

RECUESTO PREOPERATORIO DE PLAQUETAS EN EL CANCER DE PANCREAS Y SU VALOR PRONOSTICO. ACTUALIZACIÓN



Columnista Experto de SIIC
Dr. Miguel Echenique Elizondo

Cirujano General. Profesor Titular de Cirugía, Unidad Docente de Medicina, Universidad del País Vasco, San Sebastián, España

Otro trabajo publicado: Echenique Elizondo M: «Linfangiomas quísticos intraabdominales», *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 93 (11):741-743, 2001

San Sebastián, España (**especial para SIIC**)

Impedir el crecimiento de la enfermedad micrometastásica con terapia antiangiogénica a largo plazo representa una estrategia válida para tumores sólidos refractarios a terapias sistémicas.

INTRODUCCION

La opinión de Folkmann de 1971 «el crecimiento tumoral es angiogénesis dependiente» ha sido ampliamente aceptada dos décadas más tarde. Muchos factores se encuentran envueltos en la formación de nuevos vasos y los modelos experimentales no son lo suficientemente complejos y adecuados para valorar todos y cada uno de ellos. Recientes trabajos tratan de correlacionar la expresión del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) con el pronóstico en diversos tipos de cánceres. Werheul y Pinedo (1) han encontrado que las concentraciones de VEGF se relacionan con el recuento plaquetario durante el tratamiento. No encuentran relación con la masa tumoral, al indicar que las tasas de VEGF no dependen de las células tumorales, y sí en cambio con las tasas de plaquetas (2,3). Parece que las plaquetas juegan un papel esencial en la angiogénesis (1).

En clínica se ha encontrado que el recuento plaquetario tiene valor pronóstico en los pacientes con algunos tipos de cáncer y que anomalías de coagulación se encuentran con frecuencia en ellos (4-9). En estudios preclínicos las interacciones tumor-plaqueta han sido ampliamente estudiadas y relacionadas con el crecimiento tumoral y la formación de metástasis. Especialmente la relación entre los recuentos plaquetarios y factores que afectan a la angiogénesis han sido revisados por Pinedo y cols (10). El cáncer de páncreas está asociado con el peor pronóstico de todos los cánceres humanos, con rápido crecimiento tumoral que hace esperar la presencia de potentes mecanismos de angiogénesis.

La hipótesis del presente trabajo ha consistido en determinar si la valoración de la tasa de plaquetas realizada de manera preoperatoria puede representar una variable pronóstica en el cáncer de páncreas intervenido que justifique acciones posteriores sobre los mecanismos de angiogénesis.

MATERIAL Y METODOS

Hemos revisado retrospectivamente 144 casos de adenocarcinoma de páncreas tratados entre 1978 y 1998. Fueron considerados operables 35 pacientes y susceptibles de resección curativa 21 de ellos. Fueron reseccables con intención curativa 49 pacientes (grupo A). Se realizó resección paliativa ó algún procedimiento derivativo en 86 pacientes y en nueve se optó por abstención quirúrgica tras laparotomía debido a los hallazgos operatorios (tabla1).

TABLA 1. **Pacientes intervenidos.**

Tipo de intervención	n
Resección con finalidad curativa	49
Resección con finalidad paliativa o derivación	86
Abstención quirúrgica	9

Se determinó la tasa preoperatoria de plaquetas en todos los casos dentro de la valoración analítica general preoperatoria (tabla 2).

TABLA 2. Valores plaquetarios preoperatorios.

Tipo de intervención	Plaquetas/mm ³
Resección con finalidad curativa	298 000 ± 86 000
Resección con finalidad paliativa o derivación	342 000 ± 76 000
Abstención quirúrgica	412 000 ± 56 000

Ambos grupos (A y B) fueron divididos en dos subgrupos: a) < 200 000 plaquetas/mm³, y b) > 200 000 plaquetas/mm³. Se analizaron las supervivencias de ambos subgrupos. Se realizó un nuevo corte a nivel de 300 000 plaquetas/mm³ y también se estudió la supervivencia. El análisis de datos se realizó con un programa SPSS 8.0.

RESULTADOS

La valoración de esta serie se realizó retrospectivamente y de manera no homogénea, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de valorar el grado de evidencia. Los resultados permiten observar diferencias significativas de supervivencia ($p < 0.05$) con el corte realizado a nivel de 200 000 plaquetas/mm³ (figura 1)

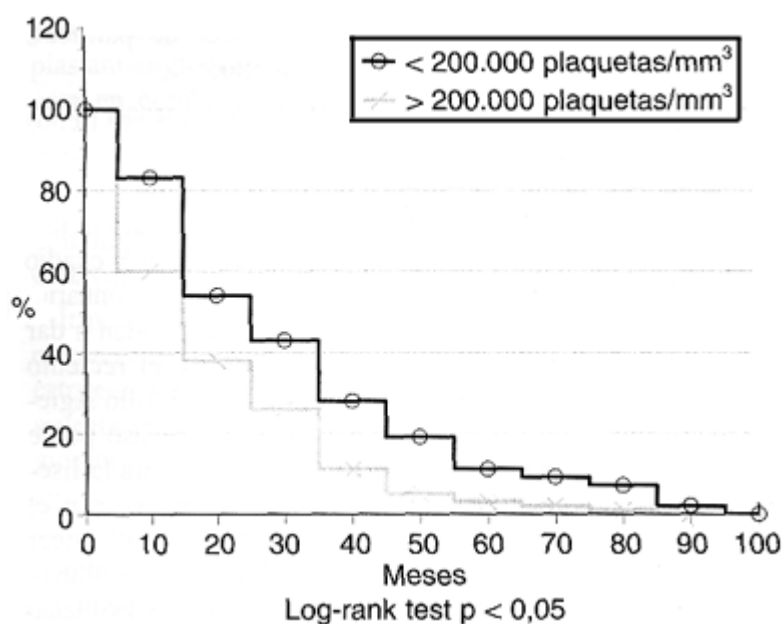


Figura 1. Supervivencia.

y muy significativas ($p < 0,01$) con el corte de 300 000 plaquetas/mm³ (figura 2) en los pacientes resecaados. De ello puede deducirse que una variación en el estudio de esta variable supone un factor pronóstico en relación a la tasa plaquetaria preoperatoria.

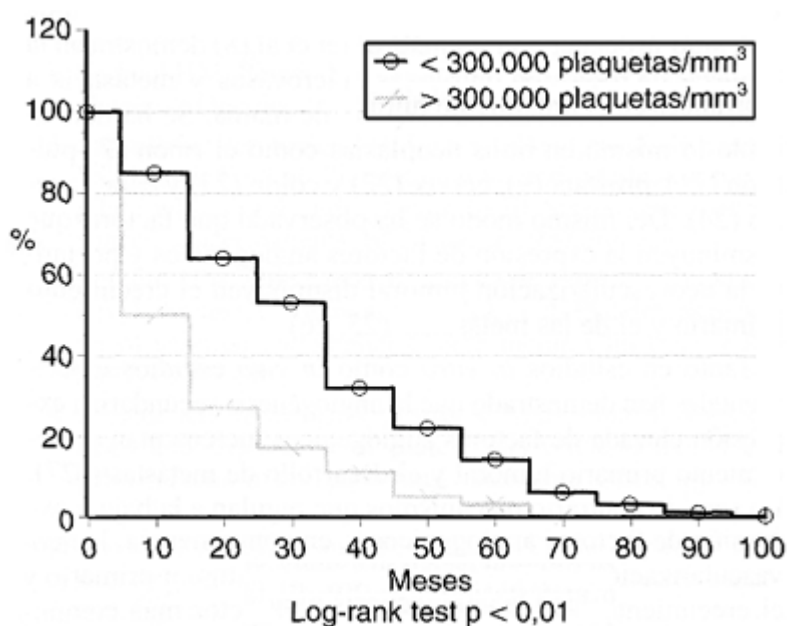


Figura 2. Supervivencia.

No se observaron diferencias significativas de supervivencia en pacientes con resección paliativa ó procedimiento derivativo.

DISCUSION

Aunque los estudios translacionales no tienen un impacto directo en el tratamiento del cáncer, oncólogos y cirujanos deben conocer el papel potencial de las plaquetas en el crecimiento tumoral. La investigación clínica y preclínica confirman que el crecimiento tumoral depende de la angiogénesis (11). La activación de la cascada de la coagulación es frecuente en los pacientes cancerosos, y entre ellos en el cáncer de páncreas. Las plaquetas constituyen elementos a considerar en la angiogénesis tumoral (12,13). Son una fuente rica en estimuladores e inhibidores de la angiogénesis y su interacción con el endotelio (14). De aquí se deducen los beneficiosos efectos de la anticoagulación en el paciente canceroso y que la inhibición de la acción de las plaquetas en el endotelio inhibe a su vez la angiogénesis.

Es sabido que las plaquetas sintetizan un gran número de factores angiogénicos, que incluyen VEGF (15). Se estima que existe una activación intratumoral de las plaquetas que liberan VEGF (con aumento de la angiogénesis y de la permeabilidad vascular) debido al enlentecimiento vascular a ese nivel y la fijación plaquetaria por proteínas activadas tales como el factor von Willebrand (16).

La angiogénesis no es un proceso. Depende de la activación en el tumor o estructuras del huésped de factores angiogénicos. Uno de ellos es el VEGF, un mitógeno endotelial potente y selectivo. Ha sido asociado con crecimiento y progresión tumoral en una serie de neoplasias. La angiogénesis es esencial para la progresión tumoral y de las metástasis (17-19), así como crecimientos tumorales superiores a 1-2 mm de diámetro (20). Un aumento de la vascularidad aumenta el riesgo de diseminación hematológica. El recuento microvascular es una medida indirecta de la angiogénesis. Weidner y cols (8) demostraron la correlación entre el número de microvasos y metástasis a distancia en el carcinoma invasivo de mama. Se ha demostrado lo mismo en otras neoplasias localizadas en riñón (7), pulmón (21), próstata (9), cérvix (22), colon (23), cara y cuello (24). Del mismo modo, se ha observado que factores que disminuyen la expresión de factores angiogénicos y por lo tanto la neovascularización tumoral disminuyen el crecimiento primario y el de las metástasis (25,26).

Tanto estudios in vitro como in vivo y experimentales han demostrado que la angiogénesis secundaria a expresión elevada de factores angiogénicos incrementa el crecimiento primario tumoral y el desarrollo de metástasis (27). En sentido contrario, mecanismos que regulan a la baja la expresión de factores angiogénicos y, en consecuencia, la neovascularización tumoral hacen disminuir el tumor primario y el crecimiento metastásico (28,29). El factor más comúnmente asociado con la angiogénesis tumoral es el VEGF. En el cáncer de colon, pulmón y mama, la expresión elevada de este se asocia con aumento del recuento vascular en las piezas de resección quirúrgicas. Recientes avances en el tratamiento multimodal del cáncer de páncreas localizado, potencialmente resecable, ha modificado las pautas terapéuticas con descenso de las tasas de recidiva locorregional (30). Sin embargo, las tasas de metástasis hepáticas han permanecido inalterables.

Se ha demostrado un efecto perjudicial para la supervivencia en pacientes con cáncer de riñón y

recuentos plaquetarios superiores a $338.000/\text{mm}^3$ (7) y similares resultados se han observado en pacientes con cáncer cervical, endometrial, ovárico y de pulmón. En tumores renales se ha encontrado una correlación entre el recuento microvascular y el pronóstico.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es una citoquina homodimérica codificada por el cromosoma 6p21.3. Se han descrito cuatro formas diferentes, de 121, 165, 189 y 206 aminoácidos. El VEGF es un potente estimulador de la angiogénesis tanto in vivo como in vitro (13). En pacientes con neoplasias renales se ha encontrado una correlación entre los niveles séricos de VEGF y la progresión de la enfermedad (7). El VEGF, según se ha demostrado, aumenta la permeabilidad y tiene actividad mitogénica y quimiotáctica en las células endoteliales y actividad procoagulante. Las plaquetas también juegan un papel esencial en la cicatrización, y si están activadas liberan tras la misma, además del VEGF, otros factores activos en la angiogénesis (13). Asimismo, parece jugar un papel en la diferenciación en el crecimiento y diferenciación del epitelio ductal pancreático (31).

El adenocarcinoma de páncreas es una enfermedad agresiva caracterizada por una alta frecuencia de recidivas locales y metástasis a distancia (32,33). VEGF se ha descrito en todas las líneas celulares de cáncer de páncreas estudiados (34).

En contraste con otros tumores sólidos, el recuento microvascular y la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) no ha sido relacionado con el pronóstico en el cáncer de páncreas (34). Se ha registrado que existe un aumento de recuento plaquetario con mejor supervivencia por las propiedades antiangiogénicas de las plaquetas en esta enfermedad; si el descenso plaquetario indica inhibición de los megacariocitos, como expresión de mala función, enfermedad avanzada no detectable, o ambos mecanismos, permanece por aclarar (35). La relación entre trombopenia e hiperesplenismo debido a la afectación de la vena esplénica no ha podido ser establecida. Es conocido y recientemente descrito por Schwartz y cols que la esplenectomía realizada en el momento de la resección pancreática se traduce en un peor pronóstico (5).

Asimismo se ha demostrado que la activación de la trombina libera VEGF (36,37).

Es clásicamente conocida la existencia de alteraciones de la coagulación en enfermos cancerosos y característicamente en el de páncreas, con signos clínicos característicos: tromboflebitis migratoria (signo de Trousseau) (38), y otros como eritema necrolítico migratorio (39,40), opsoclonus (41), eosinofilia (42) y coagulopatía de consumo (39).

Algunos estudios recientes cuestionan que el recuento vascular predice de forma adecuada la formación de metástasis (34). Ellis y cols (34) no encuentran que la expresión del VEGF sea predictiva de la recidiva tumoral y supervivencia en el cáncer de páncreas. Se piensa (35) que el recuento plaquetario preoperatorio en el cáncer de páncreas tiene implicaciones pronósticas diferentes de las que tiene en otros tumores. Es improbable que un único agente angiogénico sea responsable de la angiogénesis tumoral en todos los tumores. Tal vez el VEGF no sea el único agente angiogénico - principal en el cáncer de páncreas como parece serlo en el cáncer de colon (23). Algunos estudios recientes parecen cuestionar la creencia anterior de que el recuento microvascular predice la formación de metástasis. Parece que ello es lo más descrito en el cáncer de páncreas (34). Otra posibilidad es que cada tumor tenga un índice angiogénico específico, con un perfil peculiar de factores angiogénicos-antiangiogénicos. Por ello tal vez el VEGF no sea el factor angiogénico dominante en el cáncer de páncreas.

El recuento plaquetario preoperatorio debe ser incluido en los índices clínicos y patológicos de análisis en pacientes con cáncer de páncreas. Ha sido estudiada en el cáncer de páncreas la expresión del VEGF y el recuento microvascular con la intención de determinar la recidiva tumoral y la supervivencia, con resultados dispares (34). Se han encontrado elevadas expresiones de VEGF en todas las líneas de cáncer de páncreas estudiados. Otra posibilidad es que cada tumor tenga un índice angiogénico específico, con un perfil peculiar de factores angiogénicos-antiangiogénicos. Por ello tal vez el VEGF no sea el factor angiogénico dominante en el cáncer de páncreas.

Existen dos posibles explicaciones para ello:

- Es posible que el desarrollo de las metástasis sea menos angiogénico dependiente en algunos tipos de tumores. Por ejemplo, se ha visto que en el cáncer gástrico de tipo intestinal (habitualmente asociado a grandes metástasis) el recuento vascular se correlaciona con el estadio y la formación de metástasis (20,43). Por el contrario, en los adenocarcinomas tipo gástrico, que tienden a dar metástasis peritoneales y más pequeñas, el recuento vascular es menor que en el tipo intestinal. Ello sugiere que el adenocarcinoma tipo gástrico difuso puede no requerir un alto grado de angiogénesis para la diseminación vascular. Tal vez suceda lo mismo con el adenocarcinoma de páncreas. Las recidivas del cáncer de páncreas pueden ser localizadas, distantes o de ambos tipos. Las metástasis son en general múltiples y pequeñas, probablemente por una baja actividad angiogénica, especialmente cuando se las compara con otros tumores metastásicos como las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.

- Es posible que la angiogénesis sea sólo una etapa en el proceso secuencial de la formación de metástasis (44). Por ello un alto grado de neovascularidad y elevada expresión de factores angiogénicos pueden ser necesarios, pero no suficientes, para producir metástasis. Así si un tumor tiene un alto índice angiogénico y no expresa otros elementos necesarios para la formación de metástasis (moléculas de adhesión/cohesión, factores de motilidad, receptores de factores de crecimiento, etc). En dichos casos un estudio multiparamétrico puede ser necesario para determinar que combinación de factores es necesaria en cada caso para predecir el desarrollo de metástasis y/o recidiva tumoral (20). En contraste, otras células pueden tener elevación de la expresión de otros factores que regulan la cascada metastásica, pero carecen de los mecanismos de inicio para el desarrollo de la actividad angiogénica necesaria para facilitar el desarrollo de dichas metástasis (34).

La falta de correlación del recuento vascular y expresión del VEGF no debe ser impedimento para el estudio de terapias antiangiogénicas en el cáncer de páncreas. Estas terapias antiangiogénicas pueden ser más efectivas cuando se usan en combinación con tratamientos adyuvantes en pacientes con enfermedad residual estimada pequeña para prevenir su conversión a un tipo angiogénico fenotípicamente. Es improbable que estas terapias antiangiogénicas tengan gran impacto en pacientes con enfermedad metastásica de gran volumen (47-49). La trombopenia asociada al cáncer de páncreas es un hecho conocido (50) y que responde a los esteroides (51), aunque en algunas ocasiones sea refractaria a ellos e incluso a otros tratamientos como la PGD2, tal vez como expresión de malfunción de los megacariocitos, así como tasas bajas de hemoglobina se han relacionado con elevados niveles de VEGF (52). Puede representar una activación medular con buena función de los megacariocitos.

Impedir el crecimiento de la enfermedad micrometastásica con terapia antiangiogénica a largo plazo representa una estrategia válida para tumores sólidos refractarios a terapias sistémicas. A pesar del aumento del conocimiento de la angiogénesis tumoral inducida, el mecanismo por el que los agentes antiangiogénicos inhiben el crecimiento permanece desconocido. Algunos ensayos clínicos con terapias antiangiogénicas se encuentran actualmente en curso (29,53,54). Parecen existir concentraciones elevadas de VEGF en el suero de los pacientes cancerosos con relación a los controles sanos.

Continúan los progresos, durante los últimos años, en el intento de aplicar terapias alternativas a las habitualmente empleadas como tratamiento complementario y multimodal en el cáncer de páncreas avanzado, conocido por su mal pronóstico (55-60).

BIBLIOGRAFIA

1. Verheul, H.m.; Pinedo, H.m. Tumor growth: A putative role for platelets? *Oncologist* 1.998. 3(2).II
2. Salgado, R.; Vermeulen, P.B.; Benoy, I.; Weytjens, R.; Huguet, P.; Van Marck, E.; Dirix, L.Y. Platelet number and interleukin-6 correlate with VEGF but not with bFGF serum levels of advanced cancer patients. *Br J Cancer* 1.999.80(5).892-897
3. Alcalde, R.E.; Terakado, N.; Otsuki, K.; Matsumura, T. Angiogenesis and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in oral squamous carcinoma. *Oncology* 1.997. 54(4).324-328
4. Schwartz, R.E.; Harrison, L.E.; Conlon, K.C. The impact of splenectomy on outcomes after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am coll Surg* 1.999.188.516-521
5. Hernández, E., Lavine, M.; Dunton, C..J. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer* 1.992. 69.2975-2977.
6. O'Byrne, K.J.; Dobbs, N.; Propper, D. Vascular endothelial growth factor platelet counts and prognosis in renal cancer. *Lancet* 1.999.353.1494-1495
7. Weidner, N.; Semple, J.P.; Welch, W.R.; Folkman, J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast cancer. *N Engl J Med* 1.991.32. 1- 8
8. Weidner, N.; Carroll, P.R.; Flax, J.; Blumenfeld, W.; Folkman, J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostatic carcinoma. *Am J Pathol* 1.993.143.401-401.
9. Pinedo, H.M.; Verheul, H.M.; D'Amato, R.J.; Folkman, J. Involvement of platelets in tumor angiogenesis?. *Lancet* 1.998.352.1775-1777.
10. Kisker O, Becker CM, Prox D, Fannon M, D'Amato R, Flynn E, Fogler WE, Sim BK, Allred EN, Pirie-Shepherd SR, Folkman JContinuous administration of endostatin by intraperitoneally implanted osmotic pump improves the efficacy and potency of therapy in a mouse xenograft tumor model. *Cancer Res.* 2001 .5;61(20):7669-74.
11. Baker CH, Solorzano CC, Fidler IJ. Angiogenesis and cancer metastasis: antiangiogenic therapy of human pancreatic adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2001 ;6(2):59-65.
12. Banks, R.E.; Forbes, M.A; Kinsey, S.E.; Stanley, A.; Ingham, E.; Walters, C.; Selby, P.J. Release of angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: significance for VEGF measurements and cancer biology. *Br J Cancer* 1.998. 77(6).956-964
13. Wartiovaara, U.; Salven, P.; Mikkola, H.; Lassila, R.; Kaukonen, J.; Joukov, V.; Orpana, A.; Ristimaki, A.; Heikinheimo, M.; Joensuu, H.; Alitalo, K.; Palotie, A. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation. *Thromb Haemost* 1.998.80(1).171-175.
14. Gannon G, Mandriota SJ, Cui L, Baetens D, Pepper MS, Christofori G. Overexpression of vascular endothelial growth factor-A165 enhances tumor angiogenesis but not metastasis during beta-cell carcinogenesis. *Cancer Res.*2002 .15;62(2):603-8.

15. Bloomston M, Shafii A, Zervos EE, Rosemurgy AS. TIMP-1 overexpression in pancreatic cancer attenuates tumor growth, decreases implantation and metastasis, and inhibits angiogenesis. *J Surg Res.* 2002 ;102(1):39-44.
16. Nagy K, Palfia Z, Rez G. Quantitative microvascular changes during azaserine-initiated pancreatic carcinogenesis. *Acta Biol Hung.* 2001;52(4):403-9.
17. Tomioka D, Maehara N, Kuba K, Mizumoto K, Tanaka M, Matsumoto K, Nakamura T. Inhibition of growth, invasion, and metastasis of human pancreatic carcinoma cells by NK4 in an orthotopic mouse model. *Cancer Res.* 2001.15;61(20):7518-24.
18. Salven, P.; Orpana, A.; Joensuu, H. Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res.* 1999 5(3):487-491
19. Ellis, L.M.; Fidler, I.J. Angiogenesis and metastasis. *Eur J Cancer.* 1996.32:2451-2460.
20. Macchiarini, P.; Fontanini, G.; Hardin, M.; Squartini, F.; Angeletti, C. Relation of neovascularization to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet.* 1992.340:145-146
21. Smith-McCune, K.K.; Weidner, N. Demonstration and characterization of angiogenic properties of cervical dysplasia. *Cancer Res.* 1994.54:800-804.
22. Takahashi, Y.; Kitadai, Y.; Bucana, C.D.; Clary, K.R.; Ellis, L.M. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor KDR, correlates with vascularity, metastasis and proliferation in human colon cancer. *Cancer Res.* 1995.55:3964-3968.
23. Sauter, E.R.; Nesbit, M.; Watson, J.C.; Klein-Szanto, A.; Litwin, S.; Herlyn, M. Vascular endothelial growth factor is a marker of tumor invasion and metastasis in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 1999.5(4):775-782
24. Benjamin, L.E.; Golijanin, D.; Itin, A.; Podes, D.; Keshet, E. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest.* 1999 103(2):159-165
25. Okamoto, K.; Oshika, Y.; Fukushima, Y.; Yoshimura, M.; Ohnishi, Y.; Tokunaga, T.; Hashimoto, T.; Hatanaka, H.; Tomii, Y.; Yoshida, Y.; Miura, S.; Tsuchida, T.; Kijima, H.; Yamazaki, H.; Nakamura, M.; Ueyama, Y. Inhibition of liver metastasis of colon cancer by in vivo administration of anti-vascular endothelial growth factor antibody. *Oncol Rep.* 1999.6(3):553-556
26. Yoon DY, Buchler P, Saarikoski ST, Hines OJ, Reber HA, Hankinson O. Identification of genes differentially induced by hypoxia in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 ;288(4):882-6.
27. Asano, M.; Yukita, A.; Suzuki, H. Wide spectrum of antitumor activity of a neutralizing monoclonal antibody to human vascular endothelial growth factor. *Jpn J Cancer Res.* 1999.90(1) 93-100
28. Tomioka D, Maehara N, Kuba K, Mizumoto K, Tanaka M, Matsumoto K, Nakamura T. Inhibition of growth, invasion, and metastasis of human pancreatic carcinoma cells by NK4 in an orthotopic mouse model. *Cancer Res.* 2001.15;61(20):7518-24.
29. Itakura, J.; Ishiwata, T.; Friess, H.; Fujii, H.; Matsumoto, Y.; Buchler, M.W.; Korc, M. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic cancer correlates with local disease progression. *Clin Cancer Res.* 1997.3(8):1309-1316
30. Rooman, I.; Schuit, F.; Bouwens, L. Effect of vascular endothelial growth factor on growth and differentiation of pancreatic ductal epithelium. *Lab Invest.* 1997.76(2):225-232
31. Evans, D.B.; Abbruzzese, J.L.; Rich, T.A.; Cancer of the pancreas. En DeVita, V.T.; Hellman, S. y Rosenberg, S.A., eds. *Principles and Practice of Oncology.* Philadelphia. J.B. Lippincott 1997.1054-1087.
32. Staley, C.A.; Lee, J.E.; Cleary, K.R. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg.* 1996.171:118-125.
33. Ellis, L.M., Takahashi, C.J.; Fenoglio, C.J.; Clary, K.R.; Bucana, C.D.; Evans, D.B. Vessel count and vascular endothelial growth factor expression in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 1998.34:337-340.
34. Echenique Elizondo, M. Recuento preoperatorio de plaquetas en el cáncer de páncreas: ¿un factor pronóstico). *Rev Esp Enf Ap Dig.* 2000.92(11):748-752.
35. Chinswangwatanakul, V.; Worthington, T.; Lemoine, N.R.; Williamson, R.C.; Kakkar, A.C. Circulating vascular endothelial growth factor correlates with systemic thrombin generation in patients with pancreatic carcinoma. *Thromb Haemost.* 1999. 81(5):851
36. Verheul, H.M.; Hoeckman, K.; Luyks-de Bakker, S.; Eekman, C.A.; Fohman, CC, Beoxtermann, H.J.; Pinedo, H.M.. Platelet: transporter of vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res.* 1997.3(12):2187-2190
37. Pinzon, R.; Drewinko, B.; Trujillo, J.M.; Guinee, V.; Giacco, G. Pancreatic carcinoma and the Trousseau's syndrome: experience at a large cancer center. *J Clin Oncol.* 1986.4(4):509-514.
38. Holub, G.; Fisher, M. Consumption coagulopathy in pancreatic carcinoma. *Med Welt.* 1972.11. 23 (11):370-373.
39. Wilkinson, D.S. Necrolytic migratory erythema with pancreatic carcinoma. *Proc R Soc Med.* 1971.64(12):1197-1198
40. Aggarwal, A.; Williams, D. Opsoclonus as a paraneoplastic manifestation of pancreatic carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997.63(5):687-688.
41. Hirata, J.; Koga, T.; Nishimura, J.; Ibayashi, H. Pancreatic carcinoma associated with marked eosinophilia: a case report. *Eur J Hematol.* 1987.39(5):462-466
42. Takahashi, Y.; Clary, K.R.; Mai, M.; Kitadai, Y.; Bucana, C.D.; Ellis, L.M. Significance of vessel count and vascular endothelial growth factor and its receptor (KDR) in intestinal type gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 1996.2:1679-1684.

43. Fidler, I.J., Ellkis, L.M. The implications of angiogenesis to the biology and therapy of cancer metastasis *Cell* 1.994.79.185-188
44. Yamamoto, Y.; Toi, M.; Kondo, S.; Matsumoto, T.; Suzuki, H., Kiyamura, M.; Tsuruta, K.; Taniguchi, T.; Okamoto, A.; Mori, T.; Yoshida, M.; Ikeda, T.; Tominaga, T. Concentrations of vascular endothelial growth factor in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res* 1.996.2(5).821-826.
45. Kisker O, Onizuka S, Banyard J, Komiyama T, Becker CM, Achilles EG, Barnes CM, O'Reilly MS, Folkman J, Pirie-Shepherd SR. Generation of multiple angiogenesis inhibitors by human pancreatic cancer. *Cancer Res*.2001.;61(19):7298-304.
46. Itakura, J.; Ishiwata, T.; Fujii, H.. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic cancer. *Pancreas* 1.996.13.44(A)
47. Ikeda, N., Adachi, M.; Taki, T.; Huang, C.; Hashida, H.; Takabayashi, A.; Sho, M.; Nakajima, Y.; Kanehiro, H.; Hisanaga, M.; Nakano, H.; Mikaye, M. Prognostic significance of angiogenesis in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1.999.79(9).1553-1563
48. Kuehn, R.; Lelkes, P.I.; Bloechle, C.; Niendorf, A.; Izbicki, J.R. Angiogenesis, angiogenic growth factors, and cell adhesion molecules are upregulated in chronic pancreatic diseases: angiogenesis in chronic pancreatitis and in pancreatic cancer. *Pancreas* 1.999.18(1).96-103
49. Schwartz, K.A.; Slichter, S.J.; Harker, L.A. Immune-mediated platelet destruction and thrombocytopenia in patients with solid tumors. *Br J Hematol* 1.982.51(1).17-24
50. Swenney, C.J.; Witte, R.S. Thrombocytopenia and pancreatic carcinoma *Wis Med J* 1.995.94(11).611-615
51. Dunst, J.; Pigorsch, S.; Hangsgen, G.; Hintner, I.; Lautenschaleger, C.; Becker, A. Low hemoglobin is associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cancer patients. Does anemia stimulate angiogenesis?. *Strahlenther Onkol* 1.999.175(3).93-96
52. Kariya, T.; Suzuki, H.; Saito, H.; Higashihara, M.; Yamanaka, M. Platelet abnormality with no response to PGD2 in a patient with metastatic pancreas carcinoma and myeloproliferative disorder. *Nippon Ketsuei Gakkai Zasshi* 1.987.50(1).168-174
53. Tsuzuki Y, Carreira CM, Bockhorn M, Xu L, Jain RK, Fukumura D. Pancreas microenvironment promotes VEGF expression and tumor growth: novel window models for pancreatic tumor angiogenesis and microcirculation. *Lab Invest*. 2001 ;81(10):1439-51.
54. Sunamura M, Motoi F, Oonuma M, Hoshida T, Matsuno S. Gene therapy for pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2002 ;29(3):398-404.
55. Yang M, Baranov E, Wang JW, Jiang P, Wang X, Sun FX, Bouvet M, Moossa AR, Penman S, Hoffman RM. Direct external imaging of nascent cancer, tumor progression, angiogenesis, and metastasis on internal organs in the fluorescent orthotopic model. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2002.19;99(6):3824-9.
56. Duda DG, Sunamura M, Lozonoschi L, Yokoyama T, Yatsuoka T, Motoi F, Horii A, Tani K, Asano S, Nakamura Y, Matsuno S. Overexpression of the p53- inducible brain-specific angiogenesis inhibitor 1 suppresses efficiently tumour angiogenesis. *Br J Cancer*. 2002 .1;86(3):490-6.
57. Moore MJ. Pancreatic cancer: what the oncologist can offer for palliation. *Can J Gastroenterol*. 2002 ;16(2):121-4.
58. Diaz VM, Planaguma J, Thomson TM, Reventos J, Paciucci R. Tissue plasminogen activator is required for the growth, invasion, and angiogenesis of pancreatic tumor cells. *Gastroenterology*. 2002 ;122(3):806-19.
59. Ryschich E, Schmidt J, Hammerling GJ, Klar E, Ganss R. Transformation of the microvascular system during multistage tumorigenesis. *Int J Cancer*. 2002 .20;97(6):719-25.
60. Hodgson G, Hager JH, Volik S, Hariono S, Wernick M, Moore D, Nowak N, Albertson DG, Pinkel D, Collins C, Hanahan D, Gray JW. Genome scanning with array CGH delineates regional alterations in mouse islet carcinomas. *Nat Genet*. 2001;29(4):459-64.
61. Bloomston M, Shafii A, Zervos EE, Rosemurgy AS. TIMP-1 overexpression in pancreatic cancer attenuates tumor growth, decreases implantation and metastasis, and inhibits angiogenesis. *J Surg Res*. 2002 ;102(1):39-44.
62. Fujioka S, Yoshida K, Yanagisawa S, Kawakami M, Aoki T, Yamazaki Y. Angiogenesis in pancreatic carcinoma: thymidine phosphorylase expression in stromal cells and intratumoral microvessel density as independent predictors of overall and relapse-free survival. *Cancer*. 2001.1;92(7):1788-97.

ANEURISMA DE ARTÉRIA POPLÍTEA

Columnista Experto de SIIC

Dr. Joaquim Maurício da Motta-Leal-Filho



Diplomado pela Faculdade de Medicina de Teresópolis. Centro de Ciências Biomédicas, Fundação Educacional Serra dos Órgãos, Teresópolis, Brasil, *en colaboración con*

Adbeel Franco-Barbosa, Fabiano Alves Squeff (Diplomados pela Faculdade de Medicina de Teresópolis. Centro de Ciências Biomédicas, Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Columnistas Médicos Expertos de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica) y **Leandro José Correia da Silva** (Médico Assistente do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Hospital Santa Izabel. Salvador, Bahia Brasil. Especialista em Cirurgia Vascular, Universidade de São Paulo. Especialista em Cirurgia Vascular, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. Especialista em Cirurgia Endovascular, Arizona Heart Institute and Foundation, Phoenix, EE.UU.)

Otro trabajo publicado: Motta-Leal-Filho JM, Nacif MS, Franco-Barbosa A, Squeff FA, Tavares RH, Moura-Lopes LG, Pessoa-Júnior VP, Gomes AP, Igreja RP: «Infecciones por *Echinococcus*: As Hidatidosis Humanas», *Jornal Brasileiro de Medicina* 2002 (in press).

Teresópolis, Brasil (**especial para SIIC**)

Por ser o aneurisma de maior incidência entre os aneurismas periféricos, e com uma morbidade significativa, é importante o seu diagnóstico precoce para a realização dos procedimentos cirúrgicos necessários para a evolução favorável desta enfermidade.

RESUMO

O aneurisma de artéria poplítea é o de maior incidência entre os aneurismas periféricos. É uma importante doença, devido à sua morbidade significativa, haja visto promover alterações clínicas súbitas que, se não conduzidas adequadamente, poderão evoluir de forma desfavorável, até com perda do membro. Em muitos casos (em média, 34.8%, na maior série estudada), estão relacionados com aneurisma de artéria aorta abdominal. Com efeito, alterações como a aterosclerose, principal fator desencadeante, lesões cardiovasculares e hipertensão, são associações comuns. No presente artigo os autores realizam uma ampla revisão da literatura, evidenciando-se aspectos clínicos, epidemiológicos, etiopatogênicos dos aneurismas de artéria poplítea ressaltando a importância do diagnóstico precoce e do procedimento cirúrgico na evolução favorável desta enfermidade.

Unitermos: aneurismas, artéria poplítea, aspectos clínicos, etiopatogenia.

ABSTRACT

The popliteal artery aneurysm represents the highest incidence among peripherals aneurysms.

Since it has significant morbidity, it is an important disease. The popliteal artery aneurysm can cause sudden clinicals changes, that if not treated in an appropriate form, will evolve in an unfavorable way, even, with a loss of a limb. In most of cases (nearly 34.8% in the highest serie) they are related with abdominal aorta aneurysm. In addition, conditions like atherosclerosis, mainly factor involved, cardiovascularies lesions and hypertension are commonly associated. In the present paper a literature review was made, with, evidence, in clinicals, epidemiologics, etiopathogenics of popliteal artery aneurysms. They also enphasas the importance of an early diagnosis and the use of surgery procedures to reach a favorable evolution.

Key words: aneurysms, popliteal artery, clinicals aspects, ethiopatogenics.

INTRODUÇÃO

O aneurisma da artéria poplítea é o mais freqüente dos aneurismas periféricos, correspondendo a 70% dos casos.1-3 representando risco importante para o membro acometido, devido às complicações que pode acarretar. Estão sendo reconhecidos com freqüência cada vez maior, como resultado da maior expectativa de vida para os pacientes dos grupos etários mais avançados, que são mais propensos a doença aterosclerótica, etiologia mais comum dos aneurismas.2,4,5 É uma enfermidade quase que exclusiva do sexo masculino, acometendo principalmente pacientes idosos, ocorrendo raramente em mulheres. A bilateralidade é comum, variando de 44% a 68%, nas séries de Whitehouse e colaboradores (1983) e Vermilion e colaboradores (1981), respectivamente. Quando a bilateralidade está presente, existe um aumento da prevalência de aneurismas extra-poplíteos, dentre os quais a mais comum é a

associação com aneurisma de aorta abdominal infra-renal — 62% na série de Whitehouse e colaboradores (1983) e em 40% dos casos de Vermilion e colaboradores (1981). O aneurisma da artéria poplítea costuma evoluir assintomático por tempo prolongado e, na maioria das vezes o paciente só procura o médico quando surge alguma complicação. O tratamento do aneurisma da poplítea é eminentemente cirúrgico e, quanto mais precocemente for realizado, antes que ocorram as complicações, tanto melhores serão os resultados.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O termo aneurisma é derivado do grego e significa dilatação. É considerado verdadeiro quando todas as paredes da artéria estão envolvidas na dilatação.^{5,6} Quanto ao formato, poderá ser fusiforme — quando a dilatação guarda harmonia com a conformação original da artéria — e saciforme ou sacular (forma de saco), se a dilatação envolver predominantemente uma face da artéria. O aneurisma é considerado falso, também chamado pseudo-aneurisma, quando for decorrente de uma dilatação perivascular em forma de um hematoma pulsátil, resultante da rotura espontânea ou traumática (causa mais comum) da parede arterial. O hematoma gera uma reação fibrosa, que, ao se desfazer, formará, então, a nova parede do pseudo-aneurisma. A dilatação da luz arterial deverá ter um diâmetro pelo menos uma vez e meia maior que o esperado para esta artéria.^{7,8} Alguns autores, através de estudos angiográficos e/ou tomográficos, obtiveram medidas de diâmetros arteriais que consideramos como parâmetro normal. Segundo Hollier e colaboradores, o diâmetro máximo normal da artéria poplítea é de seis milímetros.⁷ Já para Rizzo e colaboradores, o diâmetro máximo a ser considerado é de sete milímetros.⁸ Ainda com relação ao diâmetro, é importante considerarmos outras definições que fazem diagnósticos diferenciais com os aneurismas, como a ectasia, que é definida como uma dilatação além do normal, porém, sem atingir 150% do valor normal; e a arteriomegalia, definida como uma ectasia difusa das artérias.

Os aneurismas poplíteos podem ser divididos morfológicamente em três tipos, de acordo com a sua localização: a) proximal, na maioria das vezes, multilobular, habitualmente volumoso e ocupando a área atrás dos côndilos femorais; é mais facilmente palpado, tanto na parte medial, quanto na parte posterior do terço inferior da coxa (é a apresentação mais comum); b) médio, estendendo-se, tanto proximal, quanto distalmente, ao redor do espaço articular do joelho; c) distal, habitualmente menor que as duas formas precedentes e mais dificilmente encontrado.

Estes dois últimos somente podem ser palpados na face posterior do oco poplíteo.

Dentro da variedade de etiologias que podem apresentar os aneurismas arteriais periféricos, observa-se um nítido aumento da incidência dos degenerativos, de origem aterosclerótica. O termo ateroma origina-se da palavra grega usada para descrever caldo grosso (ou mingau), enquanto esclerose significa endurecimento ou endureção.⁹ Os aneurismas de artérias poplíteas despertam grande interesse clínico, haja visto ser o aneurisma periférico encontrado com maior frequência, além de apresentar-se com diferentes manifestações clínicas e complicações.

HISTÓRICO

Em épocas remotas, as complicações geradas pelos aneurismas de artéria poplítea resultavam, muitas vezes, em mutilações e incapacitação do indivíduo acometido. A história natural do aneurisma de poplítea foi primeiramente estudada, através de trabalhos publicados antes do advento da cirurgia restauradora, tendo, como parâmetro, o índice elevado de amputações.

Inicialmente, o estudo clássico realizado na Clínica Mayo, por Gifford e colaboradores (que acompanharam 69 pacientes com 100 aneurismas), em 1953, demonstrou que 33% apresentaram complicações ao longo do mesmo, em sua maioria, tromboembólicas, resultando em 16% de amputações.¹⁰ Da mesma forma, na série relatada por Linton, citada por Inahara, em 1978, que fez acompanhamento de 22 membros, num período de 18 anos, observou a perda de 77% dos membros.¹¹ Nas décadas de setenta e oitenta, novos estudos, com casuísticas expressivas, de aneurismas diagnosticados e não tratados cirurgicamente (por ordem médica ou recusa dos pacientes), trouxeram novas e significativas informações. Em 1970, Wychulis e colaboradores relataram o acompanhamento de 94 aneurismas não complicados em membros assintomáticos. A evolução mostrou que não houve qualquer complicação em 69% dos casos, num período de observação que variou de duas semanas até oito anos. Nos restantes 31% que desenvolveram complicações, a perda do membro ocorreu em 3%.¹² Em 1981, Vermilion e colaboradores publicaram sua experiência com 147 aneurismas, dentre os quais 26 receberam tratamento conservador e cuja evolução se superpõe à série de Wychulis.¹³ Eastcott, comentando os resultados de Vermilion, admitiu que o aneurisma poplíteo pode seguir em alguns pacientes com uma evolução benigna.¹⁴ Schellack e colaboradores, em 1978, divulgaram os resultados da conduta não operatória em 32 aneurismas poplíteos selecionados, sendo seis sintomáticos e 26 assintomáticos. Observaram duas amputações maiores (33%), entre os sintomáticos, e duas complicações importantes (trombose), entre os assintomáticos.¹⁵ Na literatura brasileira encontramos poucos estudiosos no assunto, dentre os quais podemos destacar o pioneirismo de Campos-Christo (Tese em 1977)¹⁶, Vieira, em 1980, pela descrição detalhada dos casos e extensa revisão bibliográfica.¹⁷ Merece igualmente destaque o Prof. Paulo Kauffman, grande estudioso no assunto, e colaboradores, que, em 1984, publicaram a maior casuística, até então, de aneurismas ateroscleróticos da artéria poplítea, num total de 37 casos. Todos receberam tratamento cirúrgico, sendo em três enfermos somente realizada a simpatectomia e desse total somente quatro não evoluíram bem com o tratamento.¹⁸ Em 1987, o Prof. Telmo Bonamico publicou sua estatística, que constava de 38 aneurismas, sendo que 80% encontravam-se complicados no

momento do atendimento. Destes, 90% foram tratados cirurgicamente e houve 10,5% de amputação em toda a série.⁶ Se comparados às estatísticas mais antigas (tratamento conservador), observa-se um número significativamente menor de amputações nos casos mais recentes (tratamento cirúrgico).

EPIDEMIOLOGIA

É sabido que, dentre os aneurismas periféricos, o aneurisma de artéria poplítea é o mais freqüente, sendo responsável por cerca de 70%, em algumas séries, do total de casos de aneurismas periféricos.¹⁻³ Sua incidência vem aumentando ao longo dos anos, devido ao aumento da expectativa de vida da população, pois esta doença acomete principalmente pacientes do sexo masculino (91% a 95%, em algumas séries) na sétima e oitava décadas de vida, e tem, como principal mecanismo fisiopatológico, a aterosclerose.^{19,20} E também ao maior número de diagnósticos feitos por parte dos médicos, devido ao maior conhecimento sobre esta enfermidade e ainda devido a melhoria dos métodos diagnósticos. Apesar de se apresentar, preferencialmente, nesta faixa etária, não exclui faixas etárias inferiores ou superiores.

Uma curiosidade é que raramente acomete o sexo feminino. Outro aspecto importante observado nesta enfermidade é o grande número de casos em que há concomitância no acometimento de outro sítio arterial, dentre os quais pode-se destacar a artéria poplítea contra-lateral (bilateralidade) e a porção infra-renal da aorta abdominal.^{2,5,12,13,21} Quando está presente a doença aneurismática bilateral, aumenta-se a chance, ainda mais, da ocorrência de aneurismas em outros sítios, dentre os quais os mais acometidos são a artéria aorta abdominal, as artérias ilíacas e as artérias femorais.² Segundo Whitehouse e colaboradores, em 1983, a associação entre aneurisma de artéria poplítea e aneurisma de aorta abdominal foi de 62% e a bilateralidade ocorreu em 44%.²¹ Vermilion e colaboradores obtiveram em seus resultados a associação (a. poplítea e a. aorta abdominal infra-renal) em 40% e bilateralidade em 68%.¹³ Rogge e colaboradores, em 1993, publicaram um estudo de 27 anos, com 252 aneurismas em 167 pacientes, no qual havia bilateralidade em 51% dos casos e associação com aneurismas em outros sítios em 38% dos casos.¹⁷ Em 1995, Davidovic e colaboradores publicaram um estudo de 36 anos com casuística de 45 pacientes, no qual evidenciou-se uma incidência de bilateralidade de 28%.²⁰ Na maior série, pesquisada e publicada por Haimovici, em 1999, foram reunidos trabalhos de vários autores, totalizando 576 aneurismas poplíteos, dos quais 258 (44,8%) estavam associados com aneurismas extra-poplíteos. Nesta série, os locais mais acometidos foram a artéria aorta abdominal, com 90 casos (34,8%), artéria femoral comum, com 61 casos, (22,8%), e, artéria ilíaca comum, com 40 casos (16%) (Quadro 1).⁵ Pode-se observar, através dessas estatísticas, que, apesar de altamente variável, há uma grande incidência do acometimento bilateral e da associação com aneurismas extra-poplíteos.

QUADRO 1. Locais dos aneurismas extra-poplíteos associados a 576 aneurismas poplíteos.⁵

Local	Gifford et al	Baird et al	Crichlow e Roberts	Wychulis et al	Buda et al	Chitwood et al	Total	Por cento
Aorta torácica	2	-	-	14	4	-	20	8.0
Aorta abdominal	8	6	6	53	9	8	90	34.8
Ilíaca comum	4	7	-	28	-	1	40	16.0
Ilíaca interna	-	-	-	7	2	-	9	3.5
Ilíaca externa	-	-	-	2	10	-	12	4.8
Femoral comum	9	-	4	40	7	1	61	22.8
Femoral superficial	-	4	-	4	3	-	18	6.8
Arterias viscerais abdominais	-	-	-	1	-	-	4	1.6
Pediosa	1	2	-	-	1	-	3	1.3
Cerebral	-	-	-	-	-	-	1	0.4
Totais	24	19	10	149	46	10	258	100.0

Adaptado de Haimovich H, «Aneurismas arteriais periféricos». In Haimovich H, «Cirurgia vascular. Princípios e técnicas», Rio de Janeiro, DiLivros, 2000, cap 67, pp 893-909.

Os aneurismas de artéria poplítea estão relacionados a uma alta incidência de lesões cardiovasculares, sendo a hipertensão arterial a mais representativa, presente em quase 50% dos casos.⁵

ETIOPATOGENIA

O aneurisma arterial possui etiologia multifatorial, como as lesões ateroscleróticas, micóticas, sífilíticas, traumáticas ou dissecantes. Contudo, têm em comum a fraqueza da parede arterial. A doença aterosclerótica é a causa mais comum (muitas vezes, quase que exclusiva) e está associada a diversos fatores de risco desencadeantes, ou, até mesmo, a precursores da aterosclerose, como a hiperlipidemia, a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, o tabagismo, idade, sexo e etnia, além do componente hereditário. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a doença aterosclerótica como sendo “uma variável combinação de alterações da íntima das artérias, consistindo em aumento de lípidos, complexo de carboidratos, sangue e produtos sanguíneos, tecidos fibrosos, depósitos de cálcio associados com alterações da camada média”.

O principal substrato patológico é a presença da placa de ateroma na luz arterial. A patogênese da doença aterosclerótica vem sendo estudada, na tentativa de ser elucidada, há mais de dois séculos. As teorias pioneiras foram a de Rokitsky (1852), modificada, em 1957, por Duguid & Robertson (1957) — Teoria da Incrustação — que sugeria que “o espessamento intimal resultava da deposição de fibrina com a organização subsequente de fibroblastos e acúmulo secundário de lípidos”.²² Foi modificada quando sugeriu-se que a lesão endotelial celular, com associação da deposição de lípidos, inicia a proliferação intimal. A outra teoria — Teoria da Embebição — sugerida por Virchow, em 1856, e modificada posteriormente dizia que “o acúmulo arterial ocorre devido à perda do mecanismo de remoção de lípidos”.²⁴ Com o passar dos anos, houve uma tendência a fundir essas duas teorias pioneiras e acrescê-las, ainda, da participação da interação de plaquetas com a parede arterial, resultando numa seqüência de eventos assim dispostos:

- alterações hemodinâmicas – lesão endotelial e interação parede arterial-plaquetas
- proliferação de células musculares lisas
- acúmulo de lípidos e lipoproteínas
- mecanismo alterado de remoção de lípidos
- fibrose e desenvolvimento de trombos
- ulceração, calcificação e formação de aneurisma²⁵

Os fatores de risco, portanto, assumem papel crucial nesta seqüência de eventos. A hiperlipidemia é um distúrbio associado à falta ou à anormalidade dos receptores das LDL nos hepatócitos, incapacitando-os de reter e metabolizar essas lipoproteínas. Normalmente, nesses indivíduos, os níveis séricos de colesterol encontram-se habitualmente elevados, desde a idade mais jovem. É mais precoce a aterosclerose nesses pacientes. Os indivíduos homocigotos, com esse distúrbio, raramente vivem mais do que 26 anos. A hipertensão é o fator de risco de maior gravidade da doença aterosclerótica, já que predispõe a constantes lesões hemodinâmicas da placa, podendo agravar os distúrbios já inerentes àquela. Além disso, a hipertensão relaciona-se à doença aterosclerótica mais prematura, independentemente da existência dos outros fatores de risco.^{9,26} O diabetes mellitus, segundo estudo realizado por Haimovici, em 1961, tanto aumenta a incidência da doença, quanto antecipa o seu aparecimento, se comparados àqueles não portadores de diabetes mellitus.²⁷ Não só as manifestações clínicas do diabetes mellitus, mas a manutenção de níveis glicêmicos elevados, favorecem a aterosclerose. Esse mecanismo patogênico ainda não é consenso na literatura. O tabagismo, independente dos fatores de risco mais importantes, como hipercolesterolemia e hipertensão, relaciona-se com a doença aterosclerótica mais precoce, principalmente em indivíduos mais jovens. Há um risco maior, de doença aterosclerótica das extremidades inferiores, e mais precoce, nos homens e mulheres que fumam, do que naqueles que não fumam, até a sexta e sétima décadas de vida.

Com efeito, o tabagismo age também na reatividade das plaquetas, promove vasoconstrição e diminuição do HDL, agravando ainda mais o processo aterosclerótico.⁹ Dentre outros fatores de risco para a doença aterosclerótica, tem-se ainda a hereditariedade, que, não menos importante, tem pouco esclarecimento em relação aos mecanismos fisiopatológicos e bioquímicos de favorecimento à instalação da doença. Com relação aos fatores como sexo e idade, é sabido que predomina na faixa etária acima dos 40 anos, sendo mais freqüente entre 50-70 anos. No entanto, atinge preferencialmente o sexo masculino, na proporção de 4-6:1.²⁵ Por outro lado, no que se refere ao fator raça, não se tem consenso sobre a sua influência no desenvolvimento da doença, sendo, portanto, fruto de inúmeros estudos. É evidente que a doença aterosclerótica é a mais importante etiologia para os aneurismas; no entanto, não podemos esquecer das outras etiologias, haja visto possuírem características ímpares no que se refere à abordagem clínica e terapêutica.

Outra causa de aneurismas periféricos são os chamados aneurismas micóticos — termo empregado pela primeira vez por Osler, em 1885, para descrever aneurismas resultantes de infecção bacteriana²⁸ — causados principalmente por bactérias, dentre as quais destacam-se *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp e *Streptococcus pneumoniae*. Das artérias de membros inferiores, a artéria poplítea é a mais acometida²⁹ Podem ter as seguintes origens:

- embolização das endocardites bacterianas — responsável por 50% dos casos
- infecção de um aneurisma preexistente devido a sepsse
- disseminação direta (contigüidade) ou indireta (linfática) a partir de um abscesso, ou de uma celulite
- a partir de uma lesão traumática e contaminação da parede arterial. Este tipo de aneurisma tem uma chance maior de ruptura³⁰

A sífilis, que possuía um papel importante antes da era antimicrobiana, é bastante incomum na atualidade. A formação aneurismática produzida por trauma agudo, na verdade, é habitualmente um pseudo-aneurisma, ou, até mesmo, uma fístula arterio-venosa, em vez de um aneurisma típico. O traumatismo também pode levar à formação dos chamados

aneurismas dissecantes primários, condição extremamente rara.

ASPECTOS CLÍNICOS

As apresentações clínicas do aneurisma da artéria poplítea podem ou não se manifestar facilmente, dependendo do estágio de evolução da doença. Normalmente, costuma evoluir assintomaticamente por tempo prolongado e sua sintomatologia, na maioria das vezes, está relacionada ao diâmetro do aneurisma, que passará a comprometer as estruturas adjacentes.

Quando cresce, atingindo maiores dimensões, pode comprimir estruturas vizinhas, como a veia ou o nervo homônimos, ocorrendo, então, edema, parestesia e/ou dor no membro. A compressão da veia poplítea poderá simular a trombose venosa profunda. A rotura é um evento pouco freqüente no aneurisma da poplítea, diferentemente do que ocorre com os aneurismas da artéria aorta.

Manifesta-se por dor súbita e aumento do volume local, revestindo-se de extrema gravidade, pondo em risco o membro e, no caso de haver infecção, inclusive a vida do paciente. No entanto, são os episódios isquêmicos, por embolização distal ou trombose aguda severa, as complicações mais graves e mais freqüentes que levam o paciente a procurar o atendimento médico. As manifestações clínicas mais comumente encontradas dessa complicação são dor intensa, ausência de pulsos distais, seguida de palidez, cianose, esfriamento do membro, parestesia da extremidade e incapacidade de movimento. Nesse contexto, a inviabilidade do membro é diagnosticada por alguns parâmetros clínicos, como a sensibilidade e a motricidade, que traduzirão a gravidade da isquemia. Se estes estiverem ausentes, significará perda iminente do membro, devido à morte biológica dos tecidos. Os aneurismas de maiores dimensões têm uma tendência a embolizar, enquanto que nos de menores dimensões a trombose é o evento mais freqüente^{6,9,31}

CONCLUSÃO

O moti da presente revisão sobre aneurisma de artéria poplítea deve-se ao aumento da sua incidência, já que esta entidade possui íntima relação com o envelhecimento (aumento da expectativa de vida) e a doença aterosclerótica. Podem variar de sintomáticos a assintomáticos, dependendo do estágio de evolução da doença. Outro aspecto importante é a sua etiologia, que é multifatorial, como lesões ateroscleróticas, micóticas, sífilíticas, traumáticas e dissecantes tornando ainda mais importante o seu conhecimento para que possa ser conduzido de forma adequada e no menor tempo possível, diminuindo assim suas complicações e conseqüente perda do membro, que no passado, antes do advento da cirurgia, representava um percentual importante de casos.

BIBLIOGRAFIAS RECOMENDADAS

1. Jackson B. Surgery of acquired vascular disorders. Springfield, I11. Thomas, p.92, 1969.
2. Vieira GN, Luz NW. Aneurismas das Artérias dos Membros Inferiores. In: Bonamigo TP, Burihan E, Cinelli Jr M, Ristow AV. Doenças da Aorta e Seus Ramos. Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: BYK, 1991. p.59-71.
3. Trejo JMR, López JR, Cum SDE, Cum GE, Ramírez NR, Sánchez IE. Manejo endovascular para aneurisma poplíteo. Revista Mexicana de Angiologia; 28(4):103-110, 2000.
4. Bonamigo TP, Frankini AD. Aneurisma da artéria poplítea. Cirurgia Vascular e Angiologia; 3(2):22-25, 1987.
5. Haimovici H. Aneurismas Arteriais Periféricos. In: Haimovici H, Ascer E, Hollier LH, Strandness Jr DE, Towne JB. HAIMOVICI. Cirurgia Vascular. Princípios e Técnicas. Rio de Janeiro: DiLivros, 2000. p.893-909.
6. Bonamigo TP. Aneurismas Arteriais. In: Lane JC, Bellen BV. O Exame do Paciente Vascular. São Paulo: BYK, 1995. p.68-74.
7. Hollier LH, Stanson AW, Gloviczki P e Cols. Arteriomegaly: classification and morbid implications of diffuse aneurysmal disease. Surgery, 93:700-708, 1983.
8. Rizzo RJ, Flinn WR, Yao JST e Cols. Computed tomography for evaluation of arterial disease in the popliteal fossa. Journal Vascular of Surgery, 11:112-119, 1990.
9. Haimovici H, DePalma RG. Aterosclerose: Considerações Biológicas e Cirúrgicas. In: Haimovici H, Ascer E, Hollier LH, Strandness Jr DE, Towne JB. HAIMOVICI. Cirurgia Vascular. Princípios e Técnicas. Rio de Janeiro: DiLivros, 2000. p.125-156.
10. Gifford RW Jr, Hines EA JR, Janes JM. An analysis and follow-up study of one hundred popliteal aneurysms. Surgery, 33(2):284, 1953.
11. Inahara T, Toledo AC. Complications and treatment of popliteal aneurysms. Surgery, 84:775- 783, 1978.
12. Wychulis AR, Spittel JR JA, Wallace RB. Popliteal aneurysms. Surgery, 68:942-952, 1970.
13. Vermilion BD, Kimmins SA, Pace WG e Cols. A review of one hundred forty-seven popliteal aneurysms with long-term follow-up. Surgery, 90:1009-1014, 1981.
14. Eastcott HHG. Discussion. In: Vermilion BD, Kimmins SA, Pace WG et al. A review of one hundred forty-seven popliteal aneurysms with long-term follow-up. Surgery, 90:1009-1014, 1981.
15. Schellack J, Smith III RB, Perdue GD. Nonoperative management of selected popliteal aneurysms. Archive of Surgery, 122:372-375, 1987.
16. Campos-Christo MB, Figueroa CS, Souza JM, Stortini MJ, Santana GP. Exclusão e "by-pass", com veia safena, dos aneurismas da artéria poplítea. Revista Brasileira de Cirurgia, 67:17, 1977.
17. Vieira GN. Aneurismas ateroscleróticos da artéria poplítea. Arg Cat Med 9(2):57, 1980.

18. Kauffman P, Cinelli JR M, Langer B, Aun R, Leão LE. Aneurismas arterioesclerótico da artéria poplítea. *Revista Paulista de Medicina*, 102(4):145-150, 1984.
19. Rogge A, Brunner U, Ottinger LW, Largiader F. The continuing challenge of aneurysms of the popliteal artery. *Surgery of Gynecology and Obstetric*; 177(6):565-572, 1993.
20. Davidovic L, Lotina S, Kostic D, Cinara I, Cvetkovic S, Zivanovic N. Aneurysms of the popliteal artery. *Acta Chir Iugosl*; 42(1):41-7, 1995.
21. Whitehouse Jr WM, Wawefield TW, Graham LM e Cols. Limb. Threatening potential of arterioesclerotic popliteal artery aneurysms. *Surgery*, 93:694-699, 1983.
22. Rokitansky C. A manual of pathological anatomy (Translated by G.E.P.Ag) London. The Sydeham Society, 1852, Vol.4. p.398.
23. Duguid JB, Robertson WB. Mechanical factors in atherosclerosis. *Lancet*, 1:1705-1709, 1957.
24. Virchow R. Cellular pathology: as based upon physiologycal and pathological hystology (Translated from the second German edition by F. Chance). New York, Dover Publications, 1971.
25. Burihan E. Etiologia e Patogenia das Lesões: Localização. In: Bonamigo TP, Burihan E, Cinelli Jr M, Ristow AV. *Doenças da Aorta e Seus Ramos. Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: BYK, 1991. p.191-198.
26. Siqueira-Batista, R. Nutrição e Saúde. *Novas Perspectivas*. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 69 (2):136-144, 1995.
27. Haimovici H. Peripheral arterial disease in diabetes. *New York State Journal of Medicine*, 1961; 61:2988.
28. Osler W. Gulistonian lectures on malignant endocarditis. *British Medical Journal*, 1:467, 1885.
29. Dickman FN, Moore IB: Mycotic aneurysm: A case report of a popliteal mycotic aneurysm. *Annals of Surgery*, 167:590, 1968.
30. Cooley DA, Wukasch DC. Aneurismas periféricos. In: Cooley DA, Wukasch DC. *Técnicas en Cirugia Vascular*. Buenos Aires: Panamericana, 1982. p.144-148.
31. Silva LF, Murad H, Kapiche HR. Aneurismas. In: Vieira OM, Chaves CP, Manso JEF, Eulálio JMR. *Clínica Cirúrgica. Fundamentos Teóricos e Práticos*. São Paulo: Atheneu, 2000. p.839-852.

FACTORES ASOCIADOS CON EL AUMENTO DE LA INCIDENCIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Dr. Hashem B. El-Serag

Profesor Asistente de Medicina del Baylor College of Medicine; y Médico del Houston Veterans Affairs Medical Center.

Ultimo trabajo publicado: *Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma*, Hepatology 33:62-65, 2001.

Houston, EE.UU. **(especial para SIIC)**

La incidencia del carcinoma hepatocelular está en aumento en la población de los Estados Unidos. La infección por el virus de la hepatitis C parece ser la causa más importante de este fenómeno.

Varios estudios han mostrado en los últimos años una tendencia al aumento en la incidencia del carcinoma hepatocelular, especialmente entre los hombres. Investigadores del Houston Veterans Affairs Medical Center analizaron los factores asociados con este fenómeno entre los pacientes atendidos en ese centro.

El **doctor Hashem El-Serag**, perteneciente a ese centro de atención, dirigió el trabajo. El mismo incluyó a más de 1• 600 pacientes atendidos entre 1993 y 1998, y demostró que la tasa de internaciones por esa causa aumentó de 36.4 por cada 100• 000 entre 1993 y 1995, hasta 47.4 por 100• 000 entre 1996 y 1998. La edad promedio de los afectados, por otra parte, mostró una tendencia a la reducción.

El principal factor asociado con este fenómeno, según explicó el **doctor El-Serag** en una entrevista con **SIIC**, es la infección por el virus de la hepatitis C.

El experto publicó anteriormente trabajos en revistas como *Archives of Internal Medicine*, *New England Journal of Medicine* y *Hepatology*.

SIIC: Doctor El-Serag, ¿cuáles son los principales factores de riesgo para el carcinoma primario de hígado? ¿Cuáles de ellos se analizaron en el estudio?

Dr. Hashem El-Serag: El carcinoma hepatocelular constituye la mayoría de los casos de cáncer primario. En Europa y el América del Norte, esta patología se presenta principalmente entre pacientes con cirrosis hepática, y los principales factores de riesgo para esta enfermedad son la infección por el virus de la hepatitis C o el de la hepatitis B, y las enfermedades hepáticas causadas por el consumo de alcohol.

En las regiones del mundo en las cuales el carcinoma hepatocelular es endémico, la infección por el virus de la hepatitis B adquirida en el período neonatal o poco después del nacimiento se ha asociado con este tipo de tumor en el hígado no cirrótico.

Otros factores de riesgo mucho menos comunes para la cirrosis y el carcinoma hepatocelular son la hemocromatosis, la tirosinemia y las porfirias. Sin embargo, cualquier causa de la cirrosis, incluyendo la criptogénica, se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma hepatocelular.

En nuestro estudio examinamos como factores de riesgo a la infección por hepatitis C y B, el alcohol, la hemocromatosis y la cirrosis criptogénica.

SIIC: Su trabajo se desarrolló entre veteranos de guerra, y entre ellos se detectó un aumento de la incidencia de este tipo de tumor. ¿Se observó el mismo efecto en la población general?

H.E.: Sí, en nuestro estudio previo, publicado en la revista *New England Journal of Medicine*, informamos la detección de un aumento en la incidencia ajustada por edades y en las tasas de mortalidad debida al carcinoma hepatocelular en la población general de los Estados Unidos en las últimas dos décadas. Este aumento se ha registrado en hombres más que en mujeres, y todos los grupos étnicos han sido afectados.

SIIC: ¿Cómo explica el aumento en las tasas de cáncer asociado con la infección por el virus de la hepatitis C?

H.E.: Nosotros creemos que hubo un aumento del número de individuos que se infectaron con este virus a una edad temprana (20 o 30 años) durante las décadas de 1960 y 1970, debido al uso de drogas endovenosas, las transfusiones de sangre y las prácticas sexuales de alto riesgo. Estos individuos han

portado el virus durante 20 a 30 años, el tiempo requerido para que la infección progrese a una cirrosis, y ahora presentan carcinoma hepatocelular. Otros factores de riesgo adicionales, como la coinfección por el virus de la hepatitis B y el consumo de alcohol, pueden haber acelerado la evolución hacia la cirrosis.

SIIC: ¿Por qué cree que la mayor incidencia de este tipo de cáncer ha pasado a registrarse entre pacientes más jóvenes?

H.E.: Este fenómeno puede estar relacionado con la adquisición más temprana de la infección por el virus de la hepatitis C, a los 20 o 30 años, mediante la inyección de drogas endovenosas. La coinfección por el virus B y el consumo excesivo de alcohol pueden haber tenido algún papel en la aceleración de la evolución a cirrosis y cáncer. Esta evolución es diferente de la de la persona que adquiere su factor de riesgo (el virus C o el B) durante el transcurso de una transfusión, relativamente más tarde en su vida, y no tiene otras enfermedades acompañantes.

SIIC: Las tasas de cáncer hepático asociado con el virus de la hepatitis B y con la cirrosis alcohólica también aumentaron, aunque no de manera significativa. ¿Considera que esta relación puede cambiar en el futuro?

H.E.: Es poco probable que eso pase, sobre la base de las tendencias actuales de las enfermedades relacionadas con el consumo de alcohol y la epidemiología de la hepatitis B. Las internaciones relacionadas con el consumo de alcohol (por todas las enfermedades) y la mortalidad han disminuido levemente en las últimas dos décadas. La incidencia de la hepatitis B se ha reducido de manera considerable desde la década de 1980, y el porcentaje de personas crónicamente infectadas por este virus es mucho menor que el de portadores del virus C.

Los inmigrantes recientes de las áreas en las cuales la hepatitis B es endémica continuarán significando un pequeño pero constante ingreso de infectados crónicos, pero es poco probable que éste hecho afecte las tendencias nacionales con respecto al carcinoma hepatocelular.

SIIC: ¿Cuáles son las consecuencias de estos hallazgos para la salud pública?

H.E.: Se estima que aproximadamente 4 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C en los Estados Unidos, y que la mitad de ellos tienen una viremia activa. La mayor prevalencia se ha registrado entre las personas de 30 a 40 años, especialmente de raza negra o ascendencia hispana.

Estos individuos, a menos que se produzca un avance importante en el tratamiento de la hepatitis C, constituyen un numeroso grupo de candidatos potenciales para desarrollar carcinoma hepatocelular en las próximas décadas. Además, dada la falta de una vacuna eficaz y la continuación del uso de drogas inyectables entre los jóvenes, es de esperarse que la transmisión del virus de la hepatitis C continúe, en tasas pequeñas o detectables.

El aumento de las tasas de infección por el virus de la hepatitis C es la principal causa de los cambios registrados en la epidemiología del carcinoma hepatocelular, según las conclusiones del doctor El-Serag. El tratamiento de esta infección será un paso importante para revertir la tendencia en el futuro.