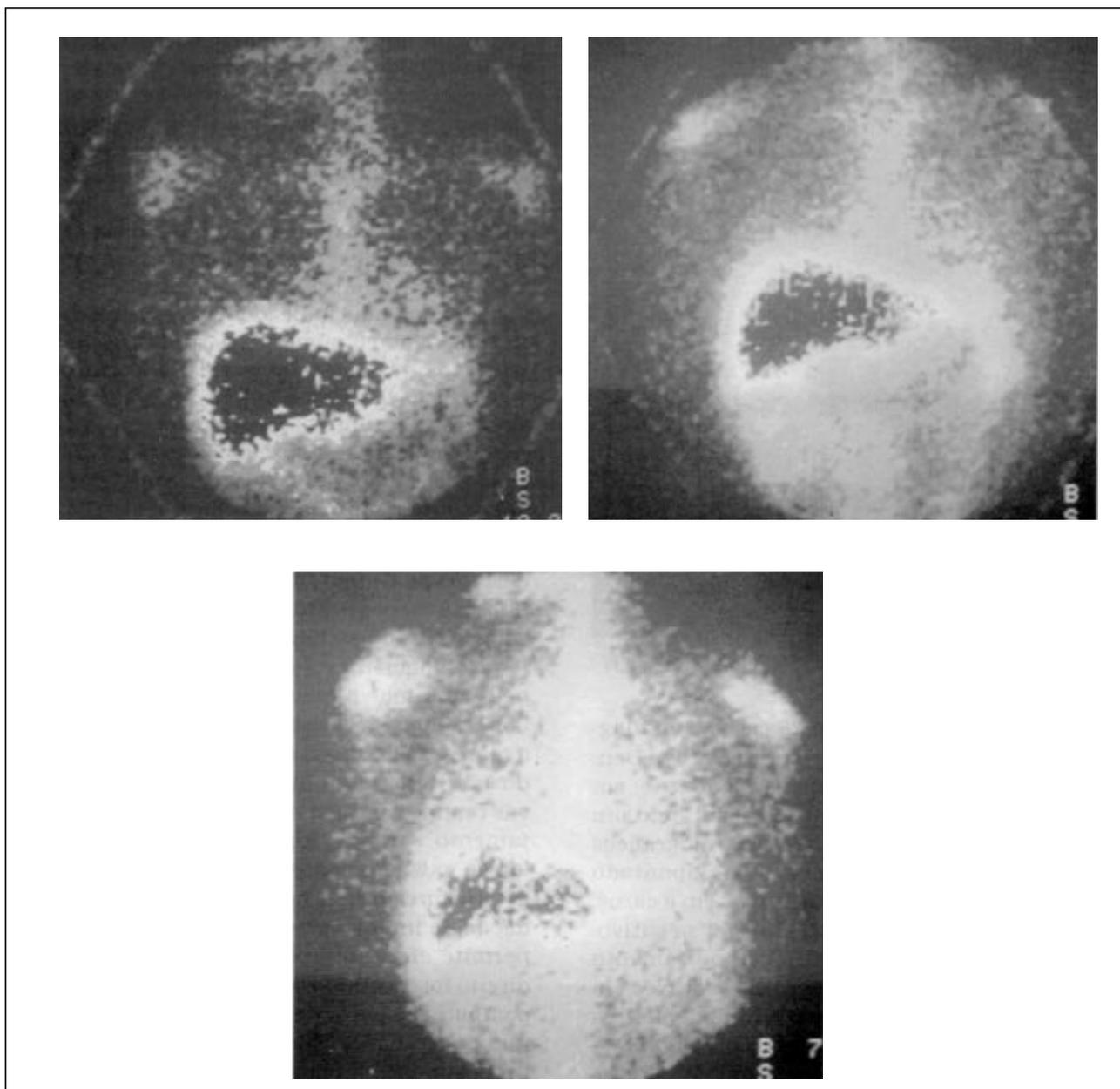


Fig. 3—A (alto): concentração de 150% de  $^{67}\text{Ga}$  antes do início de tratamento. B (centro): persiste concentração 15 dias após corticóide— índice de 147%. C (abaixo): 2 meses após, negatização do exame após pulsoterapia. Observar a gradação da imagens.

1. Bland EF—Rheumatic fever: the way it was. *Circulation*, 1987; 76: 1190-5.
2. Vaishava S, Webb JKG, Cherian J—Juvenile rheumatism in South Indian. A clinical study of 166 cases. *Indian J Child Health*, 1960; 9: 1290.
3. Pradvamatis—Epidemiology of cardiovascular disease in India I. Rheumatic heart disease. *Circulation*, 1962; 25: 703.
4. Miranda JB, Samara AM—Febre Reumática. In: Samara AM ed. *Reumatologia*. Sao Paulo; Sarvier, 1985, 337-58.
5. Couto AA, Carneiro RD, Girardi JM et al —Estado atual da patologia da doença reumática. *Arq Bras Card*, 1988; 50:75-8.
6. Denny FWT—Duckett Jones and rheumatic fever in 1986. *Circulation*, 1987; 76:963-70.
7. Tsan MF—Mechanism of Gallium 67 accumulation in inflammatory lesions. *J Nucl med*, 1985; 26: 88-92
8. Fish C, Levine HJ, Pohost GM et al— Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. *Circulation*, 1986; 74:1469-82.
9. Meneghetti JC, Camargo EE, Soares Jr J et al—Gallium 67 imaging in human heart transplantation: correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant*, 1987; 6: 171-6
10. Camargo PR, Mazzieri R, Snitcowsky R et al—Biopsia endomiocárdica e mapeamento cardíaco com Gálio 67 no diagnóstico de miocardite ativa em crianças portadoras de miocardiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol*, 1990; 54: 27-31.
11. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA et al—Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy proven myocarditis. *Circulation*, 1984; 79: 58-62.
12. Tailiefer R, Dionne D—Gallium-67 uptake by the heart. *Sem Nucl Med*. 1983; 13: 176-8.
13. Soares Jr J, Snitcowsky R, Meneghetti JC et al—Gallium-67 imaging in the diagnosis of rheumatic carditis. *Resumenes del XI Congresso de La Alasbinn*, 1989, 70.
14. Cooke SG, Davies, Goddard PR—Pulmonary uptake in 67-Gallium citrate scintigraphy: the negative heart sign. *Postgrad Med J*. 1989; 65/770:885-91.
15. Bisson G, Lamoureux G, Begin R —Quantitative Gallim-67 lung scan to assess inflammatory activity in pneumoconioses. *Sem Nucl Med*. 1987; 17: 72-80.