

Adenosina deaminasa (ADA) en el diagnóstico de tuberculosis pleural

Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis.

ROJAS Betha¹, YI Augusto¹, ACCINELLI Roberto¹.

¹Departamento de Microbiología y Medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

SUMMARY

Determinations of adenosine deaminase(ADA) were done in pleural exudates of 32 patients. Their final diagnosis were obtained by other means. In all of them a pleural biopsy was performed. Twenty three patients were men (74.2%). Twenty patients had pleural tuberculosis, 7 cancer and 5 another disease. ADA values were 230.65 U/L, 53.85 and 78.4 respectively. When 95 U/L was used as a cut point for the diagnosis of pleural tuberculosis, 100% sensibility and 75% specificity was achieved. (*Rev Med Hered 1993; 4(3): 115-118*)

KEY WORDS: Adenosin deaminasa (ADA), tuberculosis, pleural exudate.

RESUMEN

Se estudiaron los valores de adenosin deaminasa (ADA) en 32 pacientes con exudado pleural, cuya etiología se determinó por otros medios. A todos se les practicó biopsia pleural percutánea. Veintitrés fueron varones (74.2%). Veinte pacientes tuvieron tuberculosis pleural, 7 tenían neoplasia y 5 otra causa. Los varones de ADA fueron de 230.65 U/L, 53.85 y 78.4 respectivamente. Utilizando 95 U/L de ADA como punto de corte para el diagnóstico de tuberculosis se encontró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75%. (*Rev Med Hered 1993; 4(3): 115-118*)

PALABRAS CLAVE: Adenosin deaminasa (ADA), tuberculosis exudado pleural.

INTRODUCCIÓN

En nuestro medio es muy frecuente encontrar pacientes con derrame pleural cuyo origen podría ser de tipo infeccioso agudo, tuberculoso o neoplásico (1).

Los métodos de diagnóstico que se tienen para el caso de tuberculosis pleural son: estudio anatómico-patológico de la biopsia pleural, cultivo de líquido pleural, cultivo de biopsia pleural percutánea o a cielo abierto y examen directo del líquido pleural en busca de bacilos ácido-alcohol resistentes, los que tienen una sensibilidad variable, siendo el más sensible el cultivo de biopsia pleural, pero con el inconveniente que para obtener el resultado se debe esperar de 30 a 40 días en promedio (1).

La determinación de adenosin deaminasa (ADA) serviría como un elemento más de diagnóstico diferencial entre las enfermedades que cursan con derrame pleural (2). Se ha demostrado la existencia de títulos altos en el caso de pleuresías tuberculosas, mientras que en las neoplasias éstos son bajos. La actividad de ADA aumenta solamente en efusiones pleurales linfocíticas de origen tuberculoso (3).

Fue de nuestro interés ensayar este método y en el presente reporte presentamos nuestros resultados, haciendo hincapié en la diferenciación entre los exudados pleurales tuberculosos y neoplásicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Las concentraciones de ADA fueron medidas en el exudado pleural de 32 pacientes, cuyo diagnóstico se pudo demostrar por otros métodos. A todos se les practicó biopsia pleural percutánea.

Las muestras de líquido pleural para el estudio de ADA fueron recogidas en dos tubos con EDTA al 5% en una concentración de 1mg/ml de muestra, que se conservaron en hielo (-20°C y/o 0°C) hasta su proceso.

Las muestras fueron procesadas en los laboratorios de Microbiología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH).

A todos se les efectuó, además de la determinación de ADA, los siguientes exámenes en líquido pleural: recuento y fórmula leucocitaria, recuento de glóbulos rojos, glucosa, proteínas, baciloscopia directa y cultivo de BK, cultivo de gérmenes comunes.

La determinación de ADA se efectuó por el método de Giusti (4). En él la ADA transforma a la adenosina en inopina y amoníaco; el amoníaco reacciona con el hipoclorito de sodio y fenol a 37°C (con nitropusiato de sodio en medio alcalino como catalizador) para formar indofenol, que da un intenso color azul. El indofenol se midió espectrofotométricamente a 630 nm. Frente a un blanco reactivo. Los resultados se expresan en U/L a 37°C.

Para obtener las curvas de calibración se prepararon soluciones patrones a partir de una solución stock de sulfato de amonio de 400 U/L. Se usó diluciones de la misma desde 10 hasta 400 U/L, con intervalos de 20 en 20 ó 40 en 40 U/L. Las lecturas se graficaron en

papel milimetrado teniendo en cuenta las concentraciones y las lecturas correspondientes a cada dilución.

Todas las lecturas de las soluciones estándar y de los desconocidos se hicieron frente a un blanco reactivo y a un blanco desconocido correspondiente.

Todas las soluciones fueron preparados de acuerdo al método original de Giusti, a excepción del hipoclorito de sodio (12.5% de NaOH puro, 3 ml de hipoclorito comercial y diluido a 1000 ml con agua bidestilada).

RESULTADOS

De nuestros 32 pacientes, 23 fueron varones (74.2%). Todos tuvieron diagnóstico definido de la causa del exudado pleural. Para efecto del análisis los pacientes fueron clasificados en tres grupos: I) Tuberculosis, II) Neoplasia, y III) Misceláneas.

Hubo 20 pacientes con el diagnóstico de tuberculosis pleural, 7 con neoplasia y 5 con otras enfermedades como causa del exudado. Los valores de ADA en cada grupo fueron 230.65 U/L, 53.85 y 78.4 respectivamente. ($p < 0.05$) ([Figura N°1](#)).

Todos los pacientes con enfermedad pleural tuberculosa tuvieron un valor de ADA por encima de 95 U/L; en cambio sólo 1 de los portadores de enfermedad neoplásica en la pleura y dos de los de otras entidades. ([Figura N°2](#)). Al usar este valor como punto de corte para valorar la exactitud de la prueba ADA en el diagnóstico de tuberculosis hallamos que proporcionaba una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75% pero si únicamente queremos diferenciar entre tuberculosis y cáncer la especificidad se eleva al 85.7%.

DISCUSIÓN

La frecuencia de efusiones pleurales en nuestro medio es alta, sobre todo de exudados a predominio linfocítico donde se plantea la posibilidad de tuberculosis a neoplasia.

La determinación de ADA comenzó haciéndose en la sangre, donde se utilizó como marcador de una variedad de patologías infecciosas (tifoidea, mononucleosis, hepatitis) (6). También se ha usado la determinación de ADA en otros fluidos corporales. Donde la actividad celular es estimulada y ocurre una fuerte y prolongada respuesta de las células-T obtendremos, valores elevados de ADA (4). Por ejemplo, esto ayuda a diferenciar la tuberculosis de la meningitis linfocítica viral, en donde se encuentra una baja actividad enzimática.

La determinación de la actividad de la enzima ADA en líquido pleural es técnicamente sencilla y de bajo costo, está al alcance de cualquier centro hospitalario de mediana complejidad, ya que los reactivos que se utilizan se encuentran casi siempre en forma normal en los servicios de Bioquímica, lo mismo que el espectrofotómetro y el baño maría

a 37°C. El único reactivo que debe adquirirse es el sustrato de la reacción: la adenosina, de la que se utilizan mínimas cantidades (7).

La prueba de ADA parece ser una prueba simple, pero útil en la orientación diagnóstica de pleuresías exudativas, particularmente cuando los resultados de las pruebas de rutina de laboratorio y pruebas clínicas son negativas (8).

Existen numerosos trabajos en los que se ha hallado que la sensibilidad y especificidad de la técnica para diferenciar tuberculosis de neoplasias son cercanas al 100% (2, 7, 9,10). Hay discordancia en los valores que recomiendan algunos autores como criterio de positividad de ADA en líquido pleural en relación al límite para diferenciar tuberculosis de neoplasia, pero la mayoría propone valores que varían entre 10 y 100 U/L (2, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). El valor encontrado por nosotros en este estudio es uno de los valores límites más elevados. Ello obliga a la determinación de los puntos límites para cada laboratorio.

En nuestro trabajo usando un límite de 95 U/L la sensibilidad fue de 100% y la especificidad del 85.7% en el diagnóstico diferencial entre tuberculosis y cáncer, y un poco menos específica cuando se comparó los valores de ADA de los pacientes con tuberculosis con todos los restantes (especificidad 75%).

En conclusión la determinación de adenosina deaminasa (ADA) en líquido pleural es una prueba sencilla, de bajo costo que nos da una alta sensibilidad y especificidad para diferenciar los exudados de origen tuberculoso de los neoplásicos.

Correspondencia:

Dr. Roberto Accinelli Tanaka
Programa de TBC. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado s/n, San Martín de Porres. Lima, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Accinelli R, Yi A, Calderón A, Villarán C y Carcelén A. Importancia del cultivo de pleura en el diagnóstico de la tuberculosis pleural. *Acta Médica Peruana*. 1985; 12:33-38.
2. Abbate E, Gaillard M y Lutzky L. Valor diagnóstico de la Adenosin Deaminasa en los líquidos pleurales. *Respiración* 1986; 1: 15-18.
3. Yoshioki MD, Hirotsugu MD and Kaom MD. Carcinomatous and tuberculosis pleural effusions. *Chest* 1985; 87: 351-355.
4. Giusti G. Adenosine Deaminase. In Bergmeyer HU. *Methods of enzymatic analysis*. New York, Academic Press Inc 1974; 1092-1099.
5. Galanti B, Nardiello S, Russo M and Fiorentino F. Increased lymphocyte Adenosine Deaminase in Typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1981; 13:47-51.
6. Fisher D, Van der Weyden M, Snyderman R, and Kolley W. A role Adenosine Deaminase in human monocyte maturation. *J Clin Invest* 1976; 58:399-402.
7. Cruz E, Pinto E, Serrat H, Pertuzé J y Del Pino G. Adenosin Deaminasa en líquido pleural. *Enf Resp y Cir Tórax* 1987; 3: 176-181.

8. Light R. Derrames Pleurales. *Clínica Médica de Norteamérica. Enf Resp* 1978; 1337-1340.
9. Hayashi R, Iskinasa Y and Vitamina S. Measurement of Adenosine Diaminase activity in pleural effusions with special referente to carcinomatous and tuberculous pleuritis. *J Ph Dis* 1981; 19:35-39.
10. Ocaña I, Martínez J, Segura M, Fernández-De Sevilla T. and Capdevilla J. Adenosine Deaminase in pleural fluids test for diagnosis of tuberculosis pleural effusions. *Chest* 1983; 84:51-53.
11. Maritz F, Malan C and Leroux I. Adenosine Deaminase estimations in the differentiation of the pleural effusions. *S Afr Med J.* 1982; 62: 556-561.
12. Monteagudo M, Mundet X and Arderiu M. Elevated Adenosine Deaminase in neoplastic pleural fluid. *Chest* 1986; 90:466-469.
13. Petterson F, Ojala K and Weber F. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Act Med Sc* 1984; 215:299-303.
14. Piras M, Gakis C. Budroni M. And Andreoni G. Adenosine Deaminase activity in pleural effusions. *Br Med J* 1978; 2: 1751-1752.
15. Rodríguez C, Velásquez N, ay Soto. Adenosina Deaminasa como test diagnóstico de tuberculosis pleural. *Enf Resp y Cir Tórax* 1987; 3:183-186.