

14. J P Bertrand J M Wantz, P Heintz, M Zitzer. Pathologie liée à l'utilisation des isocyanates dans les mines de charbon de Louraine. Arch Mal Prof 1984; 45 (1): 3-9.
15. Occupational Health. Recognizing and Preventing Work — related disease 1 ed, Barry S Levy and David H Wegman, 1983.
16. Barat F, Bourdoncle. Aperçu de la littérature concernant les isocyanates et la prevention Communications.
17. V Dharmarajan, R D Ligg, R D Hackathorn. Evaluation of Air-Purifying Respirators for Protection Against Toluene diisocyanate Vapors. Am Ind Hyg Assoc J 1966; 47 (8): 393-398.
18. Paul F Woolrich. Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI e PMPPi. Am Ind Hyg Assoc J 1982; 43 (2): 89-97.
19. Roy J Rando, Yehia Y Hammad. Modified Marcali Method for the Determination of Total Toluenediisocianace in air. Am Ind Hig Assoc J 1985; 46 (6): 206-210.

*Separatas (Tirés à part/Reprints):*

Olga Mayan  
Laboratório de Higiene Industrial  
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge  
Largo 1.º de Dezembro  
4000 PORTO

## Pneumologia

UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
CENTRO DE PNEUMOLOGIA  
(Director: Prof. Roberto Cordeiro)

### Contribuição da neopterinina para o diagnóstico etiológico e para a interpretação patogénica das pleurísias (\*)

M. F. Baganha <sup>(1)</sup>, A. Mota Pinto <sup>(2)</sup>, A. Pêgo <sup>(3)</sup>, M. A. T. Marques <sup>(4)</sup>, A. Sousa <sup>(5)</sup>, M. Macedo <sup>(6)</sup>, F. Abreu <sup>(1)</sup>, C. Alcobia <sup>(4)</sup>, D. Canário <sup>(4)</sup>, C. Robalo-Cordeiro <sup>(4)</sup>, M. Loureiro <sup>(6)</sup>, M. Ferreira <sup>(3)</sup>, L. Chieira <sup>(4)</sup> e M. A. Santos Rosa <sup>(6)</sup>

**RESUMO.** A Neopterinina (NPT) é um precursor da biopterina, derivado do trifosfato de guanósina, o qual tem vindo a ser apontado como um marcador da activação do eixo monócito/macrofágico em alguns quadros clínicos. É fundamentalmente produzida a nível do macrófago estimulado, principalmente, pelo gama-interferon de origem linfocitária.

(\*) Trabalho integrado no Projecto de Investigação n.º 6 B do Centro de Pneumologia da Universidade de Coimbra (CnC3-INIC).

<sup>(1)</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia dos HUC. Coordenador da Linha de Acção n.º 2 do CnC3-INIC.

<sup>(2)</sup> Assistente da Faculdade de Medicina de Coimbra.

<sup>(3)</sup> Assistente Eventual de Pneumologia dos HUC.

<sup>(4)</sup> Interno da Especialidade de Pneumologia dos HUC.

<sup>(5)</sup> Assistente Graduado de Pneumologia dos HUC.

<sup>(6)</sup> Professor Associado da Faculdade de Medicina de Coimbra.

Face à inexistência de qualquer referência bibliográfica a estudos da NPT nos derrames pleurais, procuramos avaliar a sua concentração nesse meio biológico em 25 indivíduos (15 homens e 10 mulheres, com uma média de idades de  $57.3 \pm 13.9$  anos) atingidos por esta situação patológica (10 tuberculosos e 15 neoplásicos) e no sangue periférico em 22 deles (8 tuberculosos e 14 neoplásicos), tendo-se utilizado em relação aos últimos, um grupo testemunho constituído por 99 voluntários normais. O seu doseamento foi efectuado por método radioimunológico segundo a técnica utilizada no Centro de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra. Dos resultados obtidos destaca-se: no líquido de derrame pleural, uma significativa ( $p < 0.001$ ) elevação no conjunto tuberculoso, em relação ao neoplásico ( $42 \pm 23 / 17 \pm 9$  nmol/l); no sangue, os valores eram praticamente sobreponíveis aos pleurais ( $41.3 \pm 25 / 15.8 \pm 6.9$  nmol/l), pelo que se mantinham diferenças significativas entre os dois conjuntos considerados ( $p < 0.005$ ) mas também em relação ao grupo testemunho ( $p < 0.001$ ), o qual representava o valor sérico normal ( $5.11 \pm 1.92$  nmol/l). Face a estes resultados os AA concluem que os níveis de NPT presentes nos líquidos de derrame pleural, ao reflectirem o grau de activação do eixo monócito/macrofágico, poderão contribuir para o diagnóstico etiológico das pleurísias e para a interpretação patogénica de algumas destas situações clínicas.

**SUMMARY.** Contribution of neopterin for the etiological diagnosis and the pathogenic interpretation of pleurísias. Neopterin (NPT) is a precursor of biopterin, derived from the guanosine-triphosphate, which has often been pointed out as a marker of the activation of the monocyte/macrophage axis in some clinical charts. It is essentially produced by the stimulated macrophage, mainly by the gamma-interferon of lymphocyte origin. In face of the inexistence of any bibliographical references to studies of NPT in pleural effusions, we have tried evaluate its concentration in this biological fluid in 25 subjects (15 men and 10 women, with an average of  $57.3 \pm 13.9$  years) affected by this pathological situation — 10 tuberculous and 15 neoplastic patients — having used, concerning the last, a group of 99 voluntary normal control subjects. The dosage was done by radioimmunological method, according to the technique currently practised at the Immunology Laboratory of the College of Medicine of Coimbra. The obtained results showed the following: in the pleural effusion fluid there is a significant increase ( $p < 0.001$ ) in the tuberculous group, as compared to the neoplastic ( $42 \pm 23 / 17 \pm 9$  nmol/l); in the blood, the values were nearly superposing the pleurals ( $41.3 \pm 23 / 15.8 \pm 6.9$  nmol/l). Thus, significant differences between the two observed groups still held, ( $p < 0.005$ ), but also in relation to the normal control group ( $p < 0.001$ ), which represented the normal serum value ( $5.11 \pm 1.92$  nmol/l). In the presence of these results, the AA draw the conclusion that as NPT levels present in the pleural effusion fluids reflect the monocyte/macrophage axis degree of activation, they can contribute towards a etiological diagnosis of pleurísias and towards a pathogenic interpretation of some of the said clinical situations.

#### ABREVIATURAS

IFN — Interferon  
IL — Interleucina  
LPS — Lipopolissacarídeos  
NPT — Neopterinina  
TNF — Factor de necrose tumoral

#### 1. INTRODUÇÃO

No ciclo que conduz à síntese da biopterina, a partir do trifosfato de guanósina, forma-se um produto intermediário, a neopterinina (NPT), reconhecida quimicamente como uma pirazina-piramidina (29).

Nesta sequência metabólica, a NPT, como aliás a tetrahidrobiopterina, deriva directamente da D-eritro-dihidroneopterinina trifosfato (NH<sub>2</sub>P<sub>3</sub>) por um processo de desfosforilação (18, 19, 29) e apresenta-se sob duas formas, ambas reduzidas: a 7,8 — dihidroneopterinina (NH<sub>2</sub>) e a 5, 6, 7, 8 — tetrahidroneopterinina (NH<sub>4</sub>) (13).



No organismo humano, a produção de NPT está a cargo da linha celular monócito/macrofágica (11) na sequência da activação do macrófago pelo gama-interferon (gama-IFN) de origem linfocitária, particularmente dos linfócitos «helper» (54, 60). De facto, a estimulação destas células através da interleucina-1 (IL-1) conduz a um aumento da produção de NPT enquanto que uma considerável elevação do número de linfócitos «supressores» diminui a sua síntese (15).

Para além do gama-IFN, alguns autores (18, 19, 27, 54) atribuem a outros factores, como o alfa-interferon (alfa-IFN), o «factor de necrose tumoral» (TNF-alfa) e os lipopolissacarídeos (LPS), uma reconhecida capacidade de indução da libertação macrofágica de NPT, o primeiro quando presente numa concentração cerca de mil vezes superior à do gama-IFN e o segundo através de um mecanismo que passa por uma maior resposta dos linfócitos T à estimulação antigénica através da produção de IL-1.

A responsabilidade atribuída ao macrófago na síntese de NPT foi devidamente comprovada nos estudos efectuados em culturas de vários tipos celulares (28, 50, 55) e a exclusividade que neste contexto lhe é reconhecida resulta dos condicionalismos metabólicos e enzimáticos desta célula. Com efeito, no ciclo metabólico que conduz à formação da biopterina, a transformação inicial do trifosfato de guanosina em NH<sub>2</sub>P3 pode ser inibida por um efeito «feedback» negativo exercido pela 6-piruviltetrahydropterina (BH<sub>4</sub>) sob a ciclohidrolase de trifosfato de guanosina, enzima indispensável a essa transformação. Ora, no macrófago, a sequência metabólica a partir da NH<sub>2</sub>P3 é totalmente dirigida à produção de NPT dado que nesta célula não é possível a síntese do outro derivado da NHP<sub>3</sub>, a BH<sub>4</sub>, pela ausência da enzima indispensável a esta operação — a sintetase de 6-piruviltetrahydropterina. Pelo contrário, as células susceptíveis de desencadear este mecanismo inibitório, como os linfócitos, não segregam NPT (10, 11, 18, 21).

A NPT, que no organismo humano se apresenta fundamentalmente sob duas formas, a 7, 8-dihidroneopterina trifosfato (intracelular) e a 7, 8-dihidroneopterina (40 a 70 % da NPT dos líquidos biológicos) (13), é excretada activamente por via renal e provavelmente sintetizada nessa região pelo que a sua concentração urinária é cerca de vinte vezes superior à detectada no plasma ou no líquido cefalorraquídeo (10, 26).

O seu doseamento tem sido efectuado, habitualmente sob a forma oxidada por esta ser mais estável, no sangue, na urina, no líquido cefalorraquídeo e, mais recentemente, no líquido de lavagem broncoalveolar (11, 40, 42).

Os níveis de NPT parecem ser mais elevados no sexo feminino (40, 48) e aumentarem significativamente com a idade (2, 40, 48) e nos quadros clínicos caracterizados genericamente por uma resposta inflamatória ou uma exacerbação imunitária (40).

Por isso a NPT tem sido apontada como um excelente marcador da actividade do sistema imunológico dado o facto de ela reflectir a activação do eixo linfócito/macrófago (1, 6, 7, 18-21, 34, 40) e apresentar um conjunto de características que lhe conferem um seguro manuseamento laboratorial: ausência de semivida curta, fácil doseamento, inexistência de ligação a receptores locais, etc. (40).

Neste contexto, a NPT pode ser utilizada no estudo de diversas situações clínicas, tendo sido descrito o au-

mento dos respectivos níveis na sarcoidose (14, 31, 35, 43, 46, 47), na doença celiaca (19), na esclerose múltipla (17), na asma brônquica (39), na insuficiência renal crónica (10), na brônquise (53), na tuberculose pulmonar (20, 40), nas gamopatias monoclonais (15), em diversos tumores malignos (2, 16, 48, 52), particularmente no carcinoma broncogénico (9, 30) e nas neoplasias hematológicas (24, 36), na rejeição de enxertos (12, 23, 28, 33, 37, 38, 44, 49, 56) e na SIDA (18, 21, 22, 45), constituindo nesta última afecção um excelente meio de monitorização da evolução da doença dado que alguns autores puderam reconhecer uma elevação dos níveis de NPT anterior à diminuição das células CD4 (6, 18, 21, 22, 34).

Nestas circunstâncias, face à reconhecida importância assumida pelos mecanismos imunológicos na patogénia de alguns derrames pleurais, procuramos determinar os níveis de NPT nesse meio biológico e averiguar a possível contribuição dos resultados obtidos para o diagnóstico etiológico destes quadros clínicos, já que não encontramos na bibliografia dedicada a este tema qualquer referência ao seu estudo nas pleuritis.

## II. MATERIAL E MÉTODOS

Numa fase inicial tivemos a oportunidade de efectuar o doseamento da NPT no líquido de derrame pleural de 25 indivíduos portadores de pleurisia (15 homens e 10 mulheres, com uma média de idades de  $57.3 \pm 13.9$  anos).

Deste conjunto, 15 correspondiam a derrames neoplásicos (8 homens e 7 mulheres, com média de idades de  $63.6 \pm 10$  anos) consecutivos a carcinoma broncogénico e 10 a tuberculosos (7 homens e 3 mulheres com média de idades de  $49.5 \pm 18$  anos).

Como critérios de diagnóstico considerou-se, para além de um conjunto de testes laboratoriais efectuados no líquido de derrame pleural (doseamento das proteínas, da amilase, da LDH, da glicose, determinação de valores de pH, etc.), a presença de exames directos e culturais positivos para o *Mycobacterium Tuberculosis* e/ou alterações anatomopatológicas específicas nos fragmentos de biopsia pleural, em relação à pleurisia tuberculosa, e a existência de lesões histopatológicas pleurais malignas, em relação aos derrames neoplásicos.

A avaliação dos níveis sanguíneos de NPT foi igualmente efectuada em 22 destes doentes (8 tuberculosos e 14 neoplásicos), os quais foram relacionados com um grupo de controlo constituído por 99 voluntários normais.

O doseamento da NPT foi obtido por método radioimunológico segundo a técnica utilizada no Centro de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra (40).

Os resultados foram expressos em nmol/l.

Na análise estatística aplicou-se o Teste T de Student-Fisher.

## III. RESULTADOS

Nos líquidos de derrame pleural (Fig. 1), o valor médio de NPT correspondente ao grupo tuberculoso ( $42 \pm 23$  nmol/l) apresentava-se muito elevado e significativamente ( $p < 0.001$ ) superior ao do grupo neoplásico ( $17 \pm 9$  nmol/l).



No sangue (Fig. 2), os resultados obtidos apontavam no mesmo sentido: valores médios de NPT significativamente ( $p < 0.005$ ) superiores no conjunto de derrames tuberculosos ( $41.3 \pm 25$  nmol/l), em relação ao conjunto neoplásico ( $15.8 \pm 6.9$  nmol/l).

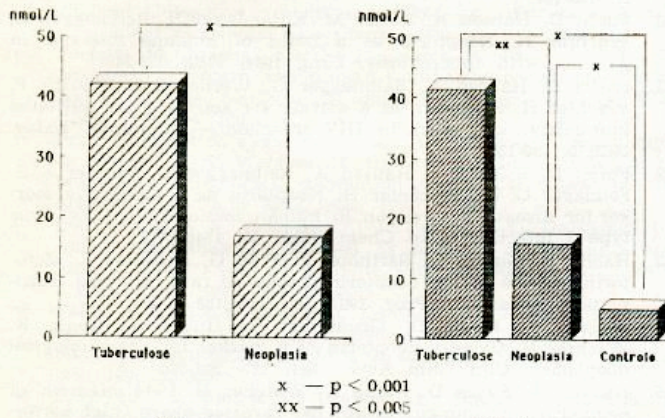


Fig. 1. Valores de NPT no líquido pleural dos dois grupos estudados.

Fig. 2. Valores de NPT no soro dos dois grupos estudados e do grupo de controlo.

A utilização de um grupo de controlo constituído por indivíduos sem patologia permitiu verificar que os doseamentos efectuados no sangue dos doentes portadores de derrames pleurais tuberculosos e neoplásicos (Fig. 2) eram, em qualquer dos casos, significativamente ( $p < 0.001$ ) superiores ao valor sérico normal —  $5.11 \pm 1.92$  nmol/l.

Se relacionarmos as taxas pleurais e séricas de NPT em função de cada um dos grupos patológicos considerados (Figs. 1 e 2) pode-se constatar que em cada um dos conjuntos os valores obtidos no líquido de derrame e no sangue são praticamente sobreponíveis, não existindo entre eles diferenças significativas:  $42 \pm 23 / 41.3 \pm 25$  e  $17 \pm 9 / 15.8 \pm 6.9$  nmol/l, respectivamente.

Embora as mulheres apresentassem, globalmente, níveis pleurais e séricos mais elevados do que os homens, não se detectaram diferenças significativas entre os dois sexos. Já em relação à idade foi possível verificar (Figs. 3 e 4) que as taxas pleurais e séricas de NPT aumentavam significativamente com a idade, apenas no grupo neoplásico.

#### IV. COMENTÁRIOS

Os resultados obtidos sugerem que o estudo da NPT no líquido de derrame pleural é susceptível de contribuir, à semelhança do que se constatou noutros meios biológicos, para a interpretação dos mecanismos patogénicos subjacentes às respectivas alterações e para o diagnóstico etiológico destes quadros clínicos.

Com efeito, a significativa elevação dos valores de NPT nos exsudatos tuberculosos em relação aos neoplásicos, que tivemos oportunidade de observar, está de acordo com as perturbações imunitárias da dinâmica celular, nomeadamente com as variações das subpopulações linfocitárias, nestas situações patológicas.

De facto, já em anteriores trabalhos pudemos demonstrar, na esteira de outros estudos, um predomínio

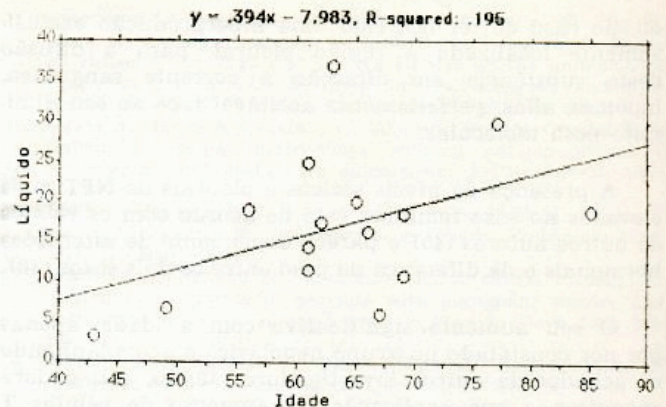


Fig. 3. Correlação entre os níveis de NPT e a idade no líquido pleural do grupo neoplásico.

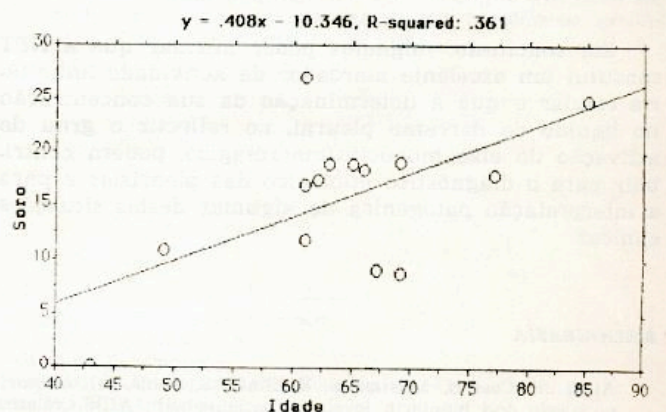


Fig. 4. Correlação entre os níveis de NPT e a idade no soro do grupo neoplásico.

e significativo predomínio de linfócitos CD4 e da relação CD4/CD8 nos líquidos de derrame pleural tuberculoso por comparação com os de natureza neoplásica (13). Ora, está demonstrado que a activação das células CD4 é acompanhada por um aumento da produção macrófagica de NPT (5, 40) o que poderá explicar a presença de tão elevados valores nos líquidos pleurais tuberculosos, contribuindo, assim, a par de outros elementos, para a separação etiológica destas pleurísias.

Aliás, o facto, reconhecido «in vitro», de ser possível aumentar a produção de NPT após inibição da função T supressora pela utilização de algumas substâncias como a ciclofosfamida e a cimetidina (5) parece corroborar a importância assumida pela célula T «auxiliar» neste contexto.

Curiosamente, podemos constatar também uma significativa elevação dos níveis pleurais e séricos de NPT nos indivíduos portadores de derrame neoplásico, embora com taxas nitidamente inferiores aos tuberculosos. Este facto pressupõe uma estimulação da linha monócito/macrófagica, a qual, face a uma relação CD4/CD8 normal ou diminuída nestas situações (13), poderá resultar ainda de uma acrescida síntese de gama-interferon pelas células «NK», o que aliás foi já demonstrado «in vitro» (4), ou de uma maior produção de TNF-alfa, aumentando a resposta das células T à estimulação antigénica (54).

Entretanto, a existência de níveis pleurais e séricos de NPT praticamente sobreponíveis em qualquer das situações clínicas consideradas, apontaria para a ausência



ou, no caso de ter ocorrido uma hiperprodução exclusivamente localizada à região pleural, para a difusão desta substância em direcção à corrente sanguínea, hipótese, aliás, perfeitamente aceitável face ao seu diminuto peso molecular.

A presença de níveis séricos e pleurais de NPT mais elevados no sexo feminino está de acordo com os relatos de outros autores (40) e parece dependente de alterações hormonais e da diferença de peso entre os dois sexos (48).

O seu aumento significativo com a idade, apenas por nós constatado no grupo neoplásico e acompanhando os achados de outros investigadores (2, 40, 48), poderá encontrar a sua explicação no aumento de células T com a idade (8), chegando alguns a reconhecer, em condições fisiológicas, uma correlação entre o valor sérico de NPT e a taxa de linfócitos (11).

Em conclusão, julgamos poder afirmar que a NPT constitui um excelente marcador da actividade imunitária celular e que a determinação da sua concentração no líquido de derrame pleural, ao reflectir o grau de activação do eixo monócito/macrofágico, poderá contribuir para o diagnóstico etiológico das pleuritis e para a interpretação patogénica de algumas destas situações clínicas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Abita JP, Cost H, Milstien S, Kaufman S, Saimot H. Urinary neopterin and bipterin levels in patients with AIDS-related complex. *Lancet* 1985; II: 51-52.
2. Aultzky W, Frick J, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Significance of urinary neopterin in patients with malignant tumors of the genitourinary tract. *Cancer* 1985; 55: 1052-1055.
3. Baganha M F, Pêgo A, Lima M A, Gaspar E, Robalo-Cordeiro A J A. Serum and pleural adenosine desaminase. Correlations with lymphocytic populations. *Chest* 1990; 97: 605-610.
4. Bancroft G J, Schreiber R D, Bosma G C, Bosma M J, Unanue E R. A t-cell independent mechanism of macrophage activation by interferon-gamma. *J Immunol* 1987; 139: 1104-1107.
5. Barak M, Merzbach D, Gruener N. The effect of immunomodulators on PHA or alpha-IFN induced release of neopterin from purified macrophages and peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Letters* 1989; 21: 317-322.
6. Blau W, Curtius H C. Neopterin and AIDS. *Clin Chem* 1988; 34: 2184-2185.
7. Blau N, Niederwieser A. GTP-Cyclohydrolase: a review. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23: 169-176.
8. Clot J, Charmasson E, Brochier J. Age-dependent changes of human blood lymphocyte subpopulations. *Clin Exp Immunol* 1978; 32: 346-351.
9. Conrad F, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Salzer G M, Wachter H. Prognostic value of neopterin in patients with lung cancer. In *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*, Walter de Gruyter 1987; 5: 233-241.
10. Dhondt J L, Bellahsene Z, Vanhille P H, Noel C. Tetrahydrobiopterin metabolism in chronic uraemia: possible explanation of dialysis encephalopathy. *Lancet* 1982; II: 491.
11. Dhondt J L, Darras A, Mulliez P H, Hayte J M, Crinquette J. Unconjugated pteridines in bronchoalveolar lavage as indicators of alveolar macrophage activation. *Chest* 1989; 95: 348-351.
12. Dhont J L, Walter M P, Bauters F, Jouet J P. Biotpterin and organ transplantation. *Lancet* 1988; I: 1109.
13. Editorial. Neopterines in Clinical Medicine. *Lancet* 1988; I: 509-511.
14. Eklund A, Blaschke. Elevated serum neopterin levels in sarcoidosis. *Lung* 1986; 104: 325-332.
15. Fine J M, Lambin P, Desjobert H. Serum neopterin and Beta-2 microglobulin concentrations in monoclonal gammopathies. *Acta Med Scand*. 1988; 224: 179-182.
16. Fink M, Ziegler I, Maier K, Wilmanns, W. Blood levels of a pteridine-binding alpha-1-acid glycoprotein in cancer patients. *Cancer* 1982; 42: 1574-1578.
17. Fredrikson S, Link H, Eneroth P. CSF neopterin as marker of disease activity in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1987; 75: 352-355.
18. Fuchs D, Banekovich M, Hausen A, Hutterer J, Reibnegger G, Werner E R, Gschnait F, Dierich M, Wachter H. Neopterin estimation compared with the ratio of T-cell subpopulations in persons infected with human immunodeficiency virus - I - *Clin Chem*. 1988; 34: 2415-2417.
19. Fuchs D, Granditsch G, Hause A, Reibnegger G, Wachter H. Urinary neopterin excretion in coeliac disease. *Lancet* 1983; II: 463-464.
20. Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin as a index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung* 1984; 1162: 337-346.
21. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner E R, Dierich P, Wachter H. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: application in HIV infection - *Immunol Today*. 1988; 9: 150-155.
22. Fuchs D, Spira T J, Hausen A, Reibnegger G, Werner E R, Felmayer G W, Wachter H. Neopterin as a predictive marker for disease progression in human immunodeficiency virus type I infection. *Clin Chem*. 1989; 35: 1746-1749.
23. Hacini D, Guerin C, Berthouix P, Ville G, Berthouix F. Monitoring of the serum neopterin/creatinine ratio in renal transplantation. *Transplant Proc*. 1987; 19: 2185-2186.
24. Hausen A, Fuchs D, Grunewald K, Huber H, König K, Wachter H. Urinary neopterin as a marker for haematological neoplasias. *Clin Chim Acta*, 1981; 117: 297-305.
25. Hausen A, Fuchs D, König K, Wachter H. Determination of neopterin in human urine by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 1982; 227: 61-70.
26. Huber C, Batchelor J R, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D. Immune response associated production of neopterin. Release from macrophages primary under control of interferon-gamma - *J Exp Med* 1984; 160: 310-316.
27. Huber C, Fuchs D, Hausen A, Margreiter R, Reibnegger G, Spielberger M, Wachter H. Pteridines as a new marker to detect human T-cell activated by allogeneic or modified self major histocompatibility (MHC) complex determinants. *J Immunol*. 1983; 130: 1047-1050.
28. Huber C H, Troppmair J, Filg H, Woloszczuk W, Niederwieser D, Rokos H, Margreiter R. Assessment of endogenous interferon release by evaluation of neopterin levels: a new concept for monitoring of human allograft recipients. *Transplant Proc*. 1975; 17: 2513-2515.
29. Hyland K, Howells D W. Analysis and clinical significance of pterins. *J Chromatogr*. 1988; 429: 95-121.
30. Ingersleben G von, Souchon R, Fitzner R. Serum neopterin levels in lung and breast cancer patients undergoing radiotherapy and/or chemotherapy. *Int J Biol Markers*. 1988; 3: 135-139.
31. Keoch B A, Hunninghore, G W, Line B R, Crystal R G. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 128: 256-265.
32. Kern P, Rokos, Dietrich M. Raised serum neopterin levels and imbalances of T-lymphocyte subsets in viral diseases, acquired immune deficiency and related lymphadenopathy syndromes. *Biomed Pharmacother*. 1984; 38: 407-411.
33. König P, Margreiter R, Huber C, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin levels in long-term renal allograft recipients. *Immunobiology*. 1985; 169: 208-212.
34. Kramer A, Wiktor S Z, Fuchs D, Milstien S, Gail M, Yelin P, Biggar R, Wachter H, Kaufman S, Blattner W, Goeder J J. Neopterin: a predictive marker of acquired immune deficiency syndrome in human immunodeficiency virus infection. *J AIDS*. 1989; 2: 291-296.
35. Lacronique J, Auzéby A, Valeyre D, Tracore B M, Barbosa M L A, Soler P, Choudat D, Battesti J P, Touitou Y, Marsac J. Urinary neopterin in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139: 1474-1478.
36. Liberati A M, Ballatori E, Fizzotti M, Schippa M, Grignani F. Immunologic profile in patients with Hoagkin's disease in complete remission. *Cancer*. 1987; 59: 1906-1913.
37. Macwhannell A, Leeming R J, Davies S, Franklin I M, Pollock A. Neopterins as markers in bone marrow transplantation. *Lancet*. 1988; I: 829.
38. Margreiter R, Fuchs D, Hausen A, Huber C, Reibnegger G, Spielberger M, Wachter H. Neopterin as a new biochemical marker for diagnosis of allograft rejection: experience based upon evaluation of 100 consecutive cases. *Transplantation*. 1983; 36: 650-653.
39. Menz G, Schmitz-Schumann M, Binder M, Virchow H, Fuchs R, Reibnegger G, Grob P. Neopterin serum and urinary levels in bronchial asthma are an indicator of the cause of exacerbation - In *«Biochemical and clinical aspects of pteridines»*, Walter Gruyter. 1987; Vol. 5: 321-329.
40. Mota Pinto A. A neopterin como marcador das respostas imunitária e inflamatória. Coimbra 1990; 1 vol: 69 pag.
41. Mota Pinto A, Santos Rosa M A, Leite A C P, Robalo Cordeiro A J A. Estudos de neopterin em patologia pulmonar. *Archivos de Bronconeumologia*. 1989; 25: Suppl 1, 61.



42. Mota Pinto A, Santos Rosa M A, Leite A C P, Robalo Cordeiro A J A. Neopterin studies on bronchoalveolar lavage fluid. *Europ Resp J*. 1989; 2: Supl 8, 847.
43. Mota Pinto A, Santos Rosa M A, Leite A C P, Robalo Cordeiro A J A. Pulmonary neopterin levels on sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1989; 6: Supl 1, 64.
44. Myara I, Atger V, Cosson C, Guillermain R, Amrein C, Dreyfus G, Moatti I. Simultaneous determination of serum neopterin and C-Reactive protein as markers of infection in heart-transplant recipients. *Clin Chem*. 1989; 35: 1258-1259.
45. Portolés M, Jimenez Nacher I, Guasch R, Jorda, Paredes C. Neopterin, thyroxin and human immunodeficiency virus antibodies in the newborn of opiate-addicted mothers. *Clin Chem*. 1988; 34: 180.
46. Prior C, Frank A, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Reibnegger G, Werner E R, Wachter H. Urinary neopterin excretion in pulmonary sarcoidosis: correlation to clinical course of the disease. *Clin Chim Acta*. 1988; 177: 211-220.
47. Robinson B W S, McEldore, T L, Crystal R G. Gama-interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest*. 1985; 75: 1488-1495.
48. Rokos H, Rochos K, Frisius H, KIRSTAEDTER H J. Altered urinary excretion of pteridines in neoplastic disease. Determination of biopterin, neopterin, xanthopterin, and pterin. *Clin Chim Acta*. 1980; 105: 275-286.
49. Schafer A J, Daniez V, Dreikorn K, Opelz G. Assesment of plasma neopterin in clinical kidney transplantation. *Transplantation* 1986; 41: 454-459.
50. Scheodon G, Troppmair J, Fontana A, Huber C, Cortius H Ch, Niederwieser A. Biosynthesis and metabolism of pterins in peripheral blood mononuclear cells and leukemia lines of man and mouse. *Eur J Biochem*. 1987; 116: 303-310.
51. Sidman C L, Marshall J D, Schultz L D, Gray P W, Johnson H M. Gama-Interferon is one of several direct B cell-maturing lymphokines. *Nature*. 1984; 309: 801-803.
52. Stea B, Halpern R M, Halpern P C, Smith R A. Urinary excretion levels of unconjugated pterins in cancer patients and normal individuals. *Clin Chim Acta*. 1981; 113: 231-242.
53. Strohmaier W, Redl H, Schlag G, Inthorn D. D-erythroneopterin plasma levels in intensive care patients with and without septic complications. *Crit Care Med*. 1987; 15: 757-760.
54. Troppmair J, Nachbaur K, Herold M, Aulitzky W, Tilg H, Gastl G, Bieling P, Koptan B, Mull B, Aulitzky, W O, Rokos H, Huber C. In vitro and in-vivo studies on the induction of neopterin biosynthesis by cytokines, alloantigens and lipopolysaccharide (LPS). *Clin Exp Immunol*. 1988; 74: 392-397.
55. Venet A, Hance A J, Saltini C, Robinson B W S, Crystal R G. Enhanced alveolar macrophage-mediated antigen-induced T lymphocyte proliferation in sarcoidosis. *J Clin Invest*. 1985; 75: 293-301.
56. Volin L, Jansson S E, Turpeinen U, Pomoell U M, Ruutu T. Urinary neopterin in bone marrow recipients. *Transplant Proc*. 1987; 19: 2651-2654.
57. Wachter H, Hausen A, Grassmayr K. Increased urinary excretion of neopterin in patients with malignant tumors and with virus diseases. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 1979; 360: 1957-1960.
58. Werner E R, Bichler A, Daxenbichler G. Determination of neopterin in serum and urine. *Clin Chem*. 1987; 33: 62-66.
59. Ziegler I. Synthesis and interferon-gamma controlled release of pteridines during activation of human peripheral blood mononuclear cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985; 132: 404-411.
60. Ziegler I, Hamm U, Berndt, J. Participation of pterins in the control of lymphocyte stimulation and lymphoblast proliferation. *Cancer Res*. 1983; 43: 5356-5459.

*Separatas (Tirés à part/Reprints):*  
M. Fontes Baganha  
Centro de Pneumologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
3049 COIMBRA Codex

## Notícias & Notas

### Deficientes Autistas

A Associação Portuguesa para Protecção dos Deficientes Autistas foi autorizado a realizar um peditório a nível nacional, que está a decorrer desde ontem e termina amanhã.

### Dia Mundial da Tuberculose

No passado dia 25 de Março (Dia Mundial da Tuberculose) realizou-se uma cerimónia comemorativa do facto, no Palácio Foz, em Lisboa. Além da entrega de diplomas de honra a várias entidades ligadas à A.N.T.D.R., o Dr. Prista Monteiro proferiu uma conferência subordinada ao título «A tuberculose e o romantismo» que além de slides foi ainda ilustrada por um fundo musical e duas pequenas «performances» ex-

traídas de «A dama das Camélias» e de «Frei Luis de Sousa». Este acto teve a presença do Ministro da Saúde, Arlindo de Carvalho.

### Cefixime

*Nas infecções respiratórias superiores*

A cefixime é uma cefalosporina oral de 3.<sup>a</sup> geração, de espectro sobreponível ao da ceftriaxona, resistente à generalidade das lactamasas beta e de longa duração de acção, o que permite a administração de 1 única toma diária. Num estudo controlado sob dupla ocultação, Davis J et al (*Curr Ther Res* 1990; 48: 829-840) estudaram comparativamente a cefixime e a amoxicilina em 628 adultos com infecção do tracto respiratório superior (faringite e/ou amigdalite).

A dose diária de cefixime foi dada numa única toma diária ou repartida em 2 tomas; a da amoxicilina foi sempre repartida por três tomas. A cefixime, administrada em toma única diária, deu resul-

tados sobreponíveis aos obtidos com o regime de 2 tomas por dia (99 % de curas clínicas e 96 % de erradicações bacteriológicas). Estes resultados comparam-se favoravelmente com os obtidos com a amoxicilina, salientando os autores a vantagem da toma única diária no que se refere à adesão dos doentes à terapêutica.

### ÍNDICE DOS ANÚNCIOS

- Agiolax, *Neo-Farmacêutica*, 321 (1.<sup>a</sup> capa).
- Lendormin, *Boehringer Ingelheim*, 322 (2.<sup>a</sup> capa).
- Pevaryl, *Cilag - Medicamenta*, 327.
- Rantudil 90 Retard, *Bial*, 340 (4.<sup>a</sup> capa).
- Triludan Forte, *Merrell Dow*, 339 (3.<sup>a</sup> capa).
- Unacid, *Pfizer*, 333.