

# Alteração da Biodistribuição do MDP<sup>99m</sup>Tc na Cintilografia Óssea após o Uso de Pamidronato: Relato de Caso

## *MDP<sup>99m</sup>Tc Biodistribution Alteration on a Bone Scan after Pamidronate Therapy: Case Report*

## Alteración de la Biodistribución del MDP<sup>99m</sup>Tc en la Cintilografía Ósea tras el Uso de Pamidronato: Informe de un Caso

Maria Eduarda Mello<sup>1</sup>, Rodrigo de Carvalho Flamini<sup>1</sup>, Sumara Lacerda<sup>1</sup>, Marcelo Mamede<sup>1,2</sup>

### Resumo

O pamidronato dissódico, bifosfonato utilizado no tratamento de diversas condições, como hipercalcemia oncogênica, osteoporose e Doença de Paget, pode alterar a biodistribuição do MDP<sup>99m</sup>Tc na cintilografia óssea. Relata-se um caso de importante redução da fixação óssea e aumento da captação em partes moles e pulmões em paciente neoplásico com metástases ósseas e hipercalcemia oncogênica tratado recentemente com pamidronato intravenoso. O provável mecanismo responsável pela alteração descrita seria a competição do MDP pelo mesmo sítio de ligação do pamidronato nos cristais de hidroxapatita. Já o acúmulo do radiotraçador nos pulmões pode ser atribuído à provável formação de microcalcificações decorrente da hipercalcemia apresentada pelo paciente. Vale ressaltar, portanto, a importância do conhecimento dessas possíveis alterações pelos especialistas em medicina nuclear, a fim de se evitar erros diagnósticos.

**Palavras-chave:** Cintilografia; Difosfonatos; Hipercalcemia; Osteoporose; Osteíte Deformante; Fixação de Fratura

---

<sup>1</sup>M.D. Serviço de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>M.D., PhD. Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica, INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Marcelo Mamede. Seção de Medicina Nuclear/ INCA. Praça da Cruz Vermelha, 23/ 3º andar – Centro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP: 20230-130. E-mail: mamede@inca.gov.br

## INTRODUÇÃO

A cintilografia óssea (CO) com metilenodifosfonato marcado com tecnécio-99m (MDP-<sup>99m</sup>Tc) é uma ferramenta diagnóstica complementar bastante sensível e custo-efetiva, tanto na avaliação do comprometimento ósseo metastático de algumas neoplasias como de tumores ósseos primários e doenças ósseas benignas<sup>1</sup>.

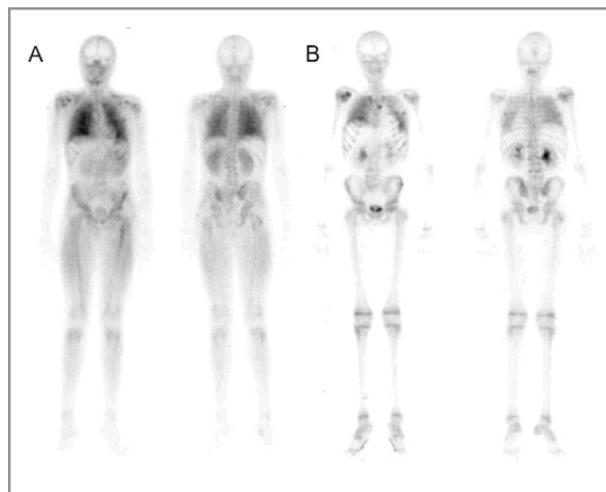
Alguns fármacos podem alterar a biodistribuição do MDP-<sup>99m</sup>Tc, produzindo imagens de difícil interpretação. Entre eles, encontram-se os bifosfonatos, utilizados no tratamento de osteoporose<sup>2</sup>, Doença de Paget<sup>3</sup>, dores ósseas e hipercalemia oncogênica<sup>4</sup>. Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato e fixam-se ao osso através da adsorção aos cristais de hidroxiapatita, particularmente nas áreas que apresentam aumento da função osteoclástica, reduzindo a reabsorção óssea<sup>3</sup>. A interferência do bifosfonato etidronato dissódico (EHDP) na biodistribuição do MDP-<sup>99m</sup>Tc na CO foi primeiramente demonstrada em ratos por Watt e Hill<sup>5</sup>. Anos após, esse achado foi descrito em pacientes tratados com EHDP oral ou venoso, comprovando o já apresentado em modelos animais e sugerindo que a administração de bifosfonatos pode prejudicar a interpretação da CO<sup>6,7</sup>. Os autores relatam um caso de alteração da biodistribuição do MDP-<sup>99m</sup>Tc após infusão venosa do bifosfonato pamidronato dissódico (Aredia®).

## RELATO DE CASO

Paciente de 13 anos, sexo masculino, com queixa de massa testicular direita, dores ósseas e paraplegia, foi internado para investigação, sendo diagnosticado rabdmiossarcoma paratesticular com metástases ósseas disseminadas na coluna toracolombar, causando compressão medular. Durante a internação, apresentou cálcio sérico de 15,5 mg/dl (normal de 8,4 a 10,2 mg/dl) e cálcio urinário de 512 mg/24h (normal de 100 a 300 mg/24h), sendo instituída terapia com pamidronato intravenoso na dose de 30 mg em infusão contínua durante 6 horas. Menos de 24 horas após, foi encaminhado para realização de CO para pesquisa de outros sítios ósseos metastáticos (Figura 1A). A CO revelou acentuada e inesperada diminuição difusa da fixação do radiotraçador no esqueleto, com importante aumento da captação em partes moles e pulmões. Não houve captação anormal na tireoide ou no estômago, reduzindo-se a possibilidade de tratar-se de baixa eficiência de marcação do kit de MDP. Além disso, as outras cintilografias realizadas com o mesmo kit apresentaram biodistribuição preservada.

Foi instituído tratamento paliativo, incluindo radioterapia da coluna vertebral, quimioterapia e administração de pamidronato a cada 24 horas, até a

normalização do cálcio sérico, ocorrida cinco dias após. Quarenta e cinco dias depois, foi realizada nova CO que mostrou aumento da fixação do MDP-<sup>99m</sup>Tc no esqueleto (Figura 1B), reforçando a hipótese de que a alteração da biodistribuição do radiofármaco no primeiro estudo deve ter ocorrido devido à infusão intravenosa recente de pamidronato. Apesar do aumento significativo da fixação óssea, persistiu o acúmulo difuso do MDP-<sup>99m</sup>Tc nos pulmões, embora menos intenso. Nessa ocasião, o paciente apresentava cálcio sérico de 8,9 mg/dl e sinais clínicos e exames complementares confirmando o diagnóstico de insuficiência renal, além de radiografia do tórax realizada no leito sem alterações pulmonares significativas (Figura 2).



**Figura 1.** Cintilografias ósseas de corpo inteiro nas projeções anterior e posterior realizadas 3 horas após a administração intravenosa de 925 MBq de MDP-<sup>99m</sup>Tc

Nota 1A: Estudo realizado menos de 24 horas após a administração intravenosa de pamidronato revela diminuição significativa da fixação do radiofármaco no esqueleto e aumento da captação em partes moles, principalmente em pulmões, além do acúmulo fisiológico no trato urinário

Nota 1B: Estudo realizado 45 dias após a suspensão do bifosfonato demonstra normalização da fixação óssea e persistência, porém em menor intensidade, da captação difusa em pulmões



**Figura 2.** Radiografia do tórax na incidência anteroposterior realizada no leito demonstra parênquima pulmonar sem evidência de lesões ativas

## DISCUSSÃO

O pamidronato é um potente inibidor da reabsorção óssea, reduzindo número e função dos osteoclastos. Devido às características descritas, é utilizado principalmente no tratamento de hipercalemia, Doença de Paget e osteoporose. É um composto bifosfonato com estrutura química similar ao MDP. Ambos possuem uma ligação de fósforo-carbono-fósforo que os tornam enzimaticamente estáveis, permitindo a interação com os cristais de hidroxiapatita. Modelos animais<sup>5</sup> e humanos<sup>6,7</sup> já demonstraram que a administração aguda do EHDP, composto pertencente à mesma classe do pamidronato, interfere com a distribuição do MDP na CO. O efeito relatado é a diminuição significativa da captação óssea em relação à encontrada em partes moles, evidenciada por uma redução importante da relação alvo/radiação de fundo, prejudicando a visualização óssea adequada. O presente relato descreve achados similares após a administração intravenosa de pamidronato e melhora do padrão cintilográfico após a suspensão da medicação, sugerindo que a utilização do bifosfonato alterou a biodistribuição do MDP, provavelmente por diminuição do metabolismo e competição pelos sítios de ligação nos ossos, saturados pelo pamidronato. O tempo ideal para realização de CO após a suspensão do bifosfonato ainda não é conhecido, embora tenha sido relatado distribuição normal do MDP 15 dias após a administração de dose única de EHDP, sugerindo que duas semanas seria tempo suficiente para realização de CO, sem que houvesse interferência do bifosfonato<sup>6</sup>. Vale salientar, ainda, a persistência do acúmulo do radiotraçador nos pulmões na segunda CO realizada. Pode-se explicar tal fenômeno pela hipercalemia, associada à insuficiência renal, que pode alterar o equilíbrio ácido-básico, tornando os sais de cálcio mais solúveis e facilitando a formação de microcalcificações pulmonares<sup>8</sup>, sendo a captação de MDP nos pulmões na CO um método mais sensível que a radiografia simples para esse diagnóstico<sup>9</sup>.

## CONCLUSÃO

O relato de caso apresentado ressalta, portanto, a importância do conhecimento da terapia empregada ao paciente antes da realização da CO, a fim de se identificar possíveis interações medicamentosas que possam causar alterações na biodistribuição do radiotraçador, evitando, consequentemente, erros diagnósticos.

**Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar**

## REFERÊNCIAS

1. Light TR. Clinical applications of musculoskeletal nuclear medicine. In: Henkin RE, Bova D, Dillehay G, editors. Nuclear Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p.1108-9.
2. Miller RG, Chretien KC, Meoni LA, Liu YP, Klag MJ, Levine MA. Comparison of intravenous pamidronate to standard therapy for osteoporosis. *J Clin Rheumatol* 2005;11:2-7.
3. Silverman SL. Paget disease of bone – therapeutic options. *J Clin Rheumatol* 2008;14:299-305.
4. Lipton A. Treatment of bone metastases and bone pain with bisphosphonates. *Support Cancer Ther* 2007;4:92-100.
5. Watt I, Hill P. Effects of acute administration of ethane hydroxydiphosphonate (EHDP) on skeletal scintigraphy with technetium-99m methylene diphosphonic acid (Tc-MDP) in the rat. *Br J Radiol* 1981;54:592-6.
6. Sandler ED, Parisi MT, Hattner RS. Duration of etidronate effect demonstrated by serial bone scintigraphy. *J Nucl Med* 1991;32:1782-4.
7. Hommeyer SH, Varney DM, Eary JF. Skeletal nonvisualization in a bone scan secondary to intravenous etidronate therapy. *J Nucl Med* 1992;33:748-50.
8. Esser JP, Oei HY, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Diffuse lung and stomach uptake of Tc-99m Oxidronate (HDP). *Clin Nucl Med* 2003;28:845-6.
9. Rosenthal DI, Chandler HL, Azizi F, Schneider PB. Uptake of bone imaging agents by diffuse pulmonary metastatic calcification. *Am J Roentgenol* 1977;129:871-4.

### **Abstract**

Disodium pamidronate therapy is often instituted for the treatment of various conditions, such as oncogenic hypercalcemia, osteoporosis and Paget's disease, and could interfere in the biodistribution of MDP-<sup>99m</sup>Tc on bone scan. The authors report a case of important decrease of bone uptake and increase of soft tissues and lungs uptake in a neoplastic patient presenting oncogenic hypercalcemia, who had just been treated with intravenous pamidronate. The more likely mechanism to be responsible for these alterations is the competition of MDP for the same binding site as the pamidronate in hydroxiapatite crystals. Increased lung uptake probably resulted from microcalcifications caused by hypercalcemia presented by the patient. Nuclear medicine physicians should, therefore, be aware of this potential pitfall in order to avoid misdiagnosis.

**Key words:** Radionuclide Imaging; Diphosphonates; Hypercalcemia; Osteoporosis; Osteitis Deformans; Fracture Fixation

### **Resumen**

El pamidronato disódico, bifosfonato utilizado en el tratamiento de varias condiciones, como la hipercalcemia oncogénica, la osteoporosis y la enfermedad de Paget, puede alterar la biodistribución del MDP-<sup>99m</sup>Tc en la cintilografía ósea. Se relata un caso de una importante reducción de fijación ósea y aumento de la captación en partes blandas y pulmones, en paciente neoplásico con metástasis óseas e hipercalcemia oncogénica tratados recientemente con pamidronato intravenoso. El probable mecanismo responsable por la alteración descrita sería la competencia del MDP para el mismo sitio de unión del pamidronato en los cristales de hidroxapatita. Entretanto, la acumulación del radiotrazador en los pulmones puede atribuirse a la probable formación de microcalcificaciones, como consecuencia de la hipercalcemia manifestada por el paciente. Por lo tanto, vale resaltar la importancia del conocimiento de esas posibles alteraciones por los especialistas en medicina nuclear, a fin de evitar errores diagnósticos.

**Palabras clave:** Cintigrafía; Difosfonatos; Hipercalcemia; Osteoporosis; Osteítis Deformante; Fijación de Fractura