

LAMININ AND PORTAL HYPERTENSION (LAMININA E HIPERTENSÃO PORTAL)

EDISON R. PARISE

Disciplina de Gastroenterologia Clínica, Escola Paulista de Medicina, Rua Botucatu 862, 04023 São Paulo, SP, Brasil

No fígado normal anticorpos direcionados contra laminina detectam sua presença nas estruturas do espaço porta que apresentam membrana basal (como os vasos sanguíneos e os ductos biliares), enquanto apenas uma tênue reação pode ser observada ao longo dos sinusóides hepáticos (Parise et al., 1985). Embora colágeno tipo IV, fibronectina e heparan sulfato possam ser detectados ao longo do espaço de Disse, os sinusóides não representam capilares verdadeiros, o que possibilita o livre contato do sangue portal com os hepatócitos e as células perisinusoidais.

Com o desenvolvimento da fibrose hepática, uma progressiva deposição de proteínas da matriz extracelular, e em particular de laminina, é observada ao longo dos sinusóides (Hahn et al., 1980), ao mesmo tempo que observa-se a formação de uma verdadeira membrana basal ao longo do espaço de Disse. Isto corresponderia à chamada colagenização e capilarização dos sinusóides descritas nos estudos morfológicos (Schaffner & Popper, 1963) e que tem sido considerada como um importante fator de aumento da resistência intrahepática ao fluxo de sangue portal na cirrose do fígado (Orrego et al., 1979).

O desenvolvimento de radioimunoensaio com anticorpos específicos tem possibilitado a quantificação dos valores de laminina no sangue periférico e na veia hepática e uma significativa correlação desses valores com os níveis de pressão da veia porta tem sido observada em pacientes portadores de doença fibrótica do fígado, especialmente cirrose hepática (Gressner, 1987; Gressner & Tittor, 1986; Mal et al., 1988). Essa correlação dever-se-ia a um maior *turnover* da laminina hepática, refletindo a capilarização dos sinusóides (Gressner, 1987; Gressner & Tittor, 1986). Tal fato estaria substanciado pela determinação dos níveis dessa glicoproteína na veia renal, veia hepática e artéria, femoral que demonstram haver um significativo aumento de laminina no efluente venoso hepático dos pacientes com cirrose do fígado (Gressner et al., 1986).

Embora na esquistossomose mansônica, em sua forma hepatoesplênica, a hipertensão portal ten-

ha como fator determinante em sua gênese a obstrução dos ramos portais intra-hepáticos (Andrade & Cheever, 1971) a colagenização e a capilarização do espaço de Disse têm sido descritos em estudos de microscopia eletrônica (Canto et al., 1977; Grimand & Borojevic, 1977). Essas modificações poderiam ser responsáveis pelo adicional bloqueio parasinusoidal ao fluxo sanguíneo hepático observado em cerca de 40% dos pacientes com essa forma de esquistossomose hepática (Coutinho, 1968; Raia et al., 1985).

Utilizando a técnica de radioimunoensaio, com *kits* comerciais obtidos junto à Behring-Hoechst, estudamos os valores séricos da laminina em pacientes portadores de cirrose alcoólica (M. Kondo & E. R. Parise, em preparação) e de hepatopatia esquistossomótica, formas hepatointestinal (HI) e hepatoesplênica (HE) (Parise & Rosa, submetido). A média dos valores obtidos para a laminina sérica nos pacientes portadores de hepatopatia crônica de etiologia alcoólica (cerca de 2,69 UI/ml) ou esquistossomótica HE (2,57 UI/ml), foi significativamente superior à média obtida para o grupo HI (1,38 UI/ml), e para indivíduos de um grupo controle. Além disso, observamos que nesses pacientes hepatopatas, houve correlação entre os níveis séricos de laminina e a pressão portal determinada pela cateterização da veia supra-hepática ($r = 0,72$) nos pacientes cirróticos ou pela punção esplênica percutânea nos esquistossomóticos ($r = 0,68$). Nesse último grupo de pacientes, também observamos uma nítida tendência a elevação dos valores séricos nos pacientes com história prévia de hemorragia digestiva ($3,09 \pm 0,73$ UI/ml), em relação aos pacientes sem antecedentes de sangramento digestivo ($2,03 \pm 0,32$ UI/ml). A presença de hemorragia digestiva poderia estar associada a alterações na irrigação sanguínea hepática que contribuiriam para a capilarização dos sinusóides (Andrade & Cheever, 1971; Canto et al., 1977).

Entretanto, deve-se ter em mente que a hipertensão portal pré-sinusoidal observada na esquistossomose, é acompanhada de acentuada esplenomegalia e, em consequência, um importante incremento na formação de membrana basal es-

plênica (Grimaud & Borojevic, 1977). Assim, estudos hemodinâmicos mais completos são necessários para que se compreenda o real significado do aumento dos níveis circulantes de laminina na esquistossomose HE e sua relação com os níveis pressóricos portais.

Já nos pacientes com cirrose hepática, os níveis plasmáticos de laminina parecem estar na dependência não só do aumento na formação de membranas basais, como também da gravidade da lesão hepática e da quantidade de álcool ingerida (Niemela et al., 1990).

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Z. A. & CHEEVER, A. W., 1971. Alteration in intrahepatic vasculature in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **20**: 425-432.
- CANTO, A. L.; SESSO, A. & DE BRITO, T., 1977. Human chronic mansonian schistosomiasis. Cell proliferation and fibre formation in the hepatic sinusoidal wall. A morphometric, light and electron-microscopy study. *J. Pathol.*, **123**: 35-44.
- COUTINHO, A., 1968. Hemodynamic studies of portal hypertension in schistosomiasis. *Am. J. Med.*, **44**: 547-556.
- GRESSNER, A. M., 1987. Measurement of connective tissue parameters in serum for diagnosis and follow-up of liver fibrosis. *Ann. Clin. Bioch.*, **24**: 283-292.
- GRESSNER, A. M.; TITTOR, W. & NEGWER A., 1986. Serum concentration of N-terminal propeptide of type III procollagen and laminin in the outflow of fibrotic livers compared with liver distal regions. *Hepatogastroenterol.*, **33**: 191-195.
- GRESSNER, A. M. & TITTOR, W., 1986. Serum laminin. Its concentration increases with portal hypertension in cirrhotic liver disease. *Klin. Wochenschr.*, **64**: 1240-1248.
- GRIMAUD, J. A. & BOROJEVIC, R., 1977. Chronic human schistosomiasis mansoni: pathology of Disse space. *Lab. Invest.*, **36**: 268-273.
- HAHN, E. G.; WICK, G.; PENCEV, D. & TIMPL, R., 1980. Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver. Collagen type IV, laminin and fibronectin. *Gut*, **21**: 63-71.
- MAL, F.; HARTMANN, D. J.; TRINCHET, J.-C.; LACOMBE, F.; VILLE, G. & BEAUGRAND, M., 1988. Laminine serique et pression portale au cours de la cirrhose alcoolique. Une etude chez 39 malades. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **12**: 841-844.
- NIEMELA, O.; RISTELLI, J. & BLAKE, J. E., 1990. Markers of fibrogenesis and basement membrane formation in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, **98**: 1612-1619.
- ORREGO, H.; MEDLINE, A.; BLENDIS, L. M.; RANKIN, J. G. & KREADEN, D. A., 1979. Collagenisation of the Disse space in alcoholic liver disease. *Gut*, **20**: 673-679.
- PARISE, E. R.; SUMMERFIELD, J. A.; HAHN, E.; WIDMANN, K. N. & DOENHOFF, M. J., 1985. Basement membrane proteins and type III procollagen in murine schistosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **79**: 660-663.
- PARISE, E. R. & ROSA, H. Serum laminin in hepatic schistosomiasis. (submetido).
- RAIA, S.; MIES, S. & MACEDO, A. L., 1985. Portal hypertension in schistosomiasis. *Clin. Gastroenterol.*, **14**: 57-82.
- SCHAFFNER, F. & POPPER, H., 1963. Cappillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology*, **44**: 239-242.