

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA

## Radionúclidos en hematología pediátrica

Por la Dra.:

YOLANDA GARCIA TRIANA\*

García Triana, Y. *Radionúclidos en hematología pediátrica*. Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Se señalan los radionúclidos más empleados en hematología pediátrica y se muestran las características generales de los métodos de medicina nuclear más usados en esa especialidad. Se describen las diversas aplicaciones clínicas que tienen estos procedimientos. Se concluye que por el momento el hierro radiactivo es el elemento de más valor para el diagnóstico y el análisis funcional de los estados con eritropoyesis ineficaz. La eritrocínética esclarece la causa de anemia en los estados de hemólisis latente. La trombocinética permite una clasificación fisiopatológica de los estados trombocitopénicos y predice el riesgo de tromboembolismo en pacientes con válvula artificial en el corazón. La captación hepatoesplénica con el  $Cr^{51}$  en los estudios de sobrevivencia de plaquetas y eritrocitos, es de gran utilidad en los casos en los cuales se considere la esplenectomía.

### INTRODUCCION

La aplicación de los radionúclidos en pediatría está justificada, porque con su ayuda es posible esclarecer la patogenia de muchos procesos hematológicos.

Existen datos dosimétricos que permiten emplear con seguridad los radionúclidos en medicina.<sup>1</sup> La cantidad de radiaciones recibidas por el enfermo es muy pequeña y en muchos casos, considerablemente menor

\* Especialista de I grado en laboratorio clínico. Jefa del Departamento de Fisiología del Instituto de Hematología e Inmunología.

que las absorbidas en los exámenes radiológicos usados para estudiar los mismos problemas.<sup>2</sup>

Las técnicas de medicina nuclear en hematología pediátrica se han desarrollado en la última década con resultados favorables.<sup>2-5</sup>

En este trabajo, presentamos los radionúclidos más empleados en esa especialidad, las pruebas que se realizan con ellos y su utilidad práctica.

### *Ferrocinética*

Se utiliza para conocer el metabolismo del hierro en condiciones normales y de enfermedad. Se emplea el hierro 59 radiactivo ( $Fe^{59}$ ). Este estudio tiene un valor importante en la caracterización e investigación de los trastornos de la eritropoyesis.<sup>3</sup>

Para su interpretación consta de cuatro componentes fundamentales:

1. Aclaramiento plasmático de hierro 59 ( $T_{1/2} Fe^{59}$ ).
2. Recambio plasmático de  $Fe^{59}$ .
3. Porcentaje de incorporación de  $Fe^{59}$  en los glóbulos rojos.
4. Recuentos externos de  $Fe^{59}$  en los órganos.

El aclaramiento plasmático de hierro 59 o tiempo medio ( $T_{1/2} Fe^{59}$ ) es el tiempo que tarda en desaparecer del plasma, la mitad de la radiactividad administrada al paciente por vía endovenosa (normal 60-120 minutos).

Cuando la actividad del sistema eritropoyético está aumentada, como ocurre en los procesos hemolíticos, el aclaramiento plasmático de  $Fe^{59}$  es rápido. Por el contrario, cuando la actividad de este sistema se encuentra disminuida, el tiempo medio está prolongado, por ejemplo: anemia aplásica e hipoplásica, mielofibrosis y otros.

El recambio plasmático de  $Fe^{59}$  es un índice de la eritropoyesis total y se expresa en mg por kilo de peso. El valor normal oscila entre 0,6-0,8 mg/kilo de peso.

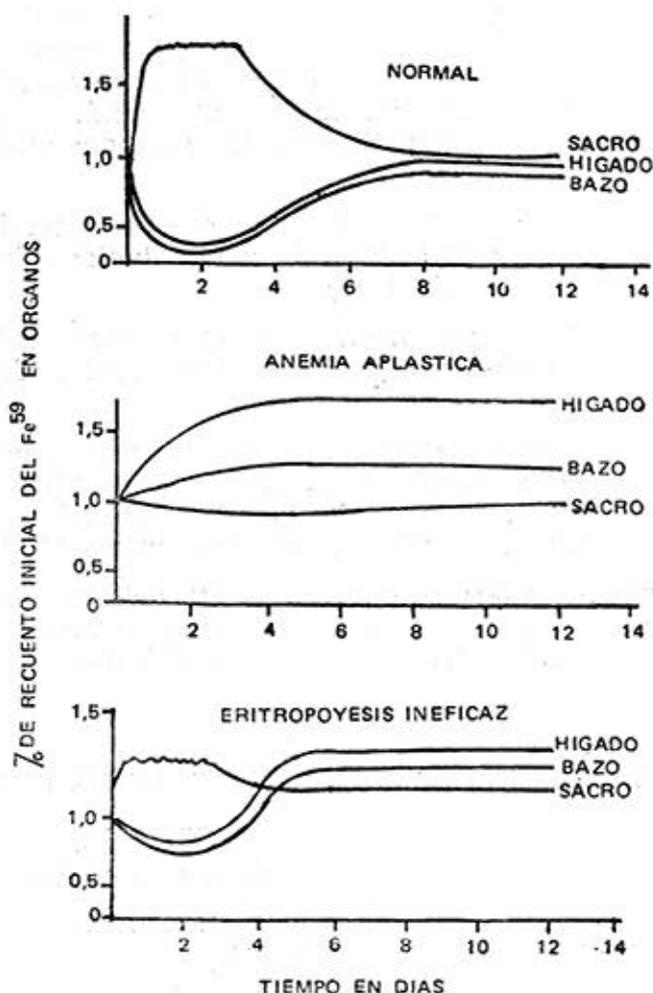
El porcentaje de incorporación de  $Fe^{59}$  en los glóbulos rojos es una determinación importante, porque permite conocer si el hierro radiactivo inyectado al paciente es utilizado normalmente para la síntesis de hemoglobina. En condiciones normales, la médula ósea incorpora más del 70% del hierro administrado.

Los recuentos externos de  $Fe^{59}$  en los órganos se realizan sobre el sacro (médula ósea), hígado y bazo. Normalmente, la médula presenta un aumento de la radiactividad en los 2-3 primeros días del estudio, posteriormente comienza a disminuir a medida que aparecen en la circulación los glóbulos rojos marcados con  $Fe^{59}$ .

La radiactividad en bazo e hígado es mínima. En el gráfico 1 se muestran los patrones característicos de estas curvas en individuos normales y en pacientes con anemia aplásica y eritropoyesis ineficaz.

Gráfico 1

RADIATIVIDAD EN ORGANOS DESPUES DE UNA INYECCION INTRAVENOSA DE  $Fe^{59}$ : a) NORMAL; b) ANEMIA APLASTICA Y c) ERITROPOYESIS INEFICAZ



La ferrocínética tiene la ventaja de comprobar la actividad eritroide de la médula ósea y ofrece una evaluación de conjunto de toda ella.

La secuencia de proliferación y maduración del sistema eritropoyético se altera en gran medida en diversos estados morbosos. Cuando se dispuso del hierro radiactivo para investigar el metabolismo hemoglobínico, se observaron por la ferrocínética, trastornos eritropoyéticos en los que había una gran producción eritrocitaria total, pero poco eficaz. A este estado se le conoce con el nombre de eritropoyesis ineficaz o diseritropoyesis.

Se ha demostrado que en muchos estados de eritropoyesis ineficaz, la destrucción inicial ocurre en el compartimiento de proliferación-maduración, es decir, entre la fase de proeritroblastos y desnucleación de los eritroblastos.<sup>6,1</sup> Las entidades clínicas más importantes asociadas con eritropoyesis ineficaz, se muestran en el cuadro. Con excepción de la anemia hipoplástica congénita y adquirida, la célula progenitora sensible a la eritropoyetina (Epo) y su reservorio precursor inmediato están intactos.<sup>7</sup> Como consecuencia de la anemia por la eritropoyesis ineficaz, el compartimiento de las células sensibles a la Epo se amplía y el flujo en el compartimiento pronormoblasto aumenta, dando lugar a una hiperplasia eritroblástica y a una sustitución de grasa por médula eritropoyética.

En la eritropoyesis ineficaz aguda, la eritropoyesis total puede aumentar en más de diez veces lo normal, de modo similar a la situación producida en las anemias hemolíticas graves.

El hierro radiactivo es por el momento el elemento más valioso para el diagnóstico y el análisis funcional de los estados de eritropoyesis ineficaz.

Los estudios ferrocínéticos, además de ser utilizados para conocer el estado funcional de la eritropoyesis en diversos trastornos hematológicos, han permitido conocer las alteraciones del metabolismo del hierro en algunas enfermedades y servir como índice pronóstico en otras.<sup>5,8,9</sup>

En fecha reciente, la ferrocínética se ha utilizado también para evaluar el efecto tóxico potencial sobre la eritropoyesis de varias sustancias químicas: vinblastina, metrotexate, citarabina, ciclofosfamida y busulfán.<sup>10</sup>

## CUADRO

### TRASTORNOS HEMATOLOGICOS CON ERITROPOYESIS INEFICAZ

Alteración de la síntesis de DNA	Deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> Deficiencia de ácido fólico
Alteración de la síntesis de hemoglobina	Anemia sideroblástica Talasemia Sideropenia
Alteración de la división celular	Anemia diseritropoyética congénita (ADC) tipo II
Patogénesis desconocida	ADC tipos I y III Otras formas de ADC Eritropoyesis congénita ineficaz con hemocromatosis secundaria Eritroleucemia
Eritropoyesis extramedular	Anemia hipoplástica congénita y adquirida

## Eritrocinética

El procedimiento más ampliamente empleado y recomendado por el comité internacional de normación en hematología para conocer la supervivencia de los glóbulos rojos y captación hepatoesplénica, es el que utiliza cromo 51 ( $Cr^{51}$ ) para marcar los glóbulos rojos y medir el tiempo que tarda en desaparecer de la circulación la mitad de los hematíes marcados con el material radiactivo.<sup>11</sup> El valor normal de  $T_{50}$  de  $Cr^{51}$  es de 28 días.

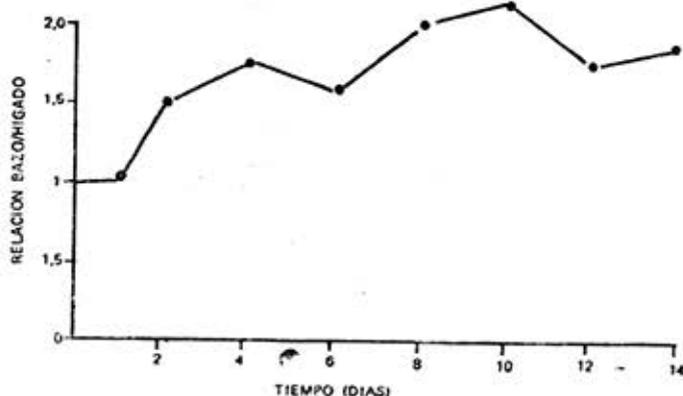
Es posible determinar la captación de los glóbulos rojos por el bazo a través de la medición de la radiactividad sobre la región hepatoesplénica y precordial. En condiciones normales, la relación bazo-hígado es 1:1.

Los criterios de captación esplénica aumentada son: relación bazo-hígado de 2,5:1 o mayor, una relación bazo-precordio de 2:1 o mayor y una curva bazo-hígado que tiende a elevarse de la horizontal (gráfico 2). La eritrocinética puede esclarecer la causa de anemia en aquellos pacientes con hemólisis "latente" sin reticulocitosis.

En los pacientes con anemia hemolítica autoinmune o por otras causas, esta investigación es de gran valor cuando va acompañada de la curva de captación hepatoesplénica. En los enfermos donde se comprueba un aumento en la captación esplénica, se debe valorar la esplenectomía aun cuando no exista esplenomegalia.

Gráfico 2

RELACION BAZO/HIGADO DE LA RADIOACTIVIDAD MEDIDA SOBRE ORGANOS DESPUES DE UNA INYECCION INTRAVENOSA DE GLOBULOS ROJOS AUTOLOGOS MARCADOS CON  $Cr^{51}$

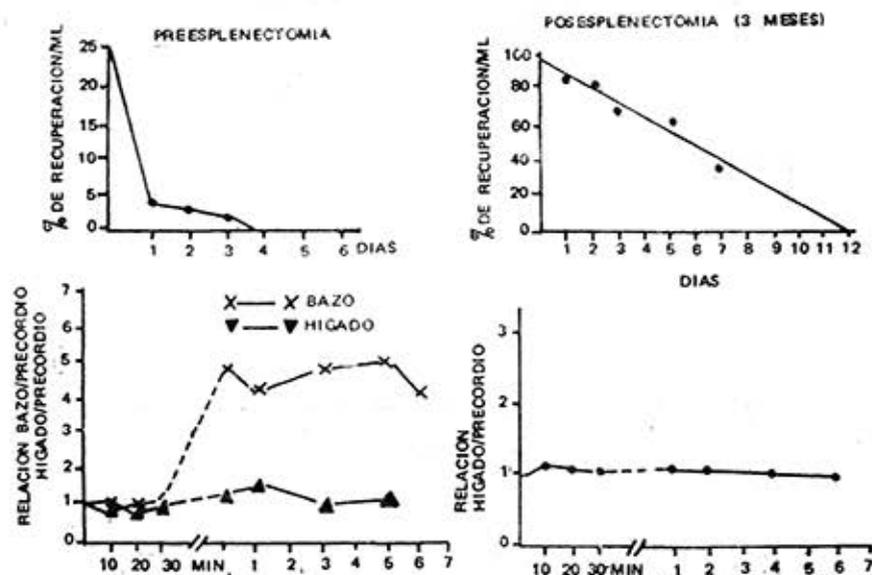


Aunque el  $Cr^{51}$  tiene menos afinidad por las plaquetas que por los glóbulos rojos, es el radiofármaco recomendado por el comité internacional de normación en hematología.<sup>12</sup> Esto se debe a que otros radionúclidos utilizados con los mismos fines, no han dado buenos resultados.<sup>13</sup> Las modificaciones realizadas en la técnica de sobrevida de plaquetas en los últimos años con el fin de obtener mejores resultados, han disminuido el daño celular, aumentado la eficiencia del marcaje y han hecho posible aplicar este método, aun cuando los recuentos de plaquetas estén por debajo de  $80 \times 10^9$  l.<sup>13</sup> La sobrevida normal con estas modificaciones es de 9-10 días.

La curva de las plaquetas marcadas con  $Cr^{51}$  es lineal en individuos normales.<sup>14,15</sup> Este resultado se debe a que la salida de las plaquetas de la circulación se produce por envejecimiento. Cuando la curva es exponencial, la destrucción de los trombocitos es al azar. Esto se observa en las trombocitopenias de causa inmune. El recuento externo sobre la región esplénica y hepática permite conocer si el bazo y el hígado acumulan el  $Cr^{51}$  en el tejido reticuloendotelial. El criterio de captación esplénica aumentada es una relación bazo hígado  $\geq 2.5$ . En la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) se ha observado buena correlación entre el aumento en la captación esplénica y la curación con la esplenectomía<sup>16</sup> (gráfico 3).

Gráfico 3

CURVA DE LA SOBREVIDA DE LAS PLAQUETAS MARCADAS Y RELACION BAZO-PRECORDIO E HIGADO-PRECORDIO ANTES Y A LOS TRES MESES DE LA ESPLENECTOMIA



Los estudios de sobrevida y destrucción de las plaquetas han permitido clasificar desde el punto de vista fisiopatológico los estados trombocitopénicos.<sup>14</sup> Estas investigaciones han demostrado que en las anemias aplásicas congénitas o secundarias a drogas, así como en los estados de hemopoyesis ineficaz por déficit de vitamina B12 y en las trombocitopenias familiares, existe un trastorno en la producción de plaquetas.

En la mielofibrosis, leucemia linfoide y enfermedad de Hodgkin, se ha podido comprobar por medio de la trombocinética con Cr<sup>51</sup>, que el defecto fundamental se debe a un trastorno en la distribución de las plaquetas. En la trombocitopenia de causa inmune se ha evidenciado un aumento en la destrucción plaquetaria. En la PTI son varios los estudios de sobrevida de plaquetas marcadas con Cr<sup>51</sup> que se han realizado con diferentes objetivos.<sup>16,17-19</sup> Estas investigaciones han demostrado que los pacientes con menos de 25 años de edad, cuadro clínico leve y evolución corta, presentan más frecuentemente acumulación del radiofármaco en la región esplénica, con buena respuesta a la esplenectomía. Sin embargo, en los pacientes con captación hepática aumentada no se obtiene respuesta favorable con este procedimiento. Estos resultados han planteado que la esplenectomía en la PTI debe ser realizada sólo después de un cuidadoso estudio del sitio de acumulación de las plaquetas.

La trombocinética, además de su utilidad práctica en hematología, tiene valor en otros estados de enfermedad no hematológicos. La sobrevida de plaquetas puede predecir el riesgo de tromboembolismo en los pacientes con válvulas artificiales en el corazón. Los enfermos que presentan sobrevida de plaquetas disminuida son de más alto riesgo.

Al corregir la sobrevida acortada de las plaquetas por medio de medicamentos u otras medidas, se reduce el peligro de tromboembolismo. Esta investigación es, por lo tanto, de gran valor en el manejo de ese problema.<sup>20,21</sup>

## SUMMARY

García Triana, Y. *Radionuclides In pediatric hematology*. Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Radionuclides most used in pediatric hematology are pointed out and general characteristics of nuclear medicine methods most used in that speciality, are shown. Various clinical applications of such proceedings are described. It is concluded that until now radioactive iron is the most valuable element for diagnosis and functional analysis of those condition with useless erythropoiesis. Erythrokinetics clears cause of anemia in latent hemolysis conditions. Thrombokinetics allows a physiopathologic classification of thrombocytopenic states and to make a prediction of thromboembolism risk in patients with artificial heart valves. Hepatosplenic captation with <sup>51</sup>Cr in studies of platelet and erythrocyte survival is of great benefit in cases where splenectomy is considered.

## RÉSUMÉ

García Triana, Y. *Radionuclides en hématologie pédiatrique*. Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Il est signalé les radionuclides les plus employés en hématologie pédiatrique, ainsi que les caractéristiques générales des méthodes de médecine nucléaire les plus utilisées

dans cette spécialité. On décrit les diverses applications cliniques de ces procédés. On conclut que jusqu'à présent le fer radioactif est l'élément le plus important pour le diagnostic et l'analyse fonctionnel des états avec érythropoïèse inefficace. L'érythrocinétique éclaircit la cause de l'anémie dans les états d'hémolyse latente. La thrombocinétique permet une classification physiopathologique des états thrombocytopéniques et prédit le risque de thromboembolie chez des patients avec valvule cardiaque artificielle. Le captage hépatosplénique avec le  $Cr^{51}$  dans les études de survie de plaquettes et d'érythrocytes, est d'une grande utilité dans les cas où l'on considère la splénectomie.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Kereiakes, J. G.; R. A. Seltzer; B. Blackburn; E. L. Saenger*: Radionuclide doses to infants and children. *Health Phys* 11: 999, 1965.
2. *Freedman, L. M.; D. N. Blanfox*: Pediatric Nuclear Medicine. *Semin Nucl Med* 2:1, 1972.
3. *Pollycove, M.; M. Tono*: Studies of the Enythron. *Semin Nucl Med* 5:11, 1975.
4. *Spencer, R. P.; H. A. Pearson*. The spleen as an hematological organ. *Semin Nucl Med* 5: 95, 1975.
5. *McCarthy, D. M.; D. G. Oscier; S. M. Lewis*: Ferrokinetic studies and prognosis in aplastic anaemia. *Acta Haematol* 64:297, 1980.
6. *Goodman, J. R.; S. G. Hall*: The ultrastructure of bonemarrow histiocytes in megaloblastic anaemia and in anaemia of infection. *Br J Haematol* 14:471, 1968.
7. *Breton-Gonius, J.; M. Daniel; J. Clauvel; B. Dreyfus*: Anomalies ultrastructurales des érythroblastes et des érythrocytes dans six cas de dysérythropoïèse congénitale. *Nouv Rev Fr Haematol* 13:23, 1973.
8. *Triana, Y. G.; E. Putintseva; P. Hernández; J. Callejas; M. E. Alvarez*: Estudio del metabolismo de hierro plasmático día-noche en pacientes con policitemia vera. *Sangre* 26:1091, 1981.
9. *Nayean, Y.*: L'érythrocinétique dans l'haemoglobinuria nocturne paroxystique. *Nouv Rev Fr Haematol* 6:611, 1966.
10. *Wool, L. E.; J. J. Kocsis; R. Snyder*: The use of ferrokinetics in the study of experimental anaemia. *Environ Health Perspect* 39:29, 1981.
11. International Committes for Standardization in Hematology: Recommend methods for radiolotope red cell survival studies. *Blood* 38:378, 1971.
12. Comité intelnacional pour la Standardisation en Hématologie: Méthode recommandée pour l'étude de la durée de vie des plaquettes. *Nouv Rev Fr Haematol* 18:531, 1977.
13. *Harker, L. A.*: The kinetics of platelet production and destruction in man. *Clin A Haematol* 6:671, 1977.
14. *Harker, L. A.; C. A. Finch*: Thrombokinetics in man. *J Clin Invest* 48:963, 1969.
15. *García Triana, Y.*: Estudio de la supervivencia plaquetaria. *Actualidad en Hematología e Inmunología* 2: 19, 1977.
16. *García, T. Y.; E. Putintseva; J. Callejas; M. E. Alvarez*: Sitio de captación de las plaquetas en la púrpura trombocitopenia idiopática: su correlación con varios factores. *Rev Cub Med* 20:169, 1981.
17. *Nayean, Y.; N. Andailou*: The sequestration site of platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura: its correlation with the results of splenectomy. *Br J Haematol* 21:153, 1971.

18. *Branehög, I.; A. Weinfeld*: Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) before and during treatment with corticosteroids. *Scand J Haematol* 12:69, 1974.
19. *Branehög, I.*: Platelet kinetics in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) before and at different times after splenectomy. *Br J Haematol* 29:413, 1975.
20. *Steele, P.; H. Weily; H. Davies; G. Pappas; E. Genton*: Platelet survival time following aortic valve replacement. *Circulation* 51:358, 1975.
21. *Welly, H. S.; P. P. Steele; H. Davies; G. Pappas; E. Genton*: Platelet survival in patients with substitute heart valves. *N Engl J Med* 290:534, 1974.

Recibido: 3 de mayo de 1983.

Aprobado: 11 de junio de 1983.

*Dra. Yolanda García Triana*  
instituto de Hematología e Inmunología  
Calzada de Añdabó y Calle E,  
Altahabana, Ciudad de La Habana 8.  
Apartado Postal 8070.