



Multimodalidad en Imagen Cardiovascular en la Caracterización de Lesión Valvular Aórtica Pos-Radioterapia: Relato de Cuatro Casos

Multimodality in Cardiovascular Image in Aortic Valvar Lesion After Radiotherapy: Report of Four Case

Eliza de Almeida Gripp¹, Flávia Candolo Pupo Barbosa², Marcelo Iorio Garcia³, Rafael Rabischoffsky⁴, Juliana Serafim da Silveira⁵, Marcio Reisner⁶, Evandro Tinoco Mesquita⁷, Arnaldo Rabischoffsky⁸

¹. Aluna do programa de pós-graduação em Medicina (Cardiologia), em nível de Mestrado pela UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro). Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Ecocardiografia pela DIC/ DEPECO Departamento de Imagem Cardiovascular/ Departamento de Ecocardiografia. Médica do Serviço de Ecocardiografia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ². Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal Fluminense. Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Médico do Serviço de Ecocardiografia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ³. Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médico do Serviço de Ecocardiografia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ⁴. Residente de Cardiologia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ⁵. Radiologista do Serviço de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional do Câncer e do Serviço de Radiologia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ⁶. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médico Radioterapêutico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e das Clínicas Oncológicas Integradas. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ⁷. Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo. Professor Adjunto da Universidade Federal Fluminense. Diretor Clínico do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ⁸. Coordenador do Serviço de Ecocardiografia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR

RESUMEN

La eficacia del tratamiento de tumores como linfoma Hodgkin y cáncer de mama con el uso de radioterapia redujo significativamente la morbilidad y mortalidad de esos pacientes. Todavía, con el aumento de la sobrevivencia, las complicaciones cardiovasculares, entre ellas, las lesiones valvulares comenzaron a surgir, años o hasta décadas después de la radioterapia. El acompañamiento con el ecodopplercardiograma, después de la radioterapia, es indispensable como medida de detección precoz y acompañamiento evolutivo, debido a su bajo costo y fácil acceso. El objetivo de este estudio es relatar cuatro casos de pacientes que desarrollaron lesión valvular aórtica después de la radioterapia.

Descriptores: Ecocardiografía Doppler, Neoplasias Cardíacas/complicaciones, Radioterapia/complicaciones, Enfermedades de las Válvulas Cardíacas, Estenosis de la Válvula Aórtica

SUMMARY

Treatment efficacy of tumors like Hodgkin's Lymphoma and breast cancer with the use of radiotherapy has significantly reduced morbidity and mortality of these patients. However, with the increase of survival, cardiovascular complication, e.g., valvar lesions has arisen years to decades after the end of radiotherapy. The following with echocardiography after radiotherapy is an essential step in early detection and following, because of low cost and easy access. The aim of this paper is to report four cases of patients that developed aortic valvar lesion after radiotherapy.

Descriptors: Echocardiography, Doppler; Heart Neoplasms/complications; Radiotherapy/complications; Heart Valve Disease; Aortic Valve Stenosis

Institución: Hospital Pró-Cardíaco; Rio de Janeiro, RJ-Brasil. BR

Correspondencia: Rua Belisário Távora, nº 211/403 Laranjeiras 22245-070 Rio de Janeiro- RJ – Brasil-BR elizagripp@yahoo.com.br

Recibido el: 02/07/2012 - **Aceptado el:** 06/08/2012



Introducción

El empleo de la radioterapia aumentó significativamente la supervivencia de los pacientes con linfoma Hodgkin y cáncer de mama, posibilitando el surgimiento de una nueva entidad: la enfermedad valvular asociada a la radioterapia (DVAR), cuya real prevalencia es desconocida¹.

Estudios muestran que la irradiación torácica acarrea proceso inflamatorio, espesamiento y progresiva fibrosis valvular, años después del tratamiento. La ausencia de enfermedad valvular precoz pos-radioterapia no significa bajo riesgo para el surgimiento tardío³.

La I Directriz Brasileña de Cardio-Oncología⁴ diserta, entre las complicaciones cardiovasculares pos-radioterapia, las valvopatías, siendo la aórtica más común, debido a su proximidad al campo de radiación. Su prevalencia aumenta cuanto mayor el intervalo de tiempo desde su realización, así como la severidad de la lesión. La dosis total de radiación, el tamaño del campo irradiado y el uso concomitante de quimioterapia (antraciclínicos) asociada a la dosis acumulativa, aumentan el riesgo de alteraciones cardiovasculares^{1,3}. La irradiación también puede ocasionar lesiones en el miocardio, pericardio, arterias coronarias y en el sistema de conducción.

A continuación, son relatados cuatro casos de lesión valvular aórtica debido a la radioterapia, observados en el servicio de ecocardiografía de un centro de imagen cardiovascular terciario.

Relato de los casos

Caso 1: C.A.A, 56 años, sexo masculino, diagnosticado linfoma Hodgkin a los 13 años (1969). Realizado ecodopplercardiograma pre y pos-tratamiento, sin alteraciones. El tratamiento consistió de doxorubicina y radioterapia en manto.

116

En el 2005, a los 49 años, realizado ecodopplercardiograma que evidenció válvula aórtica tricúspide, espesa, con calcificación y estenosis leve (gradiente medio = 23mmHg), con leve reflujo. Fracción de eyección (FE) por el Simpson = 65%. Tomografía computadorizada sin contraste del tórax evidenció calcificación valvular aórtica.

En el 2011, a los 55 años, hipertenso, relató cansancio a los medios esfuerzos. Sometido a cateterismo cardíaco y realizada angioplastia con éxito de coronaria derecha que presentaba obstrucción de 75% ostial. Sin embargo, los síntomas permanecieron. Al examen físico, observado un soplo sistólico 3+/6, en foco aórtico. Realizado ecodopplercardiograma, evidenció estenosis aórtica grave, gradiente medio = 43mmHg, área valvular (AV) = 0,9cm², con reflujo leve a moderado. FE por Simpson = 60%. Masa de VI/superficie corporal (SC) 98g/m² (normal hasta 115g/m²). Fue indicado cambio valvular. Fue sometido a cirugía con implante de prótesis mecánica en 2012. Paciente evolucionó en clase funcional I (Figura 1).

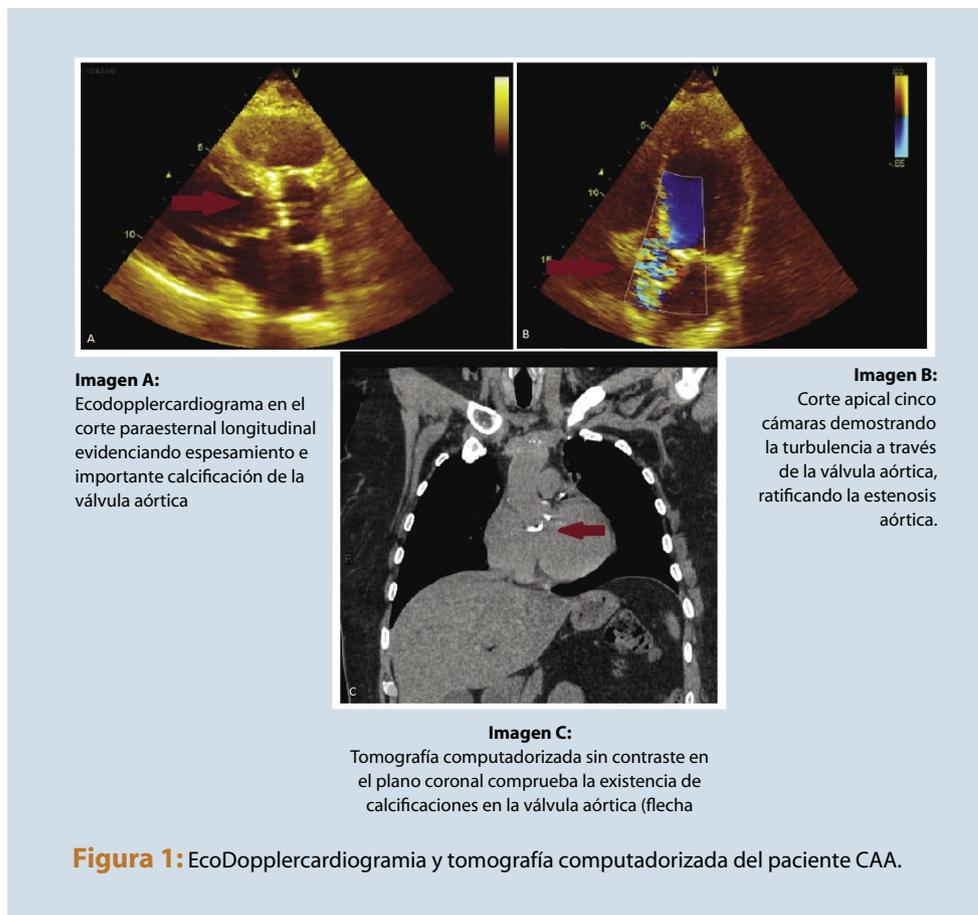


Figura 1: EcoDopplercardiogramia y tomografía computadorizada del paciente CAA.

Caso 2: C.M.P., sexo femenino, 53 años, hipertensa, tratada con quimioterapia y radioterapia debido a la rabdomiosarcoma de mediastino, a los 34 años (1992).

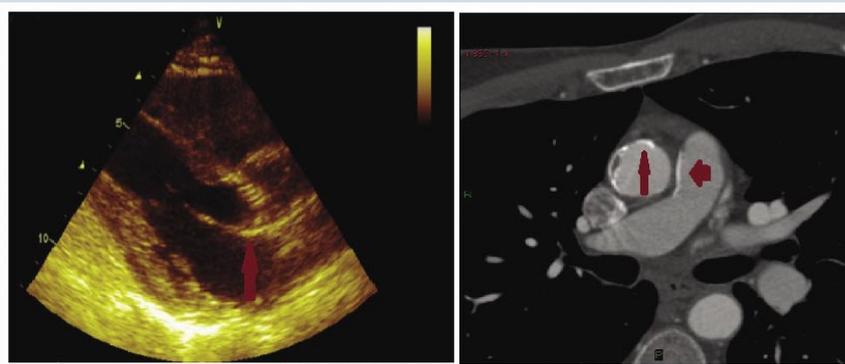


Imagen A:
Corte paraesternal longitudinal demostrando espesamiento valvular aórtico.

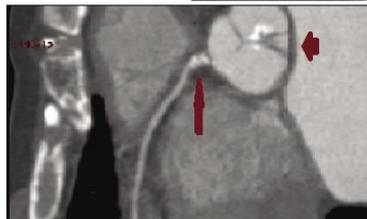


Imagen C:
Angiotomografía de las arterias coronarias: reconstrucción multiplanar curva de la coronaria derecha evidenciando calcificaciones en el orificio coronario (flecha fina) y también en la válvula aórtica (flecha gruesa).
Score total de calcio de 121 (Agatston), en el porcentaje 90% para nivel de edad y sexo.

Imagen B:
Tomografía computarizada sin contraste en la altura de los vasos de la base revela extensas calcificaciones parietales en la aorta ascendente (flecha fina) y también en el tronco de la arteria pulmonar (flecha gruesa)

Figura 2: EcoDopplercardiograma y tomografía computarizada del paciente R.C.

Sometida a la revascularización del miocárdico, hacía 10 años (2002), el laudo quirúrgico citaba la facilidad en acceder los vasos coronarios. Realizado ecodopplercardiograma pre-operatorio, mostró espesamiento de la válvula aórtica, tricúspide y estenosis leve (gradiente medio= 9mmHg, AV= 1,6cm², masa de VI/SC= 83g/m²). FE por Simpson= 50%. Actualmente, la paciente está en clase funcional II, con leve disfunción ventricular izquierda, estenosis grave, gradiente medio= 40mmHg, AV= de 0,6cm² y masa del VI/SC=115 g/m². Fue programada cirugía cardíaca para cambio valvular. Tomografía computarizada de tórax evidenció calcificaciones en la válvula aórtica.

Caso 3: R.C., 53 años, sexo masculino, hipertenso, detectado tumor de Wilms, con 1 año y 9 meses. Sometido a nefrectomía derecha; iniciado radioterapia en el mediastino debido a la metástasis.

En el 2006, ecodopplercardiograma evidenciando válvula aórtica tricúspide, calcificada, con estenosis moderada, gradiente medio= 34mmHg y reflujo aórtico leve. FE por Simpson= 70%. Masa de VI/SC= 115g/m².

En el 2009, a los 50 años, relató leve incomodidad retroesternal, buscando asistencia médica. Sometido a

cateterismo cardíaco con implante de stent en coronaria derecha, debido a la estenosis de 90% ostial. Realizado ecodopplercardiograma con estenosis aórtica grave, gradiente medio= 52mmHg, AV= 0,8cm², leve reflujo y masa de VI/SC= 98g/m². Actualmente, está en clase funcional I. Tomografía computarizada de tórax demostró calcificaciones de la válvula aórtica, de la aorta ascendente y del tronco de la arteria pulmonar (Figura 2).

Caso 4: F. G. N., 48 años, sexo masculino, con diagnóstico de linfoma, a los 22 años (1986). Fue sometido a radioterapia y quimioterapia. A los 45 años (2.009), relató taquicardia buscando asistencia médica. Realizó ecodopplercardiograma, el

cual demostró válvula aórtica espesada, tricúspide, calcificada, con estenosis grave (gradiente medio= 42mmHg) y reflujo leve. FE Simpson= 52%, Masa de VI/SC= 131g/m². Actualmente, el paciente está en clase funcional I. Realizada tomografía computarizada, demostró calcificaciones de la válvula aórtica y de la aorta ascendente (Ver Tabla 1).

Discusión

La mayoría de las informaciones sobre complicaciones cardíacas son basadas en estudios con pacientes con enfermedad de Hodgkin o cáncer de mama, los cuales desarrollaron síntomas después de la radioterapia o en su seguimiento⁵. La radioterapia mediastinal está asociada al aumento de 2 a 7 veces de riesgo de lesiones valvulares, infarto agudo del miocárdico, angina e insuficiencia cardíaca⁶.

Estudio realizado por Van Rijswijk et al. relató el desarrollo de lesión valvular en 60% de los pacientes con radioterapia previa de mediastino. Fibrosis y calcificación son alteraciones típicas observadas al ecodopplercardiogra-

**Tabla 1:** Resumen de las características clínicas de los pacientes y de los exámenes realizados

Pacientes	I	II	III	IV
Tipo de tumor	linfoma de Hodgkin	rabdomiosarcoma de mediastino	tumor de Wilms	linfoma
Idade ao realizar Radioterapia	13 anos	34 anos	1 ano e 9 meses	22 anos
Diagnóstico da LVAR	46 anos	44 anos	47 anos	45 anos
Achados ao 1º ECO	Gd* = 23 mmHg , FE† = 65%	Gd = 9 mmHg, AV‡ 1,6 cm2, massa VE§ 83 g/m2, FE 50%	Gd = 34 mmHg FE=70% IAo// leve, massa VE 115 g/m2	Gd = 42mmHg, FE= 52% IAo leve, massa VE=131g/m2
Achados ao 2º ECO	Gd = 43 mmHg, AV 0,9 cm2 massa do VE = 98 g/m2, FE=60%	Gd = 40 mmHg, AV 0,6 cm2 massa VE = 115 g/m2. FE=47%	Gd = 52mmHg, AV= 0,8cm2 , IAo leve, FE = 76%	
Achados na TC	calcificações parietais da aorta ascendente	calcificações parietais da aorta ascendente e da valva aórtica	calcificação do tronco da artéria pulmonar, aorta ascendente e óstio de CD¶	calcificação parietal da aorta
Lesão coronariana	estenose óstio de CD 75%	lesão de TCE# distal 90%, DA** e CD ocluidas	lesão ostial de CD 90%	

ma, con frecuente evolución para insuficiencia cardíaca y muerte⁶. Cuanto más joven el paciente sea sometido a radioterapia, mayor probabilidad con el pasar de los años de surgimiento de la lesión valvular. Factores de riesgos asociados: altas dosis de radioterapia, mínima protección de bloqueo cardíaco y uso concomitante de drogas cardiotóxicas.

La fisiopatogenia de la lesión valvular se basa en la disfunción endotelial, causada por un proceso celular activo, involucrando inflamación crónica resultando en flujo reducido y mediado por vasodilatación de las arterias en el campo de irradiación. Esa disfunción compromete, principalmente, al óxido nítrico sintase endotelial, a la producción de factores de crecimiento y fibrosis, llevando a la acumulación de radicales libres y lesión directa al DNA celular. La radioterapia también actúa directamente en las válvulas, llevando al espesamiento y fibrosis, retracción y calcificación⁷.

En publicación por Heidenreich et al.³, 294 pacientes fueron sometidos a radioterapia previa, para tratamiento de linfoma de Hodgkin, con altas dosis de radioterapia de por lo menos 35 Gy y observaron que las anomalías valvulares aórticas son más comunes que mitral y tricúspide, resultado de la localización más próxima del campo de radiación que las otras válvulas mencionadas. La mayoría de los pacientes, de ese estudio, que presentaba alteración estructural valvular era asintomático, hallazgos

encontrados después de la realización de ecocardiograma. Pacientes que recibieron radiación, hace 10 años, presentaban prevalencia de espesamiento valvular menos significativo que aquellos irradiados hacía 20 años. Cuando era ajustado para edad y sexo, el riesgo de tener estenosis aórtica aumentaba a cada diez años, después del tratamiento. Ese estudio tuvo un seguimiento de $3,2 \pm 1,3$ años.

Técnicas con mayor sensibilidad, como tomografía computadorizada y resonancia magnética cardíaca, pueden mejorar la eficacia de detección no sólo de las lesiones valvulares como también de las lesiones ostiales coronarias, principalmente de arteria descendente anterior (ADA) y arteria coronaria derecha (CD), debido a su proximidad al campo de radiación, calcificación de la aorta, espesamiento y calcificaciones del pericárdio^{1,5}.

El avance de las técnicas de radioterapia posibilitó una reducción de la dosis incidente sobre las coronarias a lo largo de las décadas⁸. Sin embargo, la adición de esquemas de quimioterapia con antracíclicos y el uso de trastuzumab hacen que el análisis de la dosis esparcida en el corazón y coronarias sea cada vez más importante.

La técnica tradicional consiste en dos campos tangentes que engloban el parénquima mamario, piel y pared torácica subyacente, sin embargo, como el haz no es modulado, acarrea dispersión de la dosis en el tejido pulmonar debajo de la pared torácica y corazón (principalmente,

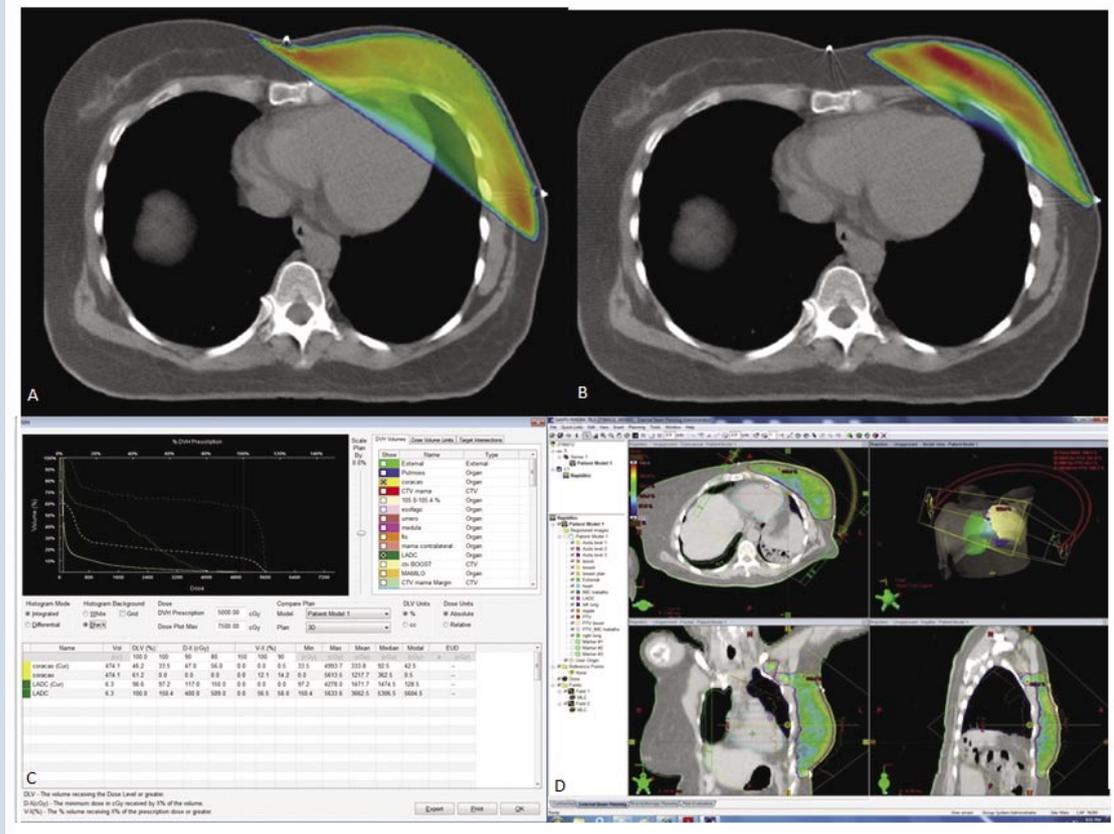


Imagen A: Distribución de dosis en planificación de radioterapia externa sobre mama izquierda con radioterapia conformacional.
Imagen B: Distribución de la dosis sobre la mama izquierda por la técnica h-DAO (IMRT). Imágenes cedidas por las Clínicas Oncológicas Integradas realizada el día 16/04/2012 con el software Prowess.
Imagen C: Histograma dosis volumen demostrando la reducción de dosis en coronaria descendente anterior y sobre el corazón con la técnica h-DAO comparada a la técnica conformacional. Cedida por las Clínicas Oncológicas Integradas realizada el día 16/04/2012 con el software Prowess
Imagen D: Planificación de radioterapia de mama izquierda con VMAT. Cedida por la Clínica Integrada realizada el 21/05/2012 usando el software de planificación Eclipse. Cedida por las Clínicas Oncológicas Integradas realizada el día 21/05/2012 usando el software de planificación Eclipse.

Figura 3: Radioterapia de mama: comparación entre planificación conformacional y con intensidad modulada del haz

coronaria descendente anterior izquierda y ventrículos), en los casos de radioterapia en la mama izquierda.

El advenimiento de la radiación con intensidad modulada del haz, permite considerable reducción de la dosis esparcida en el corazón, lo que probablemente acarreará una reducción de la tasa de mortalidad por evento cardíaco.

La Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) consiste en la modulación del haz de radiación por medio de algoritmos de cálculos computacionales, los cuales permiten la concentración de la dosis en el volumen objetivo e importante reducción de la dosis en los tejidos normales circunvecinos. Además de eso, proporciona una cobertura de dosis, sobre el objetivo, más homogéneo, disminuyendo los puntos calientes (puntos con dosis mayor que la dosis prescrita).

Una serie de estudios en la literatura demostró que la IMRT es capaz de reducir la dosis esparcida en la piel, pulmón, corazón y coronarias, llevando a menor incidencia de toxicidad cutánea y cardíaca en 15 años^{9,10}.

Sin embargo, la radioterapia continua en un creciente desarrollo y actualmente, viene siendo empleada una técnica considerada la evolución de la IMRT. Ésta consiste en la modulación del haz por medio de campos de radiación en forma de arcos (VMAT- Volumetric Modulated Arc Therapy). A pesar de existir pocos estudios sobre el VMAT aplicado en el cáncer de mama, es posible observar reducción de la dosis en el corazón, piel y pulmón, cuando son comparadas las técnicas convencional e IMRT¹¹ (Figura 3).

El manejo de pacientes asintomáticos con enfer-



medad valvular aún no está claro. Hay una tendencia por los trabajos de iniciar el acompañamiento ecocardiográfico, después de diez años de irradiación, por la observación de la alta prevalencia de esa lesión en esos pacientes³.

Sin embargo, son necesarios nuevos estudios con número mayor de pacientes, utilizando la terapia actual, en la cual la dosis de radioterapia es menor que la observada en los trabajos previos (entre 20 a 30 Gy), con la utilización de bloqueo cardíaco protector, para evaluar la real prevalencia de pacientes con enfermedad valvular asintomáticos; de la tasa de progresión de pacientes asintomáticos para sintomáticos y si la detección con el tratamiento precoz traerá beneficios a los pacientes.

En esos cuatro casos, fueron observados, al ecodoppler cardiograma, el acometimiento de la cortina mitroaórtica, calcificación valvular aórtica y de la aorta ascendente, debiendo ser resaltado el aspecto evolutivo de la lesión valvular. La tomografía computadorizada fue útil para complementar el diagnóstico con los otros hallazgos, como lesión coronaria y calcificación del tronco de arteria pulmonar.

La I Directriz Brasileña Cardio-Oncología⁴ enfatiza la cooperación entre cardiólogos y oncólogos objetivando identificar, precozmente, complicaciones cardiovasculares de los pacientes oncológicos. El uso del ecodoppler cardiograma para detección y acompañamiento de las anomalías valvulares es fundamental. Debido a la progresión de la enfermedad con el tiempo y de acuerdo con los datos existentes en la literatura, lo ideal es realizarlo 10 años pos-radioterapia¹² y el seguimiento debe ser hecho en el transcurso de toda la vida.

Referencias

1. Carlson RG, Mayfield WB, Normann S, Alexander JA. Radiation – associated valvular disease. *Chest*. 1991;**99**(3):538-45.
2. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol*. 1996;**27**(8):766-73.
3. Heindenreich PA, Hancock SI, Lee BK, Mariscal CS, Schinttger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;**42**(3):743-9.
4. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRGB, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;**96**(2supl.1):1-52.
5. Benjmin F, Byrd III, Lisa A. Cardiac complications of mediastinal radiotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;**42**(4):750-1.
6. van Rijswijk S, Huijeregts MA, Lust E, Strack van J, Schijndel R, Mini –review on cardiac complications after mediastinal irradiation for Hodgkin lymphoma. *Neth J Med*. 2008;**66**(6):234-7.
7. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, Fossa SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors: a longitudinal study. *Br J Cancer*. 2009;**101**(4):575-81.
8. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005;**6**(8):557-65.
9. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008;**26**(13):2085-92.
10. Dogan N, Cuttino L, Lloyd R, Bump EA, Arthur DW. Optimized dose coverage of regional lymph nodes in breast cancer: the role of intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;**68**(4):1238-50.
11. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;**76**(1):287-95.
12. Galderisi M, Marra F, Esposito R, Lomoriello V, Pardo M, Divitiis O. Cancer therapy and cardiotoxicity: the need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;**5**(4):1-14.