

HRONIČNA INTRAVENSKA ZLOUPOTREBA HEROINA I AMILOIDOZA JETRE

Goran Ilić, Jovan Stojanović, Lidija Kostić-Banović i Radovan Karadžić

Retki podaci o sistemske amiloidoze kod heroinomana, kao i nastajanje amiloidoze jetre, kao njenog važnog targeta, razlozi su za ovo ispitivanje. Amiloidoza jetre nađena je u 22,5 % autopsija i vrlo često udružena sa alkoholnom bolešću jetre. Lokalizovana je u zidovima arterija i arteriola, kao i u portnoj i lobularnoj vezivno-tkivnoj mreži. U radu se diskutuje o ulozi makrofagalnih enzima i citokina, kao i o mogućim genetskim defektima u građi SAA, u nastajanju AA amiloidoze. *Acta Medica Mediana* 2005;44(4): 85 – 88.

Ključne reči: heroinomani, amiloidoza, jetra

Zavod za sudsku medicinu Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Goran Ilić
Zavod za sudsku medicinu Kliničkog centra
Bulevar dr Zorana Đinđića 81
18 000 Niš
E-mail: gilke@medfak.ni.ac.yu

Uvod

Amiloid je opšti naziv za grupu patoloških proteinskih supstancija, koje se talože ekstracelularno u mnogim organima i tkivima u toku različitih oboljenja i stanja. Jetra zahvaćena amiloidozom je umereno do znatno uvećana, voštanog izgleda i čvrste konzistencije (1).

Amiloidoza jetre vezana za intravensko unošenje heroina spada u onaj oblik amiloidoze, koji je uzrokovan ponavljanim zapaljenjskim procesima (supurativne lezije kože), koji su praćeni dugotrajnim raspadanjem ćelija. U pitanju je reaktivna amiloidoza koja se sastoji od AA (Associated Amyloid) fibrilarnog proteina. Može se deponovati u zidu krvnih sudova (pretežno u arteriolama), u perivaskularnom vezivu portnog prostora i u parenhimu tj. unutar Disovog prostora (1,2).

U Disovom prostoru amiloid se taloži linearno i globularno. Linearni amiloid dovodi do progresivne atrofije lamine hepatocita (može postojati jača zahvaćenost zone I acinusa). Globularni amiloid se deponuje u Disovim prostorima, u raznim delovima acinusa. Globule mogu biti fagocitovane od Kupferovih ćelija (2).

Pored amiloidoze u jetri se razvija fibroza portnih prostora, zapaljenje u portnim prostorima, iregularnost granične ploče sa proliferacijom duktulusa, opisana je i ciroza jetre (3,4).

Reaktivna, sekundarna, inflamativna amiloidoza sastoji se od AA fibrilarnog proteina. Posledica je mnogih zapaljenjskih stanja, između ostalih i kožnih

supuracija nastalih injekcijama heroina. U hroničnim infekcijama amiloidoza je utvrđena, prosečno, za oko 10 godina od početka poremećaja i uglavnom je lokalizovana u bubregu, jetri i gastrointestinalnom traktu (5).

Osick i sar. (6) opisuju karakteristike hepatičke amiloidoze, na osnovu analize 4 biopsije i 12 autopsija, pri čemu su svi slučajevi bili povezani sa intravenskim i subkutanom korišćenjem kokaina i heroina i izazvanim hroničnim supurativnim kožnim ulceracijama. Na 5 autopsija dokazan je AIDS. Sistemska amiloidoza je dijagnostifikovana kod samo 5 bolesnika pre smrti. Hepatomegalija je bila prisutna u 12 slučajeva. Amiloid distribucija bila je u jetri parenhimna i vaskularna u 12 slučajeva. Holestaza, koja se pojavljivala preterminalno, samo je histološki utvrđena i bila je u korelaciji sa kliničkim stanjem. Histološki uzorak amiloida u jetri nije mogao da ukaže na tip amiloid proteina koji je bio identifikovan.

Apscesi na mestu injekcionog davanja heroina, kokaina i drugih droga najčešća su infektivna komplikacija kod ove vrste toksikomana (7). Istraživanjem je identifikovano 66 bolesnika sa 70 supkutanih apscesa. Utvrđeno je da dominiraju anaerobne bakterije i fakultativno gram⁺ koki. Na hepatitis B surface antigen pozitivno je 29% bolesnika, a 9% na HIV.

Materijal i metode

Studija je obuhvatila analizu 50 autopsija i to 40 iz grupe intravenskih heroinomana, a 10 obdukcija je predstavljalo kontrolnu grupu (leševi mladih i zdravih osoba smrtno stradalih zbog mehaničkih trauma koje nisu zahvatile jetru).

Kao dokaz da se radi o intravenskim heroinomanima služio je obdukcioni nalaz (sveži i stari ubodi nastali intravenskom aplikacijom heroina i dr.), hemijsko-toksikološko dokazivanje heroina u krvi

i organima, podaci iz evidencije Odseka za bolesti zavisnosti Zavoda za mentalno zdravlje u Nišu, kao i podaci dobijeni od bliskih rođaka pre same obdukcije u Zavodu za sudsku medicinu u Nišu. Na isti način, dobijene su informacije o dužini staža intravenske zloupotrebe heroina, o učestalosti aplikacije, o postojanju eventualnih faza apstinencije, o unošenju alkohola i/ili lekova za smirenje (benzodiazepina i drugih).

Radi lakšeg proučavanja, svi obdukcijски slučajevi intravenskih heroinomana grupisani su po dužini vremenskog perioda intravenskog unošenja heroina u 4 grupe: sa stažom do 2 godine, između 2 i 5 godina, između 5 i 10 godina i sa stažom dužim od 10 godina.

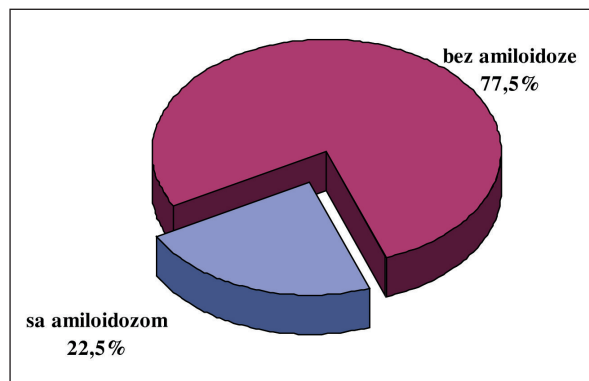
U toku obdukcija uzimani su isečci jetre (od 3 do 5), koji su fiksirani u 10% rastvoru formaldehida, obrađeni u autotehnikonu. Za ultrastrukturno (elektronsko-mikroskopsko) ispitivanje izvršena je fiksacija isečaka jetre u glutar-aldehidu, a kalupljenje tkiva u eponu. Parafinski presecci, debljine 5 μm , bojani su sledećim metodama:

1. Klasičnom (HE) metodom, za ispitivanje histoloških promena;
2. Histohehmijskim metodama, za verifikaciju nađenih histoloških lezija;
 - a) Congo rot - za verifikaciju amiloida.
3. Ultrastrukturno proučavanje ćelijskih organela, kolagena, makrofaga, kao i promena na drugim strukturama. Istaknuto ispitivanje je izvršeno na transmisijom elektronskom mikroskopu JEM 100 CX JEOL.

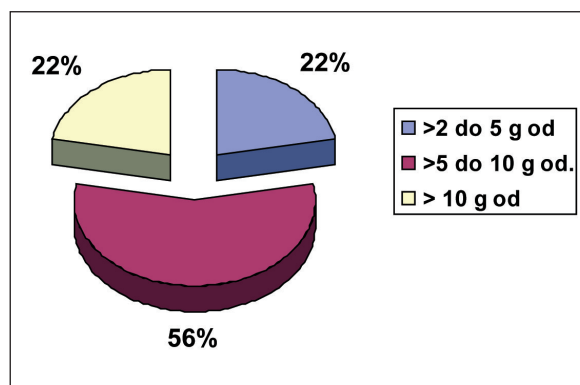
Rezultati rada

Prisustvo amiloida u ovoj studiji utvrđeno je u 9 slučajeva (22,5%) (Grafik 1), sa lokalizacijom u portnim prostorima, uglavnom ispod endotela manjih grana hepatične arterije. U 2 slučaja amiloid je nađen u grupi intravenskih heroinomana sa stažom između 2 i 5 godina, u 5 slučajeva sa stažom između 5 i 10 godina i u 2 slučaja sa stažom dužim od 10 godina (Grafik 2). U ovom istraživanju, u 55,5% slučajeva amiloidoza je bila udružena sa alkoholnim masnim promenama. U svim autopsijskim slučajevima, amiloidoza je udružena sa ožiljcima kože u kubitalnim jamama, kao posledica kožnih infekcija nastalih na mestima injekcione aplikacije heroina.

Makroskopski, jetre su bile uvećane, blede i čvrste.

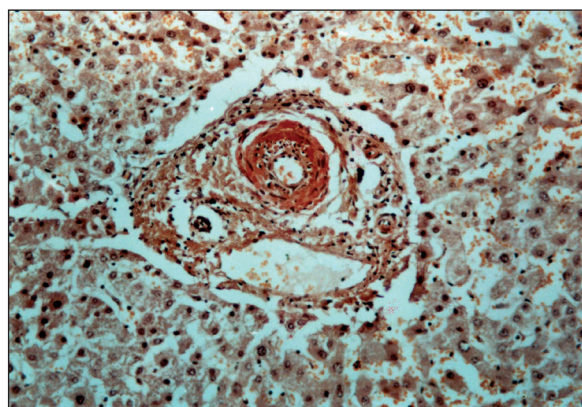


Grafik 1. Prisustvo amiloidoze u celjoj istraživanoj grupi intravenskih heroinomana



Grafik 2. Prisustvo amiloida u zavisnosti od dužine staža intravenskog unošenja heroina

Mikroskopski, primenom specifične, histohehmijske metode za bojenje amiloida (Congo rot) amiloidni depoziti pokazuju oranž boju. Lokalizovani su u portnim prostorima, dominantno ispod endotela manjih grana hepatične arterije, dovodeći do sužavanja njihovog lumena (Slika 1). Istovremeno su amiloidni depoziti prisutni i u stromi portnih prostora, u vidu homogenih, gromuljičastih zadebljanja, takođe, oranž boje. Intralobularna lokalizacija amiloida, duž vezivno-tkivne mreže, izazvala je kompresivnu atrofiju hepatocita.



Slika 1. Homogena, ciglasto prebojena, amiloidna masa u zidu manje mišićne arterije. Congo rot x 200

Diskusija

Rezultati ovog istraživanja, da se amiloidoza najčešće javljala u grupama sa dugim heroinomanskim stažom, približni su rezultatima Belmatong-a i sar. (5) koji su amiloidozu nalazili prosečno za oko 10 godina od početka intravenskog unošenja heroina i nastanka hroničnih kožnih supuracija.

Poznato je da u reaktivnoj sistemskoj amiloidozi dugotrajna destrukcija i zapaljenje tkiva dovode do povišenih nivoa SAA u serumu (Serum Associated Amyloid) (5,7,8). SAA se sintetiše u jetri pod uticajem citokina, kao što su IL-6 i IL-1 (9); međutim, sama produkcija SAA nije dovoljna za deponovanje amiloida. Povišenje SAA u serumu je često u zapaljenjima, ali amiloidoze najčešće nema. Postoje dva moguća

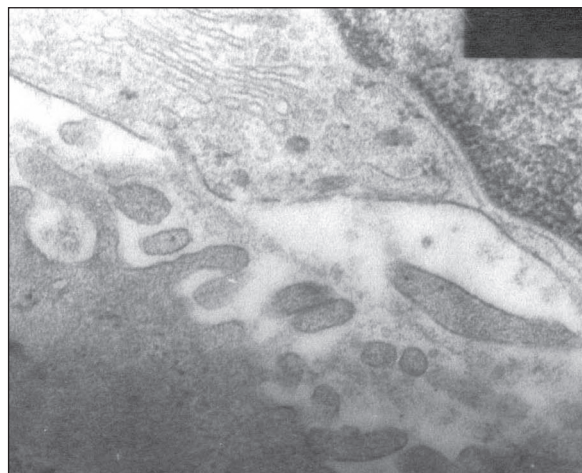
objašnjenja ove pojave. Prema prvom, SAA se normalno degradira u solubilne krajnje produkte pomoću enzima iz makrofaga, te osobe koje razvijaju amiloidozu imaju enzimski defekt na nivou makrofaga, koji dovodi do poremećaja celokupne razgradnje SAA, zbog čega nastaju nesolubilni AA molekuli (6). Drugo moguće objašnjenje je strukturni poremećaj u molekulu SAA, koji je determinisan genetski, što ga čini rezistentnim na degradaciju od strane monocita (9). Čelije koje učestvuju u konverziji prekursornog proteina u fibrile nisu potpuno definisane, ali su makrofagi najverovatniji kandidati.

Mills i Scheuer (10) su proučavali hepatične sinusoidalne makrofage, Kupferove (Slika 2) i endotelne ćelije, pomoću lizozima, koji je veoma dobar marker za ove ćelije. Utvrdili su da je bilo signifikantno manje ovih makrofaga u slučajevima sa alkoholnom bolešću jetre u odnosu na kontrolne. Smanjenje makrofaga je koreliralo sa stepenom oštećenja jetre. Mainfold i sar. (11) dolaze do sličnih rezultata. Naša ranija istraživanja (12) ukazuju da delovanje alkohola onemogućava aktivisanje sinusoidalnih makrofaga, što ide u prilog njegovom imunosupresivnom delovanju.

U ovom istraživanju, u 55,5% slučajeva, amiloidoza je bila udružena sa alkoholnim masnim promenama, što, u skladu sa prvim navedenim gledištem o nastanku nesolubilnih AA molekula, ukazuje na mogućnost da je, u ovim slučajevima, nagomilavanje amiloida posledica utvrđenog smanjenja broja makrofaga.

Zaključak

Dugotrajno intravensko unošenje heroina dovelo je u 22,5 % istraživanih autopsija do amiloidoze jetre.



Slika 2. Dominantna hipertrofija Kupferove ćelije uz suženje lumena sinusoida. Hiperaktivnost Kupferove ćelije tj. hiperplazija Goldži zone i RER-a. Istanjenje i ljuštenje mikrovila na vaskularnom polu hepatocita. Istovremeno je prisutna marginalizacija i kondenzacija jedarnog hromatina hepatocita. EM x 26 000.

Amiloidni depoziti su lokalizovani u portnim prostorima, dominantno ispod endotela manjih grana hepatične arterije, dovodeći do sužavanja njihovog lumena. Intralobularna lokalizacija amiloida, duž vezivno-tkivne mreže, izazvala je kompresivnu atrofiju hepatocita. Obe lokalizacije amiloidnih depozita doprinose nastanku značajnih morfoloških oštećenja jetre intravenskih heroinomana.

Visok procenat udruženosti amiloidoze i alkoholnih masnih promena na jetri, u istraživanim autopsijama, upućuje na zaključak da smanjenje hepatičkih, sinusoidalnih makrofaga u alkoholnoj bolesti jetre omogućava nastanak amiloidoze jetre.

Literatura

1. Tasić-Dimov D. Amiloidoza. U: Katić V, Kutlešić Č, Stojanović D. (ur.). Opšta patologija. Niš: Prosveta;1997. p.211-21.
2. Begić-Janeva A. Patologija jetre, žučne bešike i žučnih vodova. G. Milanovac: Dečje novine; 1991. p.13-22,239-45,269-76.
3. Chopra S, Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Hepatic amyloidosis. A histopathologic analysis of primary (AL) and secondary (AA) forms. Am J of Pathology 1984;115:339-45.
4. Passarino G, Ciccone G, Siragusa R, Tappero P, Mollo F. Histopathological findings in 851 autopsies of drug addicts, with toxicologic and virologic correlations. A J Forensic Med Pathol 2005; 26(2):106-16.
5. Belmatong N. Inflammatory amyloidosis. Rev Prat 1997; 47(16):1777-82.
6. Osick LA, Lee TP, Pedemonte MB, Jacob L, Chanon P, Naavarro C, Comer GM. Hepatic amyloidosis in intravenous drug abusers and AIDS patients. J Hepatol 1993;19(1):79-84.
7. Bergstein JM, Baker EJ, Aprahamian C, Schein M, Wittman DH. Soft tissue abscesses associated with parenteral drug abuse: presentation, microbiology and treatment. Am Surg 1995; 61(12):1105-8.
8. Johannessen JV. Electronmicroscopy in human medicine, vol. 8. The liver. London, Tokyo, New York: Mc Graw Hill Inc;1979. p.95.
9. Robbins SL. Environmental and Nutritional Diseases. In: Cotran SR, Kumar V, Robbins SL, editors. Robbins Pathologic Basis of the Disease. Tokyo: W.B. Saunders Company; 1994. p.379-430.
10. Mills LR, Scheuer PJ. Hepatic sinusoidal macrophages in alcoholic liver disease. Journal of Pathology 1985; 147:127-32.
11. Mainfold JH, Bishop FM, Cloke P, Triger DR, Underwood JCE. Lysozyme in chronic liver disease: a biochemical and histological study. J Clin Pathol 1983;35:815-9.
12. Ilić G. Morfološka studija oštećenja jetre kod intravenskih heroinomana. Doktorska disertacija. Niš: Medicinski fakultet Niš;1999.

CHRONIC INTRAVENOUS HEROIN ABUSE AND HEPATIC AMYLOIDOSIS

Goran Ilic, Jovan Stojanovic, Lidija Kostic-Banovic, and Radovan Karadzic

A few data on systemic amyloidosis in heroin abusers as well as the development of liver amyloidosis, as its important target, are the reasons for this examination. The liver amyloidosis was found in 22,5 % of autopsies and it was very often associated with liver alcoholic disease. Amyloid deposits were found in the walls of arteries and arterioles, as well as inside portal and lobular connective tissue frame. The role of macrophage-derived enzymes and cytokines, together with a genetically determined structural abnormality in the SAA molecule in the genesis of systemic amyloidosis, was discussed. *Acta Medica Medianae 2005;44(4): 85 – 88.*

Key words: heroin abusers, amyloidosis, liver