

PRODUCCIÓ D'EMFISEMA PULMONAR EXPERIMENTAL EN EL GOS *

per B. VICENS

Servei d'Asmatologia i Al·lèrgia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
(Dr. R. Frouchtman).

G. PALACIOS

Càtedra d'Histologia, Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma
de Barcelona.

i

A. SITGES, X. RIUS, J. BOFILL i J. REVENTÓS

Servei de Cirurgia Experimental. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
(Dr. J. Reventós).

INTRODUCCIÓ

La definició d'emfisema és basada en l'actualitat en una constatació anatomo-patològica. És així que l'O.M.S. la defineix com «una sobredensió dels espais aeris amb trencament dels septes intraalveolars»¹³.

Un dels mètodes utilitzats avui dia per a la producció de l'emfisema experimental, possiblement el més interessant en l'actualitat, és el basat en la destrucció del teixit elàstic pulmonar, mitjançant l'administració local d'enzims proteolítics, dotats d'acció elastolítica. La possibilitat de produir un quadre similar al de l'emfisema centrolobellar o panlobellar, mitjançant l'administració de papaïna fou demostrada en la rata per GROSS i col·lab. el 1965⁴, i per JOHANSON jr. i col·lab. el 1971⁶, i en el gos per MARCO i col·lab. el 1969⁸, i per PUSHPAKOM i col·lab. el 1970¹². Un efecte similar al de la papaïna fou aconseguit amb l'elastasa pancreàtica per JOHANSON jr. i col·lab. el 1972⁵, bé que en el curs dels mateixos experiments aquest autor fracassà amb la colagenasa clostridial i, abans que ell, GROSS i col·lab.⁴ també fracassaren amb l' α -quimi tripsina.

* Aquest treball ha estat possible gràcies a l'ajut de la Fundació «Maria Francesca Roviralta» de Barcelona.

MATERIAL I MÈTODE

Dotze gossos foren sotmesos al protocol experimental següent: foren anestesiats amb pentotal sòdic (20 mg/kg) i intubats. En 8 foren col·locats dos catèters per via retrògrada, un a l'artèria pulmonar i un altre a l'aorta, per a mesurar pressions, mitjançant un electromanòmetre. A tots els animals fou practicada una biòpsia pulmonar mitjançant toracotomia. Immediatament després, fou injectada, per tub endotraqueal una solució de 2 mg/kg de pes de papaïna i connectat tot seguit l'esmentat tub al respirador (bomba de Starling). Durant tres setmanes seguides fou repetida aquesta injecció endotraqueal a la mateixa dosi, amb l'animal adormit.

A més d'haver estat administrada la primera dosi de papaïna, fou practicada una nova biòpsia pulmonar, per toracotomia al costat oposat, i foren preses de nou les pressions a l'aorta i a l'artèria pulmonar. Al cap de 4-6 mesos després de la primera biòpsia, hom en féu la tercera, indiferentment en un costat o en l'altre.

RESULTATS

a) *Anatomia patològica.* En cap de les biòpsies practicades prèviament a la inhalació de papaïna no aparegueren alteracions anatomo-patològiques compatibles amb l'emfisema pulmonar. En tots els animals, als quals ha estat efectuada biòpsia pulmonar després de les administracions de papaïna, apareix macroscòpicament un parènquima similar al de l'emfisema hipertròfic del lactant. Microscòpicament hi foren vistes lesions emfisematoses, bé que la intensitat de les lesions esmentades varià d'uns animals a uns altres. Les lesions emfisematoses predominaren en les zones subpleurals. També hi foren vistes d'altres lesions, com edema i hemorràgia intraalveolars i focus pneumònics (figs. 1, 2, 3).

En les biòpsies efectuades tardanament, al cap de 4-6 mesos d'iniciat l'experiment, hi foren observades alteracions anatomo-patològiques de tipus emfisematós del mateix grau que les observades en la segona biòpsia. En les biòpsies tardanes foren vistes també, alguna vegada, zones d'edema i pneumònia en regressió (taula II i fig. 4).

b) En cap dels casos estudiats no pogué ésser constatada una elevació significant de la pressió de l'artèria pulmonar, tot tenint-ne en compte una d'aòrtica similar, en els mesuraments fets, tant en la segona biòpsia com en la tercera (taula I).

TAULA I

Valors manomètrics

Abans de la papaïna			Després de la papaïna Precoç, abans de 4 setmanes		Després de la papaïna Tardà, després de 3 mesos	
693	A	160/80	A	175/90	—	
	AP	35/8	AP	50/15	—	
709	A	50/15	A	85/60	—	
	AP	40/25	AP	50/20	—	
712	A	130/105	A	170/80	—	
	AP	125/100	AP	105/80	—	
713	A	145/100	A	160/125	—	
	AP	20/5	AP	35/20	—	
721	A	160/100	—		A	130/100
	AP	20/12	—		AP	27/8
730	A	60/10	A	45/20	A	123/70
	AP	10/5	AP	10/5	AP	35/20
734	A	130/80	—		A	92/62
	AP	20/5	—		AP	55/5
735	A	130/50	A	92/62	A	140/80
	AP	55/5	AP	65/10	AP	60/18
793	A	110/50	A	160/130	—	
	AP	15/5	AP	30/15	—	

A Pressió a l'aorta
AP Pressió a l'artèria pulmonar

DISCUSSIÓ

Els mètodes assajats per a obtenir emfisema pulmonar en l'animal de laboratori han estat múltiples: obstrucció traqueal i sobredistensió pulmonar¹⁰, immobilització i descens del diafragma¹⁰, alteració de la forma de la gàbia toràcica⁹, sobredistensió d'una àrea per resecció de la veïna⁹, hipòxia crònica¹¹, broncospasme del llit vascular pulmonar¹⁴, insult químic per òxid de nitrogen⁷, inhalació de pols de quars⁴, exposició del

TAULA II

Cronologia de les injeccions traqueals de papaina relacionades amb el resultat anatomopatològic de les biòpsies pulmonars.

Núm.	1.ª Inhal.	2.ª Inhal.	3.ª Inhal.	Biòpsia prèvia papaina	1.ª Biòpsia	2.ª Biòpsia
692	5-X-71	13-X-71	20-X-71	Pulmó normal 5-X-71	25-X-71 Emfisema +++ Focus pneumònic Edema. Hepatització	13-III-72 Emfisema +++ Atelèctasi Edema
693	8-X-71	14-X-71	20-X-71	Pulmó normal 8-X-71	28-X-71 Emfisema + en zones subpleurals	14-III-72 Emfisema + en zones subpleurals
697	18-X-71	25-X-71	31-X-71	Pulmó normal 18-X-71	6-XI-71 Emfisema +++ Quistos aeris Edema	7-XI-71 Mort.
702	22-X-71	29-X-71	5-XI-71	Pulmó normal 22-X-71	12-XI-71 Emfisema + Infiltrats pneumònics. Edema	9-III-72 Emfisema + subpleural
709	29-X-71	5-XI-71	12-XI-71	Pulmó normal 29-X-71	19-XI-71 Emfisema +++ Quistos aeris Atelèctasi Focus pneumònics	2-IV-72 Emfisema +++ Quistos aeris Edema
712	4-XI-71	11-XI-71	18-XI-71	Pulmó normal 4-XI-71	7-XII-71 Emfisema ++ Quistos Edema Focus pneumònics Atelèctasi	16-III-72 Emfisema ++ Quistos Focus pneumònics en resolució Atelèctasi
713	5-XI-71	12-XI-71	19-XI-71	Pulmó normal 5-XI-71	6-XII-71 Emfisema +++ sobretot subpleural Edema	13-III-72 Emfisema +++ subpleural Edema
721	12-XI-71	19-XI-71	27-XI-71 2-XII-71 16-XII-71	Pulmó normal 12-XI-71	16-XII-71 Emfisema ++ sobretot subpleural Atelèctasi	1-VI-72 Emfisema ++ Atelèctasi Focus pneumònics en resolució
730	25-XI-71	1-XII-71	7-XII-71 14-XII-71 24-XII-71	Pulmó normal 25-XI-71	24-XII-71 Emfisema ++ Quistos aeris Focus pneumònics	23-III-72 Emfisema +++ sobretot subpleural
734	3-XII-71	9-XII-71	15-XII-71	Pulmó normal 3-XII-71	14-I-72 Emfisema + Edema	10-III-72 Emfisema ++ Edema
735	10-XII-71	15-XII-71	24-XII-71	Pulmó normal 10-XII-71	14-I-72 Emfisema +++ Zones atelectàsiques	10-III-72 Emfisema ++ subpleural Focus pneumònics en resolució
793	16-III-72	20-III-72	24-III-72	Pulmó normal 16-III-72	21-IV-72 Emfisema +++ Quistos aeris Atelèctasi	1-IV-72 Emfisema +++ Quistos aeris Atelèctasi

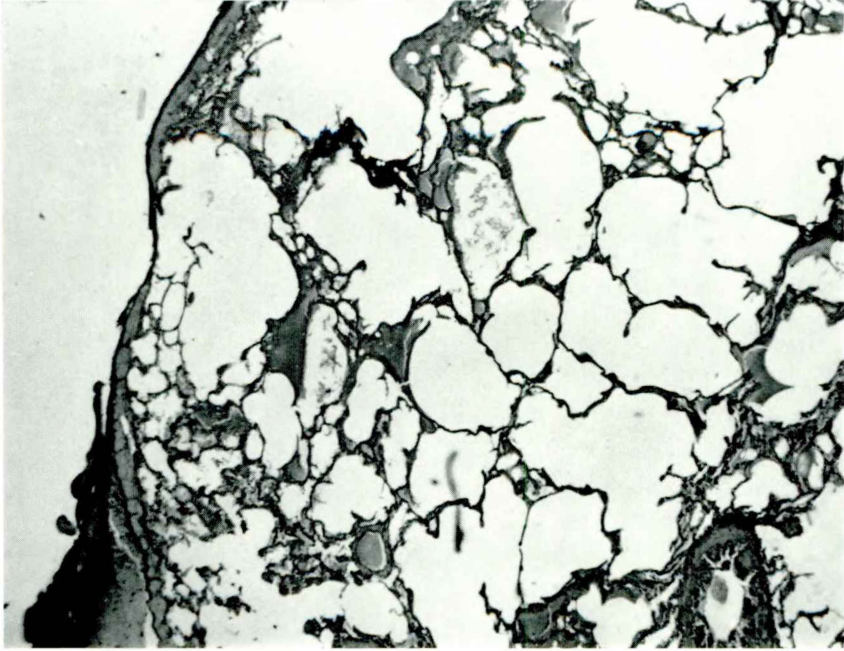


FIG. 1. — Imatge típica d'emfiseма pulmonar provocat per papaína al cap de quatre setmanes d'haver estat instil·lat per la tràquea. Observen la seva situació subpleural, així com la ruptura dels septes

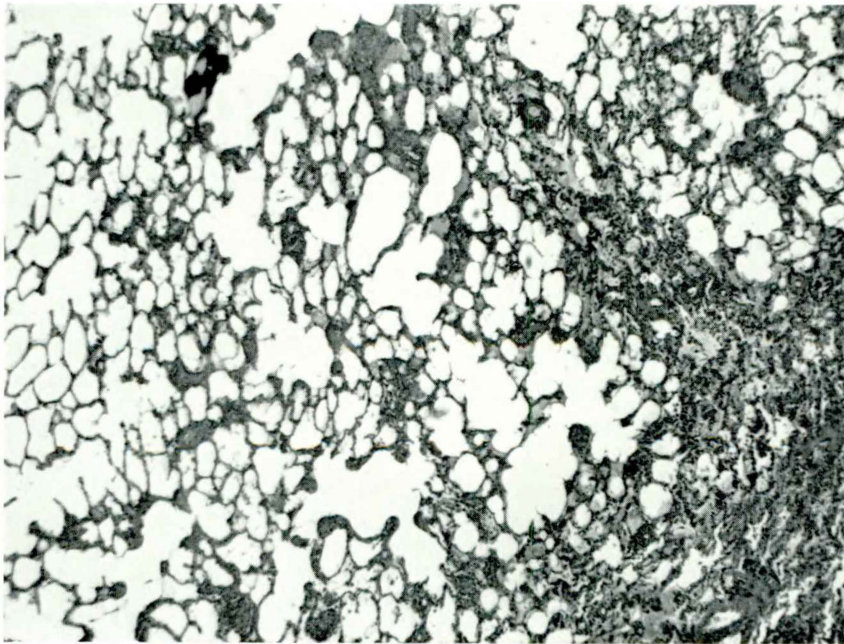


FIG. 2. — Una altra imatge característica d'emfiseма pulmonar provocat al cap de quatre setmanes d'iniciada la instil·lació traqueal de papaína. Observen l'edema intraalveolar i els focus pneumònics

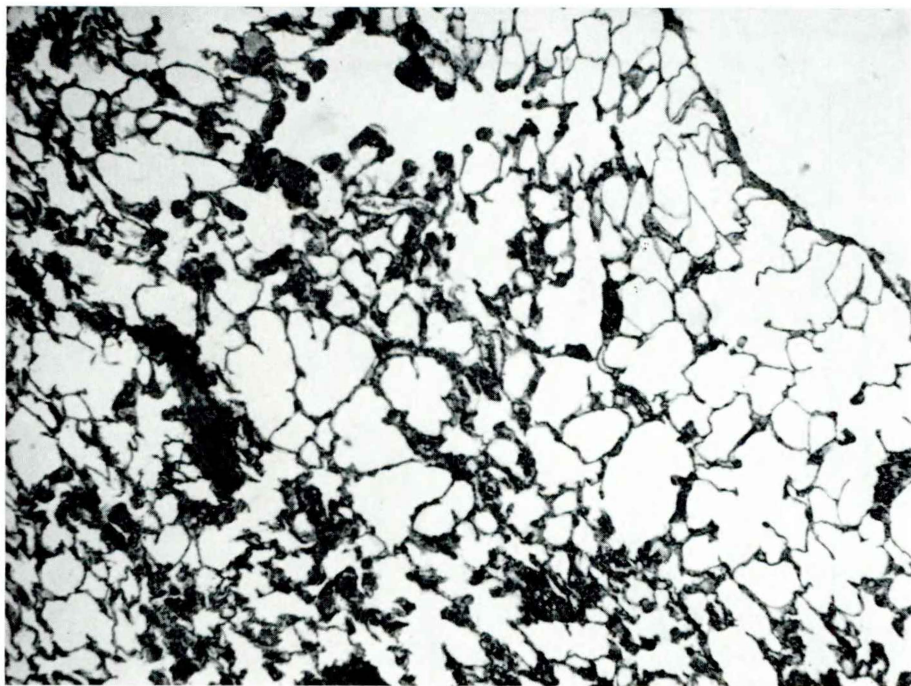


FIG. 3. — Imatge d'emfisema pulmonar en localització subpleural al cap de set mesos d'iniciades les instil·lacions traqueals (tres en total, practicades setmanalment)

tòrax als raigs X³ i sensibilització enfront del mateix teixit pulmonar³, i finalment destrucció química del teixit pulmonar mitjançant enzims proteolítics^{4, 5, 6, 8, 12}.

Només alguns d'aquests mètodes s'han mostrat realment eficaços en la producció de lesions anatomo-patològiques similars a les de l'emfisema: la hipòxia crònica, l'alteració del llit vascular pulmonar, la inhalació d'òxid de nitrogen, l'exposició als raigs X i l'administració intrapulmonar de papaïna o elastasa pancreàtica.

El fet que únicament dos dels quatre enzims proteolítics assajats hagin estat capaços de reproduir lesions semblants a les de l'emfisema, i que siguin precisament els que tenen un poder elastolític, sembla confirmar que l'etiopatogènia està relacionada amb l'elastòlisi. Poden ésser fetes, però, unes certes objeccions a aquesta tesi, puix que els gossos tractats per GROSS i col·lab.⁴, amb α -quimi tripsina, no acusaren l'aparició de signes d'inflamació, i això podria ésser degut al fet que l' α -quimi tripsina hagués pogut ésser neutralitzada abans d'haver pogut exercir cap mena d'acció irritant, si és que en té. Els resultats obtinguts *in vitro* amb papaïna, elastasa i collagenasa per JOHANSON jr. (1972)⁵, són difícils de valorar, perquè els mecanismes de resposta de l'ésser vivent eren absents. En els nostres gossos, les imatges de pneumònia eren tan evidents, que creiem que el resultat anatomo-patològic final podria ésser degut no pas únicament a l'acció elastolítica de la papaïna, sinó també a la resolució de la brutal pneumònia química que es produeix, i possiblement a la degradació de la substància tensoactiva pulmonar amb alteració de l'estabilitat dels sacs alveolars.

Considerem, per tant, que l'emfisema és una lesió a què podem arribar per diversos camins i que la seva producció experimental en el gos mitjançant l'administració intrapulmonar de papaïna, bé que no ens aclareix res sobre el discutit paper del dèficit d' α -antitripsina en la gènesi de l'emfisema essencial de l'home, ens obre un camí per a estudis ulteriors que potser seran més resolutius.

SUMARI

En 12 gossos hom provocà emfisema pulmonar, mitjançant l'administració intratraqueal de papaïna, a dosi de 2 mg/kg setmanals durant un mes. Al cap de 5 setmanes fou efectuada la biòpsia pulmonar, i hom hi trobà emfisema en tots els casos, bé que en un grau variable. No pogueren ésser detectades elevacions conspícues en la pressió de l'artèria pulmonar. Entre 4-6 mesos després d'haver cessat l'administració de papaïna, hom tornà a practicar una nova biòpsia pulmonar al costat oposat

d'on havia estat practicada l'anterior. Les lesions emfisematoses persistien i eren del mateix grau que en la biòpsia primitiva.

Reconeixement. — Desitgem donar les gràcies a la Srta. M. L. Martínez, perquè ens ha assistit en els nostres experiments, especialment per haver practicat les inhalacions de papaïna als gossos. També agraïm al Sr. M. A. López el seu ajut en les tasques de secretaria.

BIBLIOGRAFIA

1. CABELL, J. A., *Note on some pathological changes in the tissues during an attempted acclimatization to alterations of oxygen pressure in the air.* «Brit. J. Exper. Path.», 3, 347 (1927).
2. DE VILLIERS, A. J., *The morphologic changes induced in the lungs of hamsters and rats by external radiation (X-rays).* «A study of experimental carcinogenesis». Dissertation Submitted to the Graduate School of Public Health, University of Pittsburg, in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Doctor of Science (1964).
3. EISEMAN, B., PETTY, T. i SILEN, W., *Experimental Emphysema.* «Am. Rev. Resp. Dis.», 80, 147 (1959).
4. GROSS, P., BABYAK, B. S., TOLKER, E. K. i KASCHAK, M., *Enzymatically Produced Pulmonary Emphysema A Preliminary Report.* «Jour. of Occupational Medicine», 6, 481 (1964).
5. JOHANSON, W. G. jr. i PIERCE, A. K., *Effects of Elastase Collagenase and Papain on Structure and Function of Rat lungs in Vitro.* «The Jour. of Clinical Investigation», 51, 288 (1972).
6. JOHANSON, W. G. jr., PIERCE, A. K. i REYNOLDS, R. C., *The evolution of Papain Emphysema in the Rat.* «J. Lab. Clin. Med.», 78, 599 (1971).
7. KLEINERMAN, J. i WRIGHT, G. W., *Experimental production of a lesions resembling human microbullous emphysema.* «Fed. Proc.» 21, 439 (1962).
8. MARCO, V., MERANZE, L. R., BENTIVOGLIO, G. i KIMBEL, PH., *Papain induced Emphysema in the Dog.* «Physiology» (1480-1483) 526.
9. NISSEN, R., *Experimentelle Untersuchungen zur Theorie der Entstehung des Lungen Emphysems.* «Deutsche Ztschr. f. Chir.», 200, 177 (1927).
10. PAINE, J. R., *Studies in the Experimental production of pulmonary emphysema in animal.* «Jour. Thor. Surg.», 10, 150 (1940).
11. PRINZMETAL, M., *The relation of inspiratory distention of the lungs to emphysema.* «J. Allergy», 5, 493 (1933-1934).
12. PUSHPAKOM, S., HOGG, J. C., WOOLCOCK, A. J., MACKLEM, D. T. i THURLBECK, W. M., *Experimental Papain-Induced Emphysema in Dogs.* «Amer. Rev. Resp. Dis.», 102, 778 (1970).
13. W. H. O., *Report of an Expert Committee on Chronic Cor Pulmonate.* «Techn. Rep. Serv.», 213, 15 (1961).
14. WDKOWICZ, L. i ARMSTRONG, J. B., *The bronchial arteries in pulmonary emphysema.* «Thorax», 8, 46 (1953).