

Stefan Kruś<sup>1</sup>, Emilia Bylicka<sup>2</sup>, Ewa Walczak<sup>3</sup>, Paweł Krajewski<sup>4</sup>

## Zmiany mikroskopowe płuc u narkomanów – doniesienie wstępne

### Pulmonary microscopic lesions in drug addicts – a preliminary report

<sup>1</sup> Profesor emerytowany

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii w Warszawie  
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Sądowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM).

<sup>3</sup> Z Zakładu Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. T. Wagner

<sup>4</sup> Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: dr hab. med. P. Krajewski

Celem pracy jest ocena histopatologiczna płuc narkomanów, którzy zmarli w nieustalonych okolicznościach, poza zasięgiem pomocy medycznej. W grupie badanej (41 narkomanów) opiaty wykryto w płynach ustrojowych u 67% osób, amfetaminę u 21%, oba narkotyki u 9% osób, u 3% inne. Istotne zmiany zaobserwowano w płucach: przekrwienie, liczne makrofagi z hemosyderyną, przesięk w świetle pęcherzyków płucnych z licznymi pęcherzykami powietrza różnej wielkości, rozdęcie pęcherzyków i przewodników pęcherzykowych przez płyn lub bańki powietrza oraz brak ekspresji alfa-1-antytrypsyny w reakcji IHC. U żadnej z osób w grupie kontrolnej nie stwierdzono podobnych zmian, natomiast ekspresja alfa-1-antytrypsyny w reakcji IHC była dodatnia.

**Background.** A sudden death of drug addicts is generally attributed to the depressive effect of substances in question on the respiratory center in the CNS. Microscopic morphology of lungs is relatively rarely dealt with. **Purpose.** This study probes into the morphology of individuals who were intoxicated by amphetamine and/or heroin and suddenly died. **Material and methods.** The investigated group comprised lung specimens collected in the files of the Department of Forensic Medicine of Medical University of Warsaw in the years 2002-2004. A total of 41 autopsied drug addicts suddenly succumbed without any medical intervention. Formol-fixed paraffin blocks were stained with HE. The presence of opiates and/or amphetamine was investigated in body fluids

at autopsy and recorded. The control group of 50 non-addicts originated from the files of the Department of Pathomorphology of the Rheumatologic Institute of Warsaw. Immunohistochemistry for alpha-1-antitrypsin was performed in both groups. **Results.** The microscopic image of the lungs in the investigated group showed a pronounced hyperemia of the thickened interalveolar septa. The alveoli and alveolar ductules were enormously expanded by fluid, which contained numerous air bubbles of variable, rather striking sizes. The fluid showed multiple hemosiderin-loaded macrophages. The reaction for alpha-1-antitrypsin was negative. Microscopy of the lungs from the control group failed to demonstrate any essential abnormalities. The reaction for alpha-1-antitrypsin was positive. **Conclusions.** Microscopy of the lungs of drug addicts is characteristic and attributed to drug. The pathologist facing such a picture is obliged to review and discuss with the clinician the possibility of drug addiction, if it has not been indicated so far. The investigation into the contribution of alpha-1-antitrypsin deficit should be continued.

**Słowa kluczowe:** płuca, heroina, alfa-1-antytrypsyna

**Key words:** lungs, heroin, alpha-1-antitrypsin

#### WSTĘP

Według ogólnie przyjętego poglądu przyczyną śmierci narkomanów jest uszkodzenie ośrodk

oddechowego w rdzeniu przedłużonym [1]. Z obserwacji klinicznych wynika istnienie udziału zmian w innych układach, głównie oddechowym [2, 3].

## CEL PRACY

Celem pracy jest ocena histopatologiczna płuc narkomanów, którzy zmarli z powodów nieustalonych bez pomocy lekarskiej.

## MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 41 osób – narkomanów (amfetamina, heroina), których zwłoki znaleziono poza mieszkaniem lub jednostkami służby zdrowia (ulica, park, klatka schodowa itp.). Ta lokalizacja uzasadniała wykonanie autopsji sądowych w Zakładzie Medycyny Sądowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) w latach 2002-2004.

Osoby badane były w wieku 19-52 lata (średnia 27). Mężczyźni stanowili 84%, 16% kobiety.

Badano histopatologicznie następujące narządy: nerki, wątrobę, serce, mózg i płuca. Tkanki utrwalone były w formalinie, zatopione w parafinie i barwione hematoksyliną i eozyną (HE).

W Zakładzie Medycyny Sądowej oznaczano toksykologicznie u tych osób poziom narkotyków (amfetaminy, heroiny) w płynach ustrojowych.

Zwrócono uwagę na częsty obraz mikroskopowy rozdęcia płuc, dlatego wykonano reakcję immunohistochemiczną (IHC) na ekspresję alfa-1-antytrypsyny (Zakład Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii w Warszawie).

Grupę kontrolną stanowiły wycinki płuc 50 osób (w podobnej grupie wiekowej i stosunku mężczyzn do kobiet), zmarłych z przyczyn pozapłucnych, którzy nie używali narkotyków.

U zmarłych tych wykonano również z materiału z bloczków parafinowych tkanek reakcję immunohistochemiczną metodą DAB na ekspresję alfa-1-antytrypsyny.

## WYNIKI

Grupa badana – narkomani.

W płynach ustrojowych opiaty wykryto u 67% osób, amfetaminę u 21%, obydwa narkotyki u 9%, inne u 3%. Obrazy histopatologiczne płuc u wszystkich zmarłych były podobne.

W mózgu i nerkach nie stwierdzono żadnych uchwytanych histopatologicznych zmian. U 19% osób stwierdzono niewielki zanik brunatny i stłuszczenie wątroby [4], natomiast u 35%

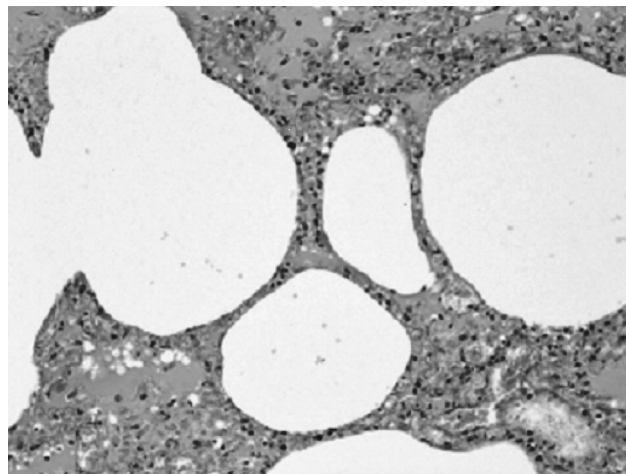
zwłóknienie mięśnia sercowego o niewielkim nasileniu.

Natomiast u wszystkich badanych stwierdzono podobne zmiany w płucach (ryc. 1):

- przekrwienie,
- liczne makrofagi z hemosyderyną,

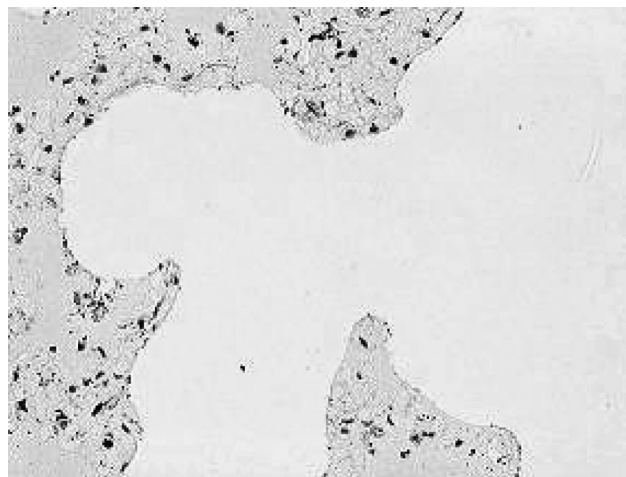
Ryc. 1. Płuco narkomana. Widoczne bardzo znacznie poszerzone pęcherzyki płucne tzw. bulle. W pogrubiałych przegrodach międzypęcherzykowych makrofagi obciążone hemosyderyną. Barwienie H-E. Powiększenie 200 razy.

Fig. 1. The lung of a drug-addict. Note markedly pronounced bullous expansion of the pulmonary alveoli. Hemosiderin-changed macrophages of interalveolar septa. H-E. Magnification x 200.



Ryc. 2. Płuco narkomana, reakcja immunohistochemiczna na ekspresję alfa-1-antytrypsyny, widoczny jej brak w ścianach rozdętych pęcherzyków płucnych. Powiększenie 400 razy.

Fig. 2. The lung of a drug-addict. The immunohistochemical reaction for the expression of alpha-1-antitrypsin. Reaction negative. The wall of extended alveoli fails to show the reaction. Magnification x 400.



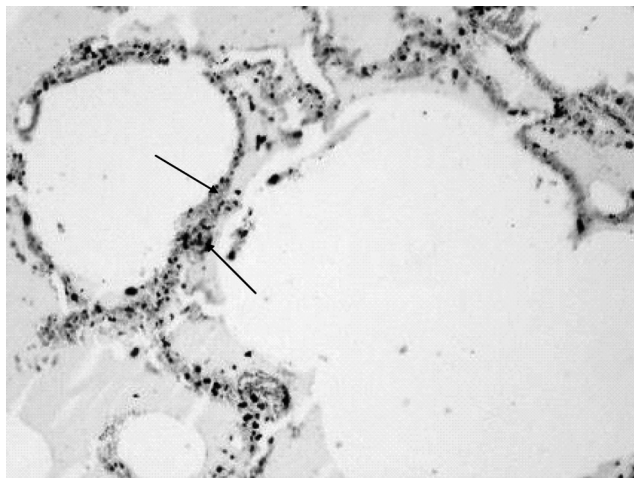
- przesięk w świetle pęcherzyków płucnych z licznymi pęcherzykami powietrza różnej wielkości,
- rozdęcie pęcherzyków i przewodników pęcherzykowych przez płyn i/lub bańki powietrza.

W wykonanej reakcji immunohistochemicznej na obecność alfa-1-antytrypsyny (AAT) nie stwierdzono jej ekspresji (ryc. 2).

Grupa kontrolna – osoby zmarłe w warunkach szpitalnych z różnym rozpoznaniem klinicznym (nie narkomani). Badanie histopatologiczne płuc u tych osób ujawniło przekrwienie i obrzęk o różnym nasileniu. Wykonana reakcja immunohistochemiczna na obecność alfa-1-antytrypsyny wykazała jej ekspresję (ryc. 3).

Ryc. 3. Płuco, grupa kontrolna. Reakcja immunohistochemiczna na obecność alfa-1-antytrypsyny. Reakcja dodatnia – brunatne złoże (strzałka). Powiększenie 400 razy.

Fig. 3. The lung of a control subject. The immunohistochemical reaction for expression of alpha-1-antitrypsin. The reaction is positive (arrow). Magnification x 400.



## DYSKUSJA

Obraz mikroskopowy płuc narkomanów składa się z następujących elementów:

- rozdęcia pęcherzyków i przewodników pęcherzykowych,
- wypełnienia rozdętych struktur przez płyn (przesięk) i duże bańki powietrza,
- wypełnienie krwią włosniczek przegród międzypęcherzykowych,
- dużej liczby makrofagów z hemosyderyną,
- braku ekspresji alfa-1-antytrypsyny (alpha-1-antitrypsin deficiency, AATD).

Zmarłym narkomanom nie była udzielona żadna pomoc medyczna. Chodzi głównie o resuscytację, której można by przypisać obserwowane mikroskopowo zmiany w płucach [5, 6]. Nie wiadomo również jak długo i w jakiej ilości przyjmowane były narkotyki.

Rozdęcie płuc (w postaci ostrej czy rozedmy) wiąże się u nie narkomanów z niedoborem lub brakiem alfa-1-antytrypsyny (AAT, norma: około 34 mg/kg/dobę) [7].

Enzym ten jest wytwarzany głównie przez wątrobę (należy on do białek ostrej fazy), a w mniejszym stopniu także przez makrofagi płucne i komórki nabłonkowe typu II pęcherzyków płucnych. Największa koncentracja tego enzymu znajduje się w ścianie pęcherzyków płucnych [7, 8, 9, 10, 11, 12].

W macierzy przegród międzypęcherzykowych znajduje się elastyna (włókna sprężyste) i enzym elastaza pochodząca z neutrofilów. W prawidłowych warunkach istnieje równowaga między ilością syntetyzowanych elastyny i elastazy. Nadmiar elastazy powoduje niszczenie elastyny i rozdęcie płuc.

Alfa-1-antytrypsyna (AAT) rozkłada nadmiar elastazy lub wręcz go obniża. Obniżenie poziomu AAT zmniejsza rozkład elastazy a wobec tego następuje większe niszczenie elastyny – rozdęcie płuc, rozedma.

Niedobór AAT (czyli AATD) może wynikać z zaburzeń genetycznych (mutacja genu na chromosomie 14) [13] i czynników zewnątrzustrojowych, głównie dymu tytoniowego i innych zanieczyszczeń powietrza [14, 15].

W warunkach klinicznych mierzy się poziom AAT we krwi. Zestawienie tej wartości z niektórymi objawami chorobowymi uzasadnia wprowadzenie zespołu „Alpha-1-antitrypsin deficiency – AATD” [16].

Aktywność alfa-1-antytrypsyny płucnej narkomanów jest niższa niż w normie. Dowodzą tego nasze wyniki braku ekspresji AAT w tkance płucnej w grupie badanej a obecność ekspresji w grupie kontrolnej, oceniane metodą immunohistochemiczną DAB.

AAT hamuje również apoptozę śródbłonna włosniczek płucnych [17]. Niedobór AAT podtrzymuje apoptozę a to utrudnia przepływ krwi przez włosniczki i nasila zaleganie krwi.

Współistnieją rozdęcie i łatwiejsze przenikanie płynu do światła pęcherzyków.

Obserwowane duże bańki powietrza u narkomanów świadczą o prawidłowej zawartości surfaktantu. U żadnego narkomana nie zauważono błon szklanych.

Większość narkomanów pali zapewne tytoń i korzysta także z innych używek. Wszystkie toksyny łącznie mogą hamować syntezę AAT.

W związku z powyższym rozważaniem uważa się, że obserwowane zmiany histopatologiczne w płucach są zmianami pierwotnymi.

## WNIOSKI

Obraz mikroskopowy płuc narkomanów był identyczny we wszystkich przypadkach. Znalezienie takiego obrazu w wycinkach sekcyjnych nieznannej osoby zmarłej powinno skłonić lekarza sądowego do wykonania badań toksykologicznych w kierunku obecności narkotyków w płynach ustrojowych. Obecność narkotyków najprawdopodobniej prowadzi do zahamowania produkcji AAT przez makrofagi i neutrofile płucne w ścianie pęcherzyków płucnych. Dlatego też warto ewentualnie wykonać reakcje immunohistochemiczne w celu wykazania braku ekspresji AAT w płucach.

Podobnie też trzeba szczególnie starannie obserwować stan płuc u narkomanów za ich życia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Dettmeyer R., Schmidt P., Musshoff F., Dreisvogt C., Madea B.: Pulmonary edema in fatal heroin overdose: immunohistological investigations with IgE, collagen IV and laminin – no increase of defects of alveolar-capillary membranes. *Forensic Sci Int.* 2000;110(2): 87-96.

2. Mordwinkin N. M., Louie S. G.: Aralast: an alpha 1-protease inhibitor for the treatment of alpha-antitrypsin deficiency. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(15); 2609-2614.

3. Wang M. L., Lin J. L., Liaw S. J., Bullard M. J.: Heroin lung: report of two cases. *J Formos Med Assoc.* 1994; 93(2); 170-172.

4. Passarino G., Ciccone G., Siragusa R., Tappero P., Mollo F.: Histopathological findings in 851 autopsies of drug addicts, with toxicologic and virologic correlations. *Am J Forensic Med Pathol.* 2005; 26(2); 106-116.

5. Sartorius A., Lu Q., Vieira S., Tonnellier M., Lenaour G., Goldstein I., Rouby J. J.: Mechanical ventilation and lung infection in the genesis of airspace enlargement. *Crit Care.* 2007; 11(1); R14.

6. Marini J. J., Hotchkiss J. R., Broccard A. F.: Microvascular and airspace linkage in venti-

lator-induced lung injury. *Crit Care.* 2003; 7(6); 435-444.

7. Köhnlein T., Welte T.: Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med.* 2008; 121(1); 3-9.

8. Böcker W., Denk H., Heitz Ph. U., Moch H.: „Pathologie”. Urban-Fisher, 2008.

9. Fregonese L., Stolk J.: Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 19; 3; 16.

10. Stolk J., Seersholm N., Kalsheker N.: Alpha-1-antitrypsin deficiency: current perspective on research, diagnosis, and management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006; 1(2); 151-160.

11. Ranes J., Stoller J. K.: A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005; 26(2); 154-166.

12. Kaplan A., Cosentiano L.: Alpha-1-antitrypsin deficiency: forgotten etiology. *Can Fam Physician.* 2010; 56; 19-24.

13. Bals R., Köhnlein T.: Alpha-1-Antitrypsin deficiency. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. 2009 Georg Thieme Verlag KG; Stuttgart, Germany.

14. Wood M., Harrison R., Semple S., Ayres J. G., Stockley R. A.: Outdoor air pollution is associated with disease severity in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.*, 2009; 34(2); 346-353.

15. Senn O., Russi E. W., Imboden M., Probst-Hensch N. M.: Alpha-1-antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. *Eur Respir J.* 2005; 26(5); 909-917.

16. Wiedemann H. P., Stoller J. K.: Lung disease due to alpha 1-antitrypsin deficiency. *Curr Opin Pulm Med.* 1996; 2(2); 155-160.

17. Petrache I., Fijalkowska I., Medler T. R., Skirball J., Cruz P., Zhen L., Petrache H. I., Flotte T. R., Tudor R. M.: Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol.* 2006; 169(4); 1155-1166.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Ewa Walczak

Zakład Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii w Warszawie

ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

tel./fax 022 844 30 94