

## Doença Arterial Coronariana Acelerada em Jovem Submetido à Radioterapia do Mediastino

### Accelerated Coronary Artery Disease in a Young Patient Submitted to Mediastinal Radiotherapy

*Antônio Sérgio Cordeiro da Rocha, André Casarsa Marques, Felipe José Monassa Pittella,  
Valmir Barzan, Paulo Roberto Dutra da Silva\**

Relata-se um caso de doença arterial coronariana (DAC) grave em paciente jovem submetido no passado à irradiação do mediastino para tratamento complementar de timoma linfoepitelial. O paciente de 32 anos de idade foi admitido no hospital com quadro de infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, sendo tratado com angioplastia primária de artéria circunflexa. Ele apresentava história pregressa de irradiação do mediastino e 2 episódios de IAM aos 27 e aos 31 anos de idade. Como fatores de risco tradicionais, apresentava dislipidemia, com elevação dos níveis de colesterol total, LDL colesterol e triglicérides, e ex-tabagismo. Na cinecoronariografia foi verificada a presença de doença multiarterial. Em razão da extensão e da gravidade das lesões arteriais coronarianas apresentadas pelo paciente atribui-se à radioterapia mediastinal o papel de acelerador da doença.

**Palavras-chave:** Doença coronariana precoce, Irradiação torácica, Doença arterial coronariana acelerada

We report a case of severe coronary artery disease (CAD) in a young patient submitted to mantle mediastinal radiation as a complementary treatment of lymphoepithelial thymoma in the past. The 32 year-old male patient was admitted to the hospital with an acute ST elevation myocardial infarction (AMI) that was treated with primary angioplasty of the circumflex artery. He had a past history of mantle mediastinal radiation therapy and two episodes of AMI at ages 27 and 31. He had high LDL cholesterol and triglycerides, low HDL cholesterol, and a past history of smoking. At coronary angiography there was severe multivessel disease. Due to the unexpected severity of the CAD in this young man we attributed the acceleration of the disease to the mediastinal radiation.

**Keywords:** Early coronary artery disease, Thoracic irradiation, Accelerated coronary artery disease

A irradiação torácica pode causar inflamação aguda e fibrose progressiva do pericárdio, do miocárdio e do endocárdio (valvar e arterial)<sup>1</sup>. A maioria das informações clínicas a cerca dos efeitos cardíacos da irradiação torácica é baseada em estudos de pacientes com câncer de mama ou Doença de Hodgkin, que desenvolveram doença sintomática durante o curso do tratamento ou durante o seguimento<sup>2</sup>. A doença do pericárdio é uma das manifestações mais comuns, mas fibrose miocárdica e cardiomiopatia, doença arterial coronariana (DAC) acelerada, anormalidades da condução

intracardíaca e disfunção valvares podem, também, ocorrer meses ou anos após a irradiação<sup>3</sup>.

Apesar do risco de acometimento arterial coronariano com a irradiação do mediastino, pouco se sabe a respeito da associação entre a radioterapia e a DAC precoce ou acelerada.

O presente estudo tem como objetivo relatar o caso de um jovem paciente que desenvolveu uma forma agressiva de DAC, anos após submeter-se à radioterapia do mediastino.

\* Instituto Nacional de Cardiologia – INC (RJ)

## Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 32 anos de idade, branco, marceneiro, deu entrada no hospital com quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST, 8 horas após o início da dor precordial. Ele foi submetido à angioplastia primária, com colocação de stent intracoronariano, em artéria circunflexa. Após esse procedimento, o paciente permaneceu assintomático durante o período restante da sua internação.

Na história patológica pregressa havia o relato de irradiação do mediastino, ocorrida entre os 12 e 13 anos de idade, para o tratamento complementar de timoma linfoepitelial, quando foram aplicados 4000rads. Havia ainda relato de IAM aos 27 anos e aos 31 anos de idade (o último tratado com angioplastia primária, com colocação de stent em artéria descendente anterior). Relatava história de tabagismo, interrompido há 1 ano, e dislipidemia caracterizada por elevação dos níveis de colesterol total, LDL colesterol e triglicerídeos e redução do HDL colesterol. Negava hipertensão arterial, diabetes, história familiar de DAC, uso de drogas ilícitas ou etilismo. Fazia uso irregular de aspirina, atenolol, captopril, monitrato de isossorbida e sinvastatina.

Ao exame físico, as mucosas eram coradas e anictéricas; pulsos arteriais palpáveis nas 4 extremidades e normais; PA=140mmHg/70mmHg; FC=60bpm; Ictus no 5º EIE, na linha hemiclavicular, ocupando 2 polpas digitais, com onda pré-sistólica

palpável em DLE; ausculta com ritmo regular, bulhas normofonéticas; B4 em ponta e S5 2+/6+ em ponta, irradiando-se para BEE; pulmões limpos e abdômen sem visceromegalias; membros inferiores sem anormalidades. RX de tórax com área cardíaca e circulação pulmonar normais. Ecocardiograma bidimensional transtorácico mostrava diâmetros cavitários normais, disfunção sistólica moderada, IM moderada e hipocinesia inferior, apical e infero-septal. Os níveis de antitrombina III, homocisteína, fibrinogênio, proteína-C reativa titulada, T4 livre e TSH estavam normais. Anticorpo anticardiolipina estava ausente. A atividade da proteína-C estava levemente abaixo do normal (Tabela 1).

A cinecoronariografia (Figuras 1, 2 e 3) mostrava envolvimento difuso das 3 principais artérias coronárias, com acometimento grave das artérias descendente anterior e circunflexa.

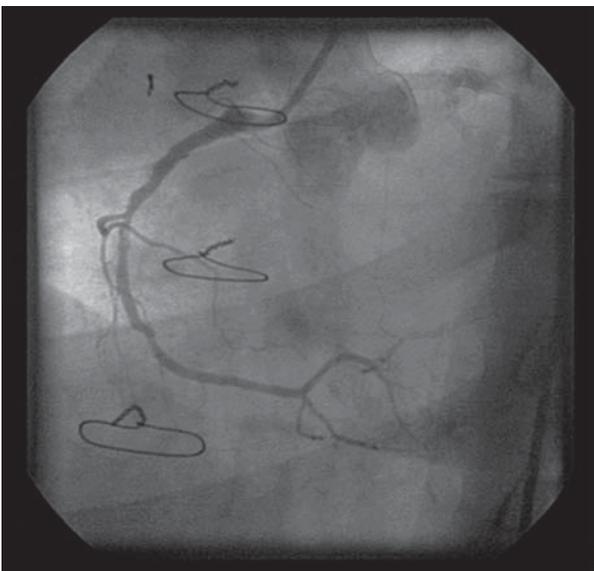
**Tabela 1**

**Valores dos marcadores séricos de trombose**

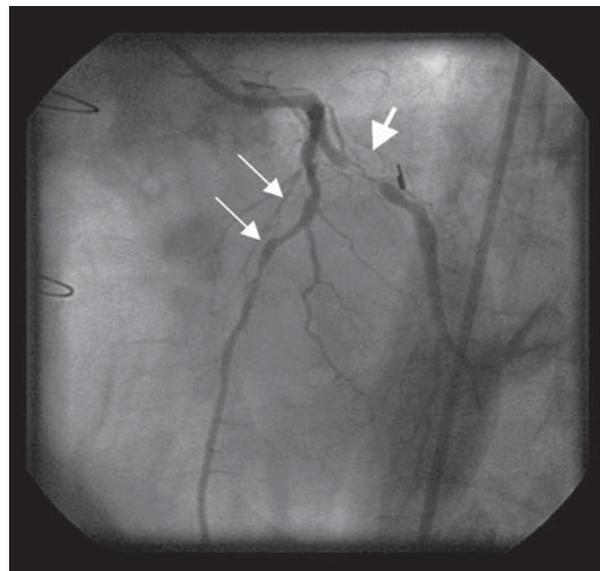
	Valores Encontrados	Valores de Referência
Antitrombina III	114%	75 a 122%
Atividade da Proteína C	59%	60 a 140%
Homocisteína	13,8 umol/l	5,0 a 15,0 umol/l
TSH	2,22 UI/ml	0,49 a 4,67 UI/ml
T4 Livre	1,30 UI/ml	0,71 a 1,85 UI/ml
Ac Anticardiolipina	negativo	negativo

TSH= hormônio estimulador da tireóide;

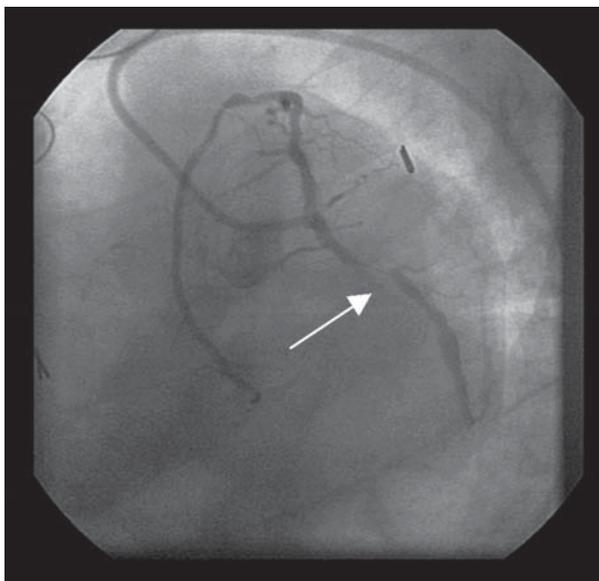
Ac Anticardiolipina= anticorpo anticardiolipina



**Figura 1**  
Coronária direita em OAE, envolvimento difuso e lesão moderada no 1/3 médio. Notam-se os fios cirúrgicos da toracotomia para retirada do timoma.



**Figura 2**  
Coronária esquerda em OAE, mostrando envolvimento difuso tanto da DA (setas mais finas) quanto da CX (seta mais espessa). Nota-se lesão subtotal da CX em seu 1/3 proximal (seta mais espessa).



**Figura 3**  
Coronária esquerda em OAE caudo-cranial, mostrando a lesão subtotal da CX (seta).

## Discussão

O espectro de doenças cardiovasculares associadas com a irradiação é amplo e inclui efeitos diretos e indiretos tais como: pericardite, fibrose miocárdica, doença arterial coronariana (DAC), doenças orovalvares, anormalidades no tecido de condução e arritmias cardíacas, disfunção autonômica e alterações vasculares<sup>1-3</sup>.

Alguns estudos demonstraram que os sobreviventes de Doença de Hodgkin tratados com irradiação estão sob risco aumentado de doença cardiovascular fatal e não-fatal<sup>4,5</sup>. No entanto, esse risco somente se torna estatisticamente significativo 5 a 10 anos após a radioterapia<sup>5</sup>. Em estudo publicado por Totterman et al.<sup>6</sup> foi verificado que os sobreviventes do tratamento radioterápico para doença de Hodgkin, entre 1961 e 1991, antes dos 21 anos de idade, sofreram IAM não-fatais 41,5 vezes mais freqüentemente do que indivíduos-controle da mesma faixa etária. Esses eventos ocorreram de 3 anos a 22 anos após a radioterapia. Cerca de 70% dos pacientes receberam mais de 40Gy, como no presente caso.

Em estudo recente<sup>7</sup>, 4040 pacientes com linfoma de Hodgkin, após se submeterem à radioterapia, foram acompanhados por no mínimo 2 anos. A DAC foi diagnosticada em 42 (10,4%) indivíduos, com uma mediana de 9 anos após a radioterapia. A incidência atuarial de DAC neste estudo foi de 3% em 5 anos, 6% em 10 anos e 10% em 20 anos. Na época da radioterapia, os pacientes que desenvolveram DAC eram mais velhos do que aqueles que não a

desenvolveram (34 anos versus 24 anos). Todos apresentavam pelo menos 1 fator de risco para aterosclerose coronariana.

O paciente aqui relatado, embora apresentasse 2 fatores de risco, foi submetido à irradiação entre os 12 e 13 anos de idade. O fato de o paciente não fumar ou não apresentar evidência de dislipidemia por ocasião da radioterapia implica ainda mais a irradiação torácica como mecanismo desencadeador da disfunção endotelial, abrindo caminho para a instalação, aceleração e agressividade da aterosclerose coronariana.

Ainda de acordo com o estudo de Hull et al.<sup>7</sup>, as artérias coronárias mais envolvidas foram: a artéria descendente anterior e a circumflexa, observação essa também encontrada em dois outros estudos<sup>8,9</sup>. No presente caso, apesar de todas as três artérias principais estarem envolvidas, as obstruções eram mais graves na descendente anterior e na circumflexa (Figuras 2 e 3).

Outros fatores de risco não convencionais como: níveis elevados de homocisteína, fibrinogênio, lipoproteína(a), PCRT ou presença de anticorpos anticardiolipina e antifosfolípido, que têm sido implicados com o desenvolvimento de aterosclerose coronariana<sup>10,11</sup>, não foram encontrados no paciente em questão.

A DAC é uma doença traiçoeira e devastadora porque, muitas vezes, indivíduos aparentemente normais morrem ou tornam-se incapacitados temporária ou permanentemente, subitamente. Quando os indivíduos acometidos têm menos que 40 anos, as conseqüências são trágicas para a família e para a sociedade. Afortunadamente, a incidência de DAC e/ou IAM em adultos jovens é baixa. A maioria dos estudos indica que somente cerca de 3% dos casos de DAC ocorrem abaixo dos 40 anos<sup>12</sup>. Entretanto, há que se considerar que os indivíduos que requerem atenção médica devido à doença sintomática representam a "ponta de um iceberg" quando se considera conjuntamente a doença subclínica e a doença clinicamente manifesta. A verdadeira prevalência da DAC é subestimada porque dificilmente indivíduos assintomáticos submetem-se à rigorosa investigação da doença. Realmente, quando investigações com ultra-som intravascular são utilizadas, como no estudo de Tuzcu et al.<sup>13</sup>, a prevalência da doença chega a ser maior do que 50% nos indivíduos com média de idade de 33 anos e em cerca de 1 em cada 6 adolescentes, manifestando lesões coronarianas.

Necropsias realizadas em indivíduos abaixo de 34 anos de idade, falecidos de causas não-

cardiovasculares, demonstram que 50% deles tinham aterosclerose coronariana<sup>14</sup>.

O caso aqui apresentado poderia perfeitamente enquadrar-se no perfil dos pacientes com idade inferior a 40 anos, e com pelo menos 2 fatores de risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica coronariana. No entanto, ele contraria a evidência angiográfica da maioria dos estudos que avaliaram pacientes jovens com manifestações clínicas da DAC. Geralmente, cerca de 20% desses indivíduos apresentam coronárias normais ou lesões univasculares (70% dos casos)<sup>12</sup>. Além disso, o paciente não é usuário de cocaína, nem portador de diabetes ou tem história familiar de DAC prematura, fatores que sabidamente contribuem, além do tabagismo, para a manifestação prematura ou acelerada da doença<sup>11,14,15</sup>.

Os diversos aspectos identificados na literatura e neste estudo de caso enfatizam a conveniência do acompanhamento cuidadoso, em longo prazo, com a realização periódica de exames não-invasivos que procurem identificar a DAC em pacientes que se submetem à radioterapia torácica, especialmente nos portadores de fatores de risco para a aterosclerose coronariana.

No presente caso, considera-se adequado atribuir à radioterapia do mediastino, sofrida pelo paciente ainda na adolescência, a condição de mecanismo acelerador da agressiva aterosclerose coronariana constatada.

## Referências

1. Byrd III BF, Mendes LA. Cardiac complications of mediastinal radiotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:750-51.
2. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 1996;27:766-73.
3. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:743-49.
4. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;45:55-75.
5. Lee GK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease. University of Minnesota experience. *Int J Radiol Oncol Biol Phys.* 2000;48:169-79.
6. Totterman KJ, Pesonen E, Siltanen P. Radiation related chronic heart disease. *Chest.* 1983;83:875-78.
7. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA.* 2003;290:2831-837.
8. Reinders JG, Heimen BJ, Olofsen-van Aacht MJ. Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiother Oncol.* 1999;51:35-42.
9. King V, Constine LS, Clark D, et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiol Oncol Biol Phys.* 1996;36:881-89.
10. Hackam DG, Anand SS. Emergent risk factors for atherosclerosis vascular disease. A critical review of the evidence. *JAMA.* 2003;290:932-40.
11. Izar MC, Fonseca FAM, Ihara SSM, et al. Fatores de risco, marcadores bioquímicos e polimorfismos genéticos na doença arterial coronariana prematura. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80:379-87.
12. Klein LW, Sandeep N. Coronary artery disease in young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:529-31.
13. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation.* 2001;103:2705-710.
14. Strong JP, Malcom GT, McHahan CA, et al. Prevalence and extension of atherosclerosis in adolescent and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA.* 1999;281:727-35.
15. Mills JD, Mansfield MW, Grant PJ. Elevated fibrinogen in the healthy male relatives of patients with severe, premature coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2002;23:1276-281.