

Vasculopatía postradiación. Estenosis de arteria renal inducida por radioterapia

Isabel Pérez Flores, Francisco J. Gómez Campderá, Soledad García de Vinuesa, Marian Goicoechea, *Antonio Echenagusía, José Luño

Servicio de Nefrología y *Radiología Intervencionista
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Recibido em 27/12/2001
Aceite em 20/06/2002

RESUMEN

Se describe el caso de un paciente de 24 años de edad, que desarrolló lesiones isquémicas a nivel de distintos órganos, provocadas por la administración de radioterapia por un orquioblastoma en la infancia.

Más de 20 años después de recibir irradiación con Cobalto a altas dosis sobre la región abdominogenital, presentó una pancreatitis crónica y una colangitis esclerosante, una nefropatía isquémica, con hipertensión arterial vascularrenal secundaria a estenosis bilateral de arterias renales y un infarto isquémico del cono medular.

De todas las lesiones, la que evolucionó más favorablemente fue la renal, ya que aunque la arteria renal derecha tenía una obs-

trucción prácticamente completa, la izquierda se consiguió dilatar mediante angioplastia transluminal percutánea, con buen resultado final y progresiva mejoría de la función renal. Sin embargo, fue necesario mantener la mayoría de los fármacos antihipertensivos, probablemente debido al efecto presor que seguía ejerciendo la arteria renal derecha ocluida. Tras más de dos años de seguimiento, la función renal sigue siendo prácticamente normal y no existen datos de reestenosis de la arteria renal izquierda.

Palabras-clave: Angioplastia transluminal percutánea; estenosis de arteria renal inducida por radioterapia; hipertensión vascularrenal; nefropatía isquémica; vasculopatía postradiación.

SUMMARY

POSTRADIATION ARTERIOPATHY. RADIATION-INDUCED RENOVASCULAR HYPERTENSION

A case of a 24 year old man with renal arteries stenosis secondary to abdominal irradiation was reported. It is known that radiation can produce damage in the large and small vessels. As a consequence of this fact, ischemic arterial lesions in different organs can be observed.

Twenty-three years after receiving radiotherapy for treatment of orquiblastom in infancy, he developed chronic pancreatitis and extrahepatic colestasis that required surgery, renovascular hypertension with focal stenosis of both renal arteries, weakness and sensory impairment in the legs of acute onset caused by ischemic infarction in the conus medullaris.

Transluminal angioplasty of the left renal artery resulted in improvement of renal function. However, there was no normalization of the blood pressure. It may be so because the right renal artery was occluded and could not be treated with angioplasty.

Key-words: Percutaneous transluminal renal artery angioplasty; radiotherapy; radiation-induced renal artery stenosis; renovascular hypertension.

INTRODUCCION

La vasculopatía postradiación es una entidad conocida desde hace años. La radiación provoca una serie de cambios en la pared de

los vasos, tanto de pequeño como de gran calibre, que pueden dar lugar a una serie de complicaciones a largo plazo. Debido a que muchas de estas complicaciones pueden ser muy tardías, su diagnóstico puede verse dificultado.

Entre las arterias de mayor calibre, suele afectar a carótidas⁽¹⁾, aorta⁽²⁾, ilíacas⁽³⁾, subclavias⁽⁴⁾ y renales^(5,6), dependiendo del campo irradiado. En el caso de las arterias renales, puede llegar a provocar estenosis de una o ambas arterias, dando lugar a hipertensión vasculorrenal y nefropatía isquémica.

La estenosis de la arteria renal (EAR) o nefropatía isquémica⁽⁷⁾ es una causa frecuente de hipertensión arterial (HTA) secundaria y de gran importancia debido al hecho de que, si se realiza un diagnóstico precoz, puede ser corregible. Algunos autores han sugerido que entre 60.000 y 120.000 pacientes tienen insuficiencia renal progresiva debido a nefropatía isquémica en los Estados Unidos⁽⁸⁾. Según distintas series, la incidencia de esta patología oscila entre 10-45% de los pacientes con HTA secundaria aguda, severa o refractaria^(9,10,11). La mayoría de estos casos se asocia a arteriosclerosis sistémica. Cuando nos encontremos con un paciente joven, que ha recibido radioterapia abdominal y presenta cifras tensionales elevadas, es fundamental descartar la existencia de HTA vasculorrenal, con estenosis de una o ambas arterias renales en relación con la radioterapia. La existencia de otras manifestaciones secundarias a vasculopatía por radiación pueden ayudarnos en el diagnóstico. En nuestro caso, junto con la HTA vasculorrenal, el paciente desarrolla una pancreatitis crónica, sin presentar otros factores de riesgo para su desarrollo (no historia de alcoholismo ni antecedentes familiares) y un infarto isquémico del cono medular,

con dificultad para la deambulaci3n y p3rdida de control de esf3nteres.

El pron3stico de las lesiones inducidas por radioterapia a nivel renal es muy variable. En el caso de estenosis de arterias renales, la revascularizaci3n mediante angioplastia transluminal percut3nea puede llevarse a cabo con 3xito siempre que no asocie nefropat3a por radiaci3n. Aunque la evoluci3n inicial es buena, no existen datos sobre el porcentaje de reestenosis de estas lesiones tras la angioplastia y su pron3stico a largo plazo.

CASO CL3NICO

Se trata de un paciente var3n de 24 a3os de edad, con antecedentes de tabaquismo, orquioblastoma testicular izquierdo, intervenido a los 18 meses de edad, con radioterapia coadyuvante con Cobalto (3,950 rads, fraccionados a lo largo de un ciclo de 25 d3as) a nivel de la regi3n abdominogenital. No presentaba antecedentes de diabetes mellitus, HTA ni dislipemia conocidas. No historia de alcoholismo previa.

Ingres3 en el hospital para estudio de s3ndrome icterico de 4 meses de evoluci3n, siendo diagnosticado de colangitis esclerosante y pancreatitis cr3nica. Se realiz3 cirug3a derivativa y se descart3 la existencia de lesiones neopl3sicas con la toma de distintas biopsias.

Durante este ingreso present3 una crisis hipertensiva, con necesidad de tratamiento antihipertensivo intravenoso para su control e insuficiencia renal leve (Crs 1,4 mg/dl, CCr 70 ml/min). Un TAC abdominal con contraste demostr3 una eliminaci3n asim3trica del medio de contraste por ambos ri3ones, con un nefrograma persistente en el lado derecho (Fig.1).

Con estos datos, se realiz3 una aortograf3a abdominal, con una angiograf3a selectiva de ambas arterias renales, donde se comprob3 un afilamiento de aorta en su extremo m3s distal y una estenosis bilateral de ambas arterias renales (>80% en la arteria renal derecha y en torno al 50% en la izquierda). Sin embargo, se postpuso la realizaci3n de angioplastia transluminal percut3nea ante la negativa del paciente. Las cifras tensionales consiguieron controlarse con doble terapia antihipertensiva y la funci3n renal consigui3 estabilizarse.

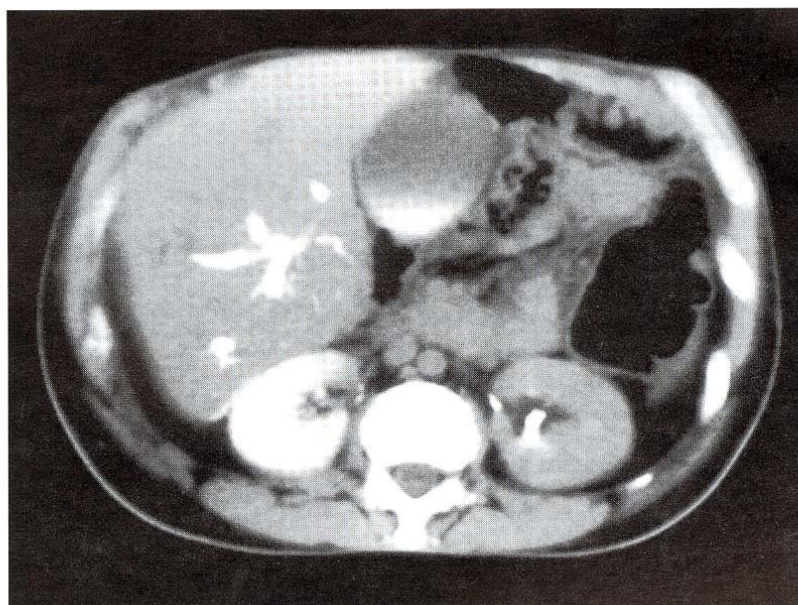


Figura 1: TAC abdominal con contraste, donde se objetiva una eliminaci3n asim3trica del medio de contraste por ambos ri3ones, con nefrograma persistente en el ri33n derecho

Cuatro años más tarde, a los 28 años de edad, acudió a Urgencias por un cuadro de instauración aguda de dificultad para caminar, fundamentalmente por incapacidad para la dorsiflexión de los pies, más pronunciado en el lado derecho. Asimismo, presentaba hipoalgesia de miembros inferiores y región perianal ("en silla de montar"), requiriendo sonda vesical. Los reflejos osteotendinosos estaban preservados y la respuesta cutáneo-plantar era extensora bilateral. Tras la realización de RNM fue diagnosticado de infarto isquémico del cono medular. Una vez descartadas otras causas de lesión aguda de la médula espinal (infecciosas: sífilis, Brucela melitensis, M. Tuberculosis, Micoplasma; autoinmunes: vasculitis), dicha lesión se atribuyó, al igual que la HTA vasculorrenal, a una

glomerular (Cr_s 1,8 mg/dl, CC_r 40 ml/min), lo que llevó a la realización de una nueva arteriografía con fines terapéuticos. En ésta pudo observarse una arteria renal derecha obstruida y un nefrograma irregular, con múltiples defectos de repleción corticales compatibles con infartos. La arteria renal izquierda presentaba una disminución de su calibre a nivel del segmento proximal, con vascularización intrarenal conservada, por lo que se realizó angioplastia transluminal de esta última, con buen resultado final (Figs. 2,3,4). Sin embargo, necesitaron mantenerse los fármacos antihipertensivos para el control de las cifras tensionales, probablemente debido a un efecto presor del riñón derecho isquémico.

Tras tres años de seguimiento, aunque continúa necesitando varias drogas para su



Figura 2: Aortografía abdominal, con afilamiento de aorta más distal, obstrucción completa de arteria renal derecha y estenosis de más del 60% en el segmento proximal de la arteria renal izquierda

vasculopatía postradioterapia. El paciente recibió esteroides y se inició tratamiento anticoagulante y rehabilitador, persistiendo un déficit neurológico importante, tanto motor como sensitivo.

Durante este ingreso, volvió a presentar HTA de difícil control y deterioro del filtrado

control tensional, la función renal ha mejorado (Cr_s 1,0 mg/dl, CC_r 98 mg/dl) y no existe proteinuria ni microalbuminuria. Un eco-doppler renal reciente demuestra una arteria renal izquierda permeable y sin signos de reestenosis y una oclusión completa de la renal derecha. Mientras que un renograma isotópico

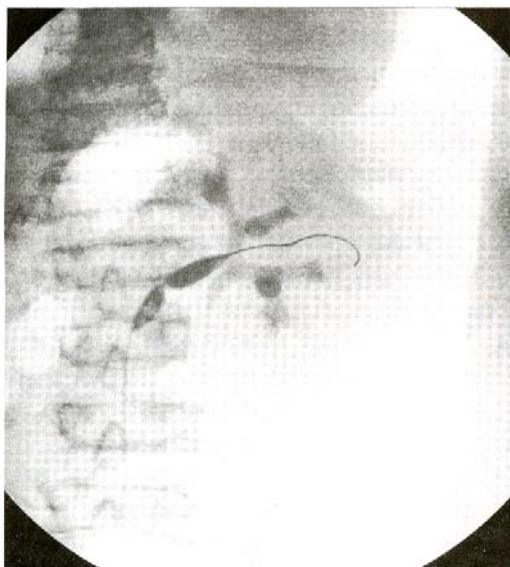


Figura 3: Visualización de la muesca provocada por la importante estenosis de la arteria renal izquierda con el balón de dilatación no insuflado

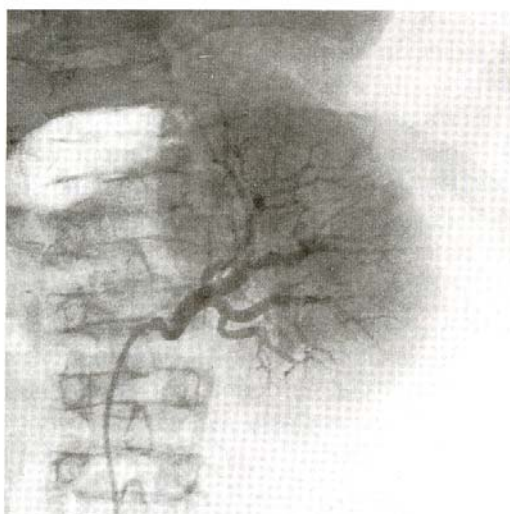


Figura 4: Arteria renal izquierda tras la angioplastia transluminal percutánea

DISCUSIÓN

La estenosis de la arteria renal inducida por radioterapia (EARIR) es una causa rara de HTA y nefropatía isquémica. Sin embargo, es una patología a descartar ante un paciente varón, joven, sin datos de arteriosclerosis sistémica y con antecedentes de radioterapia abdominal.

Fakhouri y col.⁽¹²⁾ identificaron 7 casos de EARIR entre 14534 pacientes referidos a su Unidad de Hipertensión, entre Octubre de 1984 y Diciembre de 1999. Ello implica una prevalencia de menos del 0,5% por mil pacientes hipertensos. Estos autores utilizaron cuatro criterios fundamentales para el diagnóstico de EARIR, todos los cuales estaban presentes en nuestro caso:

- 1) Normotensión antes de la irradiación.
- 2) Historia de irradiación abdominal, con una dosis de ≥ 25 grays.
- 3) Asociación de lesiones regionales inducidas por radiación.
- 4) Ausencia de enfermedad arterial en áreas no irradiadas:

De los 7 casos descritos, todos eran hombres, con una edad media en el momento del diagnóstico de EARIR de 39 años, una edad bastante superior que la de nuestro paciente y la del resto de casos descritos en la literatura (24 y 19 años respectivamente). La predominancia del sexo masculino puede ser debida a que cierto tipo de tumores abdominales radiosensibles (tumor de Wilms, linfoma de Hodgkin, tumores testiculares) son más frecuentes en los varones. La dosis media de radiación sobre el área que incluía las arterias renales fue de 40 grays (4.000 rads en nuestro caso), dosis muy superior a la dosis umbral (20-25 grays) a partir de la cual se han descrito cam-

confirma la anulación funcional casi total del riñón derecho, con visualización de dos mínimos restos en ambos polos renales y un riñón izquierdo normofuncionante.

bios histológicos a nivel renal postradioterapia⁽¹³⁾. Las cifras de presión arterial media de estos pacientes fueron de 170/105 mmHg y se hallaban en tratamiento con doble terapia antihipertensiva. El filtrado glomerular medio fue de 67 ml/min al inicio de los síntomas, al igual que en nuestro caso.

Según los datos de la literatura^(5,6,14,15,16), la EARIR puede ser uni (63% de los casos) o bilateral. Sin embargo, la localización suele ser en la mayoría de los casos a nivel proximal.

La asociación de otras lesiones por radiación es frecuente. Se han descrito casos de atrofia renal (segmentaria o global), fibrosis retroperitoneal, enfermedad hepática venooclusiva⁽¹²⁾. Nuestro paciente desarrolló una pancreatitis crónica y una colangitis esclerosante, una atrofia renal derecha prácticamente completa y un infarto del cono medular. Todo esto nos fue de especial utilidad para el diagnóstico de EARIR, ya que las lesiones secundarias a radioterapia a nivel de arterias renales no presentan un patrón específico en la arteriografía que las diferencie de las lesiones arterioscleróticas.

En base a estudios experimentales, se han descrito tres tipos de lesiones por radiación a nivel de grandes vasos⁽¹⁷⁾, que no son mas que distintos estadios evolutivos de una misma entidad:

- 1) Proliferación miointimal, con depósitos de colágeno, miofibroblastos y fibrina a nivel intimal, que es la forma más frecuente.
- 2) Fibrosis periadventicial, como consecuencia del daño del vasa vasorum. Después de la radiación, tienen lugar cambios significativos a nivel de los vasa vasorum, con daño endotelial, edema subendotelial y necrosis fibrinoide de la pared de los vasos con infiltrado de células mononucleares.

- 3) Arteriosclerosis acelerada, a lo que contribuye la presencia de HTA y otros factores de riesgo cardiovascular.

En el desarrollo de estos fenómenos, el óxido nítrico (ON) parece jugar un papel muy importante. En un modelo de nefropatía por radiación en ratas⁽¹⁸⁾, se comprueba como tras la radiación se produce un déficit de GMPc urinario, que es un mediador del ON.

El tratamiento de elección de la EARIR es la angioplastia renal transluminal percutánea (ARTP), siempre que no exista un daño severo de la vascularización intrarrenal, provocada por nefritis postradiación. Los resultados con ARTP son favorables, aunque a veces es necesario realizar varias insuflaciones de alta presión y/o implantación de un stent^(12,19). La evolución inicial es buena, con descenso de las cifras tensionales y mejoría de la función renal. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo permanece incierto y no existen estudios sobre porcentaje de reestenosis. Se han descrito algunos casos de aneurismas renales después de la ARTP.

En algún caso aislado con estenosis de arteria renal y nefropatía postradiación se ha realizado nefrectomía por HTA refractaria y actividad renina aumentada^(14,20).

En conclusión, podemos afirmar que la EARIR es una causa poco frecuente de nefropatía isquémica, pero a tener en cuenta en pacientes con historia previa de radioterapia sobre región abdominal. Por ello, es muy importante hacer un seguimiento de estos pacientes, con determinaciones periódicas de cifras tensionales y función renal. Si en algún momento de la evolución presentaran insuficiencia renal o HTA, sería conveniente realizar alguna prueba diagnóstica (TAC helicoidal, renograma con captopril y/o arteriografía) para descartar la existencia de EARIR. La medida terapéutica de elección en estos ca-

sos es la ARTP y la evolución clínica y analítica posterior dependerá en gran parte de la existencia de nefropatía postradiación asociada, con atrofia renal.

Correspondencia:

Dr^a. Isabel Pérez Flores

Servicio de Nefrología. Hospital General

Universitario Gregorio Marañón

C/ Dr Esquerdo, 46.

28007 Madrid.

Referencias

1. DUBEC JJ, MUNK PL, TSANG V, LEE MJ, JANZEN DL, BUCKLEY J, SEAL M, TAYLOR D. Carotid artery stenosis in patients who have undergone radiation therapy for head and neck malignancy. *Br J Radiol* 1998; 71: 872-875.
2. PIEDBOIS P, BECQUEMIN JP, BLANC I, MAZERON JJ, LANGE F, MELLIERE D, Le BOURGEOIS JP. Arterial occlusive disease after radiotherapy: A report of fourteen cases. *Radiother Oncol* 1990; 17: 133-140.
3. SAVLOV ED, NAHHAS WA, MAY AG. Iliac and femoral arteriosclerosis following pelvic irradiation for carcinoma of the ovary. Report of a case. *Obstet Gynecol* 1969; 34: 345-351.
4. LEWIS J, ROBERTS JT, GHOLKAR A. Subclavian artery stenosis presenting as posterior cerebrovascular events after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Clin Oncol* 1997; 9: 122-123.
5. STAAB GE, TEGTMEYER CJ, CONSTABLE WC. Radiation-induced renovascular hypertension. *Am J Roentgenol* 1976; 126 (3): 634-637.
6. GERLOCK AJ Jr, GONCHARENKO VA, EKELUND L. Radiation-induced stenosis of the renal artery causing hypertension: case report. *J Urol* 1977; 118(6): 1064-5.
7. JACOBSON HR. Ischemic nephropathy: An overlooked clinical entity? *Kidney Int* 1988; 34: 729-734.
8. GRECO BA, BREYER JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 167-187.
9. CANZANELLO VJ, TEXTOR SC. Noninvasive diagnosis of renovascular disease. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1172-1176.
10. MANN SJ, PICKERING TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. *Ann Intern Med* 1992; 117: 845-851.
11. DERKX FH, SCHALEKAMP MA. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 1994; 344: 237-241.
12. FAKHOURI F, LA BATIDE ALANORE A, REROLLE JP, GUERY B, RAYNAUD A, PLOUIN PF. Presentation and revascularization outcomes in patients with radiation-induced renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (2): 302-309.
13. BOTTCHEER HD, SCHNEPPER E. Etiology, clinical manifestations and prognosis of radiation nephritis. *Strahlentherapie* 1983; 159 (3): 168-172.
14. SALVI S, GREEN DM, BRECHER ML, MAGOOS I, GAMBOA LN, FISHER JE, BALIAH T, AFSHANI. Renal artery stenosis and hypertension after abdominal irradiation for Hodgkin disease. Successful treatment with nephrectomy. *Urology* 1983; 21: 611-615.
15. MINTON MJ, MELVOR J, CAPPUCCIO FP, MACGREGOR GA, NEWLANDS ES. Renovascular hypertension following radiotherapy and chemotherapy treated by transluminal angioplasty. *Clin Radiol* 1986; 37: 399-401.
16. STANLEY P, GYEPES MT, OLSON DL, GATES GF. Renovascular hypertension in children and adolescents. *Radiology* 1978; 129: 123-131.
17. FAJARDO LF, BERTHRONG M. Vascular lesions following radiation. *Pathol Annu* 1988; 23: 297-330.
18. COHEN EP, FISH BL, MOULDER JE. The role of nitric oxide in radiation nephropathy. *Arch Physiol Biochem* 1996; 104(2): 200-206.
19. MILUTINOVIC J, DARCY M, THOMPSON KA. Radiation-induced renovascular hypertension successfully treated with transluminal angioplasty: case report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990; 13 (1): 29-31.
20. SHAPIRO AP, CAVALLO T, COOPER W, LAPENAS D, BRON K, BERG G. Hypertension in radiation nephritis. Report of a patient with unilateral disease, elevated renin activity levels, and reversal after unilateral nephrectomy. *Arch Intern Med* 1977; 137 (7): 848-851.

