

Complicaciones tardías de la radioterapia ocular

Late complications of the ocular radiotherapy

Julio Lázaro González García,^I Dania Santos Silva,^{II} Franklyn Alain Abreu Perdomo,^{II} María de los Ángeles Melgares Ramos,^{II} Yamelyn Tania Valdivia Bregado^{II}

^I Hospital General Docente "Héroes del Baire". Isla de la Juventud, Cuba.

^{II} Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La radioterapia es uno de los pilares terapéuticos utilizados en la oncología, no exenta de producir daño ocular, lo que constituye un fenómeno bien establecido. La aparición de complicaciones continúa siendo la principal preocupación de la aplicación de la radioterapia, a pesar del empleo de nuevas estrategias que buscan reducir las complicaciones y mejorar el índice terapéutico. Se presenta una paciente femenina de 63 años con diagnóstico de carcinoma epidermoide de la conjuntiva, moderadamente diferenciado G-II, invasor (T3N0M0) en ojo izquierdo, que llevó tratamiento quirúrgico y radioterapia superficial complementaria. Como complicación tardía, la paciente presentó catarata radiógena, que recibió tratamiento quirúrgico, además de aneurismas conjuntivales en el área tratada.

Palabras clave: radioterapia; catarata; aneurisma conjuntival; complicaciones oculares por radioterapia; carcinoma epidermoide de conjuntiva.

ABSTRACT

Radiotherapy is one of the therapeutic pillars used in oncology, but ocular damage may occur and this is a well-established phenomenon. The occurrence of complications remains the main concern for the application of radiotherapy, despite the use of new strategies to reduce complications and to improve the therapeutic rate. Here is a 63 years old female patient, who was diagnosed with epidermoid carcinoma of the conjunctiva, moderately differentiated G-II invader (T3N0M0) in the left eye. She was surgically treated and received supplementary superficial radiotherapy. As a late complication, the patient presented with radiogenic cataract treated by surgery, in addition to conjunctival aneurysms in the treated area as well.

Key words: radiotherapy; cataract; conjunctive aneurysm; ocular radiotherapy toxicity; epidermoid carcinoma of the conjunctiva.

INTRODUCCIÓN

No pasó mucho tiempo posterior al descubrimiento de los rayos X que *Chalupecky* publicó su estudio de los efectos de estos en el ojo. Más tarde, *Birch-Hirshfeld* y *Ammon* destacaron, además, la relativa radiosensibilidad del ojo cuando reportaron la primera catarata radioinducida.¹

El daño ocular provocado por la radioterapia es un fenómeno bien establecido. La aparición de complicaciones tardías posterior al tratamiento continúa siendo la principal limitación de esta, a pesar del empleo creciente de estrategias que buscan mejorar el índice terapéutico.² Esta afectación involucra a todas las estructuras del aparato visual y a todo el espectro de modalidades de la radioterapia. Su génesis va a estar determinada por múltiples factores: los relacionados con el tratamiento (la dosis de radiación administrada, el fraccionamiento de esta, el volumen de la irradiación); los relacionados con la neoplasia (la estirpe celular), así como los factores dependientes del paciente (la región tratada, las enfermedades sistémicas asociadas, los trastornos preexistentes en la microcirculación, las enfermedades crónicas del tejido conectivo y las enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus), así como la utilización de la cirugía o de la quimioterapia.² La toxicidad ocular por radiación incluye daños transitorios o permanentes, los cuales se pueden presentar de forma temprana (aguda) o tardía (crónica) y se presentan en todas las modalidades de la radioterapia.

CASO CLÍNICO

Se presenta una paciente femenina de 63 años de edad, con antecedentes de tumor conjuntival en región bulbar superior y temporal, con infiltración corneal estadiada, como T3N0M0 en ojo izquierdo, en el año 1999, para lo cual fue intervenida quirúrgicamente con resultado anatómico-patológico de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado G-II, invasor. Se realizó además tratamiento adyuvante con radioterapia superficial, con una dosis total de 60 Gy (fraccionada en 200 cGy por sesión, 30 dosis), con lo que se consiguió el control de la enfermedad, hasta que en el año 2002 comenzó a presentar disminución de la visión en el ojo tratado. Al examen oftalmológico se observó opacidad subcapsular posterior del cristalino, con mejor agudeza visual corregida de 0,3 (20/60), para lo cual se realizó tratamiento quirúrgico de la catarata radiógena, con evolución satisfactoria, visión de 1,0 (20/20). No se recoge otro antecedente patológico personal.

Ahora acude a la consulta de seguimiento. Al examen físico se observa en ojo izquierdo telangiectasia en área quirúrgica con aneurismas múltiples de los vasos de la conjuntiva bulbar (Fig. 1).

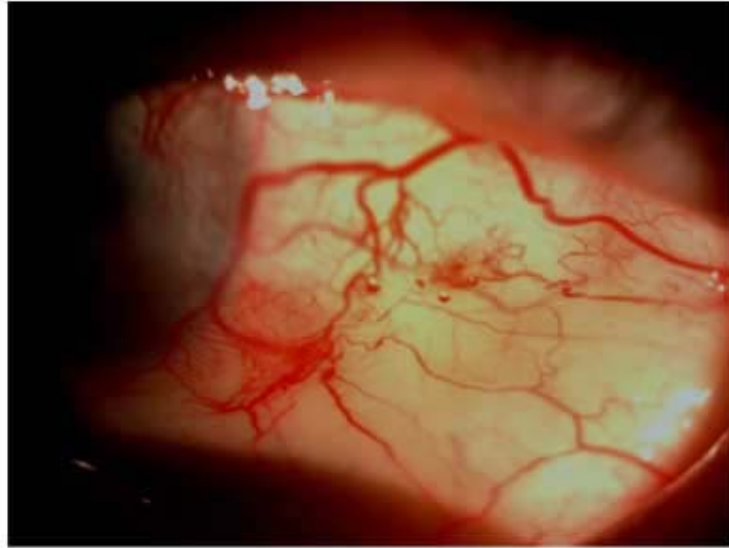


Fig. 1. Telangiectasia en área quirúrgica con aneurismas múltiples de los vasos de la conjuntiva bulbar.

En el segmento anterior Pannus corneal, desde hora 2 hasta hora 3, atrofia sectorial del iris hora 3, pseudofaquia con dispersión de pigmentos pre y retrolentales (Fig. 2).

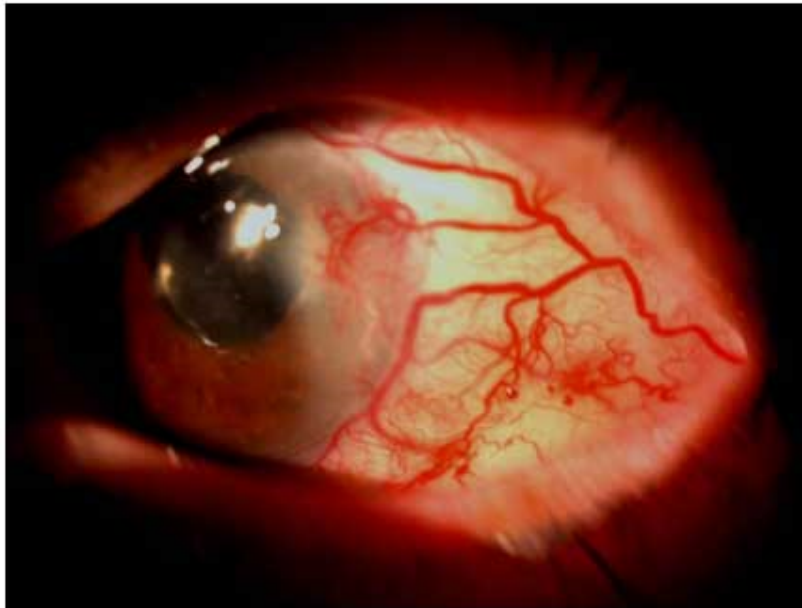


Fig. 2. Pannus corneal, atrofia sectorial del iris y pseudofaquia con dispersión de pigmentos pre y retrolentales.

MEDIOS TRANSPARENTES

En el examen de fondo de ojo de ambos ojos se observó papila de bordes definidos, anillo neuroretiniano de coloración y aspecto normal. Mácula con pérdida del brillo foveal. Vasos con estrechamiento arteriolar generalizado. Resto de aspecto senil. La

agudeza visual fue de 1,0 en ambos ojos y la presión intraocular fue: ojo derecho: 12 mm/Hg y ojo izquierdo: 14 mm/Hg (tonómetro de Goldmann).

DISCUSIÓN

El empleo de radiaciones ionizantes en el tratamiento del cáncer está condicionado por la necesidad de evitar la aparición de complicaciones sobre los tejidos sanos irradiados. La aparición de estas, tempranas o tardías, constituyen una realidad médica cotidiana.²

FISIOPATOLOGÍA DE LA TOXICIDAD TARDÍA

En el momento actual se considera que la toxicidad es una secuencia dinámica de acontecimientos celulares que se inicia en el mismo momento de la exposición a la radioterapia. A pesar de que las manifestaciones clínicas varían a lo largo del tiempo, la fisiopatología es la de un fenómeno continuo, progresivo e irreversible, que guarda estrecha relación con los fenómenos fisiológicos del daño y la reparación tisular, y cada tejido lo muestra de forma particular.

El mecanismo biológico del daño radioinducido debe ser considerado desde el momento del inicio de este. Inicialmente se produce una respuesta aguda a través de la liberación de citoquinas por las células parenquimatosas, inflamatorias, endoteliales y del estroma, incluidas en el volumen de tejido irradiado. Este hecho desencadenará una cascada de fenómenos inflamatorios que conducirán al establecimiento de una progresiva fibrosis, que representa el paradigma de la toxicidad tardía severa posradioterapia, por su carácter irreversible y las dificultades que entraña su tratamiento. La secuencia de acontecimientos que conducirán a la fibrosis se inicia con la liberación de citoquinas por los tejidos sanos en respuesta al daño infligido por el tratamiento; así la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6) tendrá efectos autocrinos y paracrinos. El estímulo continuo y su traducción en forma de liberación constante de citoquinas, así como la interacción de estas con otras familias de citoquinas, resultará en la expresión de citoquinas profibróticas (activadoras de fibroblastos) que facilitarán el establecimiento de la fibrosis posterior. Esta secuencia de acontecimientos es el modelo de los fenómenos normales de cicatrización de los tejidos. La diferencia fundamental estribaría en la perpetuación de este proceso debido a la desregulación en la expresión de citoquinas.²

Las complicaciones oculares secundarias a la radiación ocurren, no solo como consecuencia del tratamiento directo de los tumores oculares, sino también cuando el ojo está en el trayecto de la radiación y el campo de irradiación incluye irremediamente total o parcialmente el contenido ocular u orbitario.³ La complicación tardía más común es la formación de cataratas, ya que el cristalino es la estructura ocular más sensible a los efectos de la radiación ionizante.^{4,5} Numerosas han sido las publicaciones en la literatura médica desde inicios de la primera mitad del pasado siglo que reportan el efecto cataratogénico de las radiaciones.

La formación de catarata clínicamente significativa ocurre entre el 40 y 50 % de los pacientes sometidos a tratamiento radiante,⁶ mientras que autores como *Shields* y otros encontraron una incidencia del 70 % de los casos estudiados. Por su parte, *Tsimpida* y otros reportaron un 60 % de los casos en su investigación.⁷ *Choi* publicó en una serie de casos de 25 pacientes y 32 ojos en un seguimiento de 20 años en pacientes con retinoblastoma sometidos a radioterapia, con complicaciones inducidas por radiación y de ellos, 6 (54,5 %) con cataratas.⁸

En un estudio de 94 pacientes sobrevivientes de rhabdomiosarcoma (RMS) orbitario, el 82 % desarrollaron catarata unilateral, y luego necesitaron tratamiento quirúrgico,⁹ mientras que en el año 2007 el Grupo de Estudio Colaborativo de Melanoma reportó que la incidencia de cataratas posterior al tratamiento con braquiterapia (I-125) en un estudio retrospectivo de 5 años fue del 83 % de los ojos estudiados.¹⁰

Se ha demostrado que una sola dosis de 2 Gy o de 44 a 55 Gy fraccionadas^{4-6,11,12} puede inducir la formación de cataratas; incluso con dosis mucho menores se incrementa el riesgo de formación de estas, el cual va a ser directamente proporcional al aumento de la dosis durante el tratamiento radiante. La toxicidad es más común cuando la dosis es superior a los 36 Gy.¹³⁻¹⁶ Sin embargo, se describe que la tolerancia del cristalino es de 10 a 12 Gy cuando se utiliza radioterapia fraccionada y la incidencia de cataratas disminuye cuando se utiliza escudos para el cristalino.⁴ El tiempo de aparición de la opacidad del cristalino puede ser variable, pero diversos autores coinciden que este está comprendido entre los 2 y los 5 años posteriores a la radioterapia.

Ferrufino-Ponce y Henderson reportan que las cataratas posradiación toman un tiempo alrededor de 42 meses (3,5 años) en desarrollarse, mientras que *Son* y otros¹⁰ y *Mosen y Hasabelo* describen un rango entre 25 y 50 meses (2 y 4 años) y 26-37 meses (2,2-3 años) respectivamente.⁶ El tiempo medio de aparición de la catarata es de 5 años y 9 meses en el estudio publicado por *Choi* y otros.⁸ Otros autores han encontrado que la opacidad del cristalino aparece usualmente entre los 3 y 9 años posteriores al tratamiento radiante.⁴ En nuestro caso la paciente desarrolló catarata subcapsular posterior a 3 años después del tratamiento con radioterapia, lo que concuerda con los hallazgos de otros autores.

Fisiopatológicamente el daño cataratogénico de la radiación ocurre en la "zona germinativa" en la cara anterior del cristalino, donde las células divididas forman las fibras proteicas.⁶ Este daño provoca afectación del ADN de las células proliferativas, las cuales, como consecuencia, se vuelven redondeadas similares a las de la vejiga (células soldadas). Las fibras cristaliniánas comienzan a deformarse y los restos (proteínas desnaturalizadas) se acumulan en la región subcapsular, especialmente en la posterior.¹⁰

Por otra parte, los daños radioinducidos tardíos en la superficie ocular son variados; los más frecuentes los constituyen el síndrome de ojo seco (queratitis sicca) por afectación de la glándula lagrimal principal y las glándulas lagrimales accesorias (*Krause y Wolfring*), la canaliculitis y la obstrucción del conducto lagrimal (que provoca epífora a veces intratable) y la deficiencia de células madres limbares, que se desarrolla en aproximadamente 30 % de los pacientes sometidos a irradiación total del segmento anterior.^{2,17}

En la conjuntiva se producen efectos tardíos posteriores al tratamiento, que pueden llevar a comprometer la visión y afectan de manera especial la calidad de vida de los pacientes. Estas abarcan un espectro que van desde la metaplasia escamosa de la conjuntiva tarsal, con queratinización de esta (que puede causar dolor y queratopatía si ocurre en el párpado superior), hasta la atrofia y la necrosis de la conjuntiva bulbar irradiada.¹⁷ Los vasos sanguíneos, a su vez, sufren cambios histológicos irreversibles similares a los del tumor al ser irradiados. Aunque estos se manifiestan con más frecuencia e intensidad en los vasos conjuntivales que en los vasos retinianos, la aparición de daños manifiestos en los vasos conjuntivales puede orientarnos sobre la magnitud del daño vascular en la estructura ocular.

Los hallazgos microscópicos muestran afinamiento de las paredes arteriolas y capilares, así como depleción progresiva de células endoteliales con afinamiento

arteriolar¹⁻³ y de la membrana basal, oclusión vascular y escape de líquido al espacio intersticial; los pequeños vasos desarrollan efusión, dilatación fusiforme, aunque la presencia de microaneurismas y neovascularización son menos frecuentes en los vasos conjuntivales. Se produce además un estrechamiento de la luz capilar y obstrucciones localizadas con zona de microinfartos.^{10,18,19}

La radioterapia constituye en la actualidad unos de los pilares de tratamiento con que contamos en nuestra batalla contra el cáncer. Aun así no está exento de complicaciones tanto tempranas como tardías que limitan su uso, algunas de las cuales causan alteraciones tanto funcionales como orgánicas en ocasiones irreversibles como las que se presentan a nivel ocular. Es de vital importancia el conocimiento por parte del personal médico y la información acertada a los pacientes, así como el diagnóstico y el tratamiento oportuno de estas complicaciones, para garantizar no solo el control y la curación del paciente oncológico, sino el menor daño posible al tejido sano para garantizar una calidad de vida adecuada. Aunque a nivel ocular las complicaciones más frecuentes son las cataratas, la retinopatía, la neuropatía óptica radiógena y el síndrome de ojo seco severo, se pueden presentar alteraciones a nivel de todas las estructuras del órgano de la visión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Finger TP. Radiation treatment. In: Karcioğlu AZ. Orbital tumors diagnosis and treatment. New York: Springer; 2005. p. 398-409.
2. Montero A, Hervás A, Morera R, Sancho S, Córdoba S, Corona JA, et al. Control de síntomas crónicos: efectos secundarios del tratamiento con radioterapia y quimioterapia. *Oncología*. 2005 [citado 17 de abril de 2014]; 28(3): 41-50. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037848352005000300008&lng=es
3. Sanabria MR, Fernández-Muñoz M. Complicaciones oculares tras teleterapia: caso clínico. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 [citado 3 de abril de 2014]; 82(6): 361-4. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036566912007000600008&lng=es
4. Yadav BS, Sharma SC. Orbital lymphoma: role of radiation. *Indian J Ophthalmol*. 2009 [citado 3 de abril de 2014]; 57(2): 91-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2684420/>
5. Whelan KF. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 [citado 2 de abril de 2014]; 54(1): 103-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2783513/>
6. Cho WK, Lee SE, Paik JS, Cho SG, Yang SW. Risk potentiality of frontline radiotherapy associated cataract in primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Korean J Ophthalmol*. 2013 [citado 3 de abril de 2014]; 27(4): 243-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3730065/>
7. Tsimpida M, Hungerford J, Arora A, Cohen V. Plaque radiotherapy treatment with ruthenium-106 for iris malignant melanoma. *Eye*. 2011 [citado 3 de abril de 2014]; 25(12): 1607-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234466/>

8. Choi SY. Long term follow-up results of external beam radiotherapy as primary treatment for retinoblastoma. J Korean Med Sci. 2010 [citado 2 de abril de 2014]; 25(4):546-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844604/>
9. Huh WW, Mahajan A. Multidisciplinary management of orbital rhabdomyosarcoma. In: Esmali B. Ophthalmic Oncology. London: Springer; 2011. p. 61-7.
10. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. Eye. 2013 [citado 2 de abril de 2014]; 27(2):163-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574249/>
11. Nam H, Ahn YC, Kim YD. Prognostic significance of anatomic subsites: results of radiation therapy for 66 patients with localized orbital marginal zone B cell lymphoma. Radiother Oncol. 2009; 90:236-41.
12. Behrens R, Dietze G. Monitoring the eye lens: which dose quantity is adequate? Phys Med Biol. 2010; 55:4047-62.
13. Ferreri AJ, Dolcetti R, Du MQ. Ocular adnexal MALT lymphoma: an intriguing model for antigen-driven lymphomagenesis and microbial-targeted therapy. Ann Oncol. 2008; 19:835-46.
14. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. Blood. 2009; 114:501-10.
15. De Cicco L, Cella L, Liuzzi R. Radiation therapy in primary orbital lymphoma: a single institution retrospective analysis. Radiat Oncol. 2009; 4:60.
16. Son SH, Choi BO, Kim GW. Primary radiation therapy in patients with localized orbital marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT Lymphoma). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 77:86-91.
17. Damato B, Kacperek A, Errington D, Heimann: Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Saudi J Ophthalmol. 2013 [citado 3 de abril de 2014]; 27(3):151-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770228/>
18. Gupta A, Dhawahir-Scala F, Smith A, Young L, Charles S. Radiation retinopathy: case report and review. BMC Ophthalmol. 2007 [citado 3 de abril de 2014]; 7:6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1855313/>
19. Ghauri AJ, Musadiq M, Sha Y, Elsherbini S. Late onset of subfoveal choroidal neovascularization following cerebral radiotherapy. BMJ. 2010 [citado 3 de abril de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3027866/>

Recibido: 19 de enero de 2015.

Aprobado: 12 de diciembre de 2015.

Julio Lázaro González García. Hospital General Docente "Héroes del Baire". Isla de la Juventud, Cuba. Correo electrónico: juliog@infomed.sld.cu