

Actividad de adenosindesaminasa en líquido pleural. Estudio realizado en 64 casos

R. Bandrés Gimeno, J. Abal Arca, J. Blanco Pérez, M.C. Gómez-González*, M. Cueto Baelo**
y L. Piñeiro Amigo

Servicio de Neumología. *Servicio de Análisis Clínicos. **Servicio de Medicina Preventiva y Estadística.
Complejo Hospitalario Xeral-Cies. Vigo.

Se han analizado retrospectivamente los datos clinicoanalíticos de los 64 enfermos con diagnóstico etiológico de certeza de derrame pleural en los que existía determinación de adenosindesaminasa (ADA) en líquido pleural, ingresados en un período de 40 meses.

La actividad de ADA en líquido pleural se realizó por el método cinético de Blake y Berman.

La actividad media de ADA del total de la muestra fue 32 U/l (DE:23,9).

En los enfermos con derrame pleural tuberculoso la actividad de ADA fue más elevada que en el resto (47,7 [DE:21]; 4 frente a 15,5 [DE:13,2]; $p < 0,0001$).

En el grupo de enfermos con pleuritis tuberculosa diagnosticados por biopsia pleural (22 casos), la presencia de granulomas necrosantes se asoció con valores de actividad de ADA ligeramente superiores, aunque estadísticamente no significativos (49,2, DE: 10,1 frente a 41,3, DE: 8,9; $p = 0,07$).

Considerando únicamente el grupo de pleuritis tuberculosa y el neoplásico, con líquido de tipo exudado linfocitario, un valor de ADA por encima de 23 U como punto de corte determinó sensibilidad de 0,96, especificidad de 1, valor predictivo positivo: 1, valor predictivo negativo: 0,94, e índice de seguridad: 0,97, en el diagnóstico de pleuritis tuberculosa.

En conclusión, en nuestra población de enfermos con derrame pleural, y con el método cinético utilizado, un valor de actividad de ADA superior a 23 U, en un líquido pleural con características de exudado linfocitario, sugiere fuertemente tuberculosis pleural.

Arch Bronconeumol 1994; 30:8-11

Introducción

La adenosindesaminasa (ADA) es una enzima que interviene en el catabolismo de las purinas, permitiendo el paso de adenosina a inosina¹. La ADA se encuentra distribuida por las células de todo el organismo, pero es en el tejido linfoide donde su importancia es mayor ya que su actividad catalizadora permite la diferenciación linfocitaria².

Correspondencia: Dr. R. Bandrés Gimeno.
Torrecedeira, 32, 7.º C. 36202 Vigo.

Recibido el 11-12-1992; aceptado para su publicación: 10-6-1993.

Adenosine deaminase activity in pleural fluid. A study of 64 cases

Clinical and analytic data of 64 patients with firm etiologic diagnosis of pleural effusion with adenosine deaminase (ADA) present, were analyzed retrospectively. The patients had entered our hospital over a 40-month period.

ADA activity in pleural fluid was analyzed by the Blake and Berman kinetic method.

Mean ADA activity of the total sample was 32 U/l (SD:23.9).

In patients with tuberculous pleural effusion ADA activity was higher than in the remaining patients (47.7, SD:21.4, versus 15.5 SD: 13.2; $p < 0.0001$).

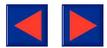
In the group of patients with tuberculous pleuritis diagnosed by pleural biopsy (22 cases) the presence of necrotizing granulomas was associated with slightly higher ADA activity although the difference was not statistically significant (49.2 SD 10.1 versus 41.3 SD 8.9; $p = 0.07$).

Among only patients with tuberculous pleuritis or neoplasia with lymphocytic exudate, a cut off point greater than 23 U for ADA predicted a diagnosis of tuberculous pleuritis with a sensitivity of 0.96, specificity of 1, positive predictive value of 1, negative predictive value of 0.94, and a confidence limit of 0.97.

In conclusion, ADA activity greater than 23 U determined by the kinetic method in pleural fluid with signs of lymphocytic exudate is strongly suggestive of pleural tuberculosis based on our sample of patients with pleural effusion.

La ADA se ha mostrado como determinación de gran valor en el diagnóstico diferencial del derrame pleural exudativo linfocitario³⁻⁸. En esas circunstancias los valores elevados en líquido pleural sugieren pleuritis tuberculosa, mientras que valores bajos tienen alto valor predictivo negativo.

El valor discriminativo de la actividad de ADA, o punto de corte en la separación de los derrames tuberculosos del resto de las etiologías, es muy variable según los estudios y técnica empleados, y por lo tanto no pueden ser extrapolables las determinaciones realizadas.



Realizamos el estudio para: a) determinar la utilidad de la ADA en nuestra población, y b) identificar un valor discriminativo, como ayuda diagnóstica de la pleuritis tuberculosa.

Material y métodos

Se han analizado retrospectivamente los datos clinicoanalíticos de los 286 enfermos que presentaban derrame pleural como patología única o asociada a otra enfermedad, que habían sido ingresados en el Servicio de Neumología del Hospital Xeral de Vigo durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 1989 y el 30 de abril de 1992.

Se han incluido en el estudio exclusivamente a los 64 enfermos con diagnóstico etiológico de certeza de derrame pleural en los que existía determinación de ADA en el análisis bioquímico del líquido pleural.

Los diagnósticos hallados han sido: pleuritis tuberculosa (en dos), TBC pulmonar asociada (33 casos); carcinomatosis pleural (16); empiema pleural (5); derrame pleural meta o paraneumónico no complicado (4), y fallo cardíaco (6).

Tuberculosis pleural

Criterios diagnósticos. Presencia de granulomas en una muestra de biopsia pleural o de un cultivo de Lowenstein positivo para *M. tuberculosis* en líquido o tejido pleural.

Método diagnóstico. Biopsia (22 casos; granulomas necrosantes en 14); cultivo positivo en líquido pleural (22); biopsia más cultivo positivo en líquido (11); biopsia y cultivo en tejido pleural (1).

En todos los casos el líquido pleural tenía características de exudado linfocitario.

Carcinomatosis pleural

Criterios diagnósticos. Presencia de tejido neoplásico en una muestra de biopsia pleural o una citología positiva en líquido pleural.

Origen primario. Pulmón (9 casos); mama (2); ovario (1); riñón (1); laringe (1); indeterminado (2).

Tipo celular. Adenocarcinoma (10); epidermoide (3); microcítico (2); indiferenciado (1).

Método diagnóstico. Citología de líquido pleural (13 casos); biopsia (10,2 de ellos por toracoscopia); citología más biopsia (7).

En todos los casos el líquido pleural tenía características de exudado linfocitario.

Empiema pleural

Criterios diagnósticos. Presencia de uno o más de los siguientes: pus macroscópico; microorganismos en el Gram del líquido; pH < 7,00; glucosa en líquido pleural inferior a 40 mg/dl⁹.

Microorganismos hallados. *Staphylococcus aureus* (1); *Streptococcus constellatus* (1); *Haemophilus influenzae* (1); *Enterobacter kluveri* (1); *Peptostreptococcus* sp (1).

Derrame pleural meta o paraneumónico no complicado

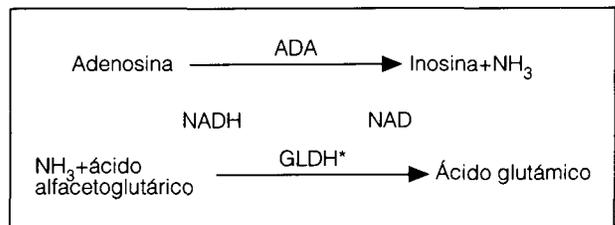
Criterios diagnósticos. Se ha considerado derrame pleural para o metaneumónico al que se presenta concurrente o sucediendo a una neumonía, respectivamente, con una bioquímica del líquido concordante con exudado con predominio de polimorfonucleares, que no cumple criterios de empiema⁹.

Fallo cardíaco izquierdo

Criterios diagnósticos. Signos clinicorradiológicos de fallo cardíaco izquierdo con alteraciones en el ECG sugestivas de cardiopatía izquierda y criterios de trasudado¹⁰.

Análisis bioquímico

La actividad de la adenosin-desaminasa se determinó por el método cinético de Blake y Berman¹¹, adaptado por Boehringer Mannheim en el kit 125852 que básicamente consiste en la medición de la disminución de la absorbancia del NADH a 340 nm, a 37 °C, al pasar NADH a NAD en la cadena de reacciones siguientes:



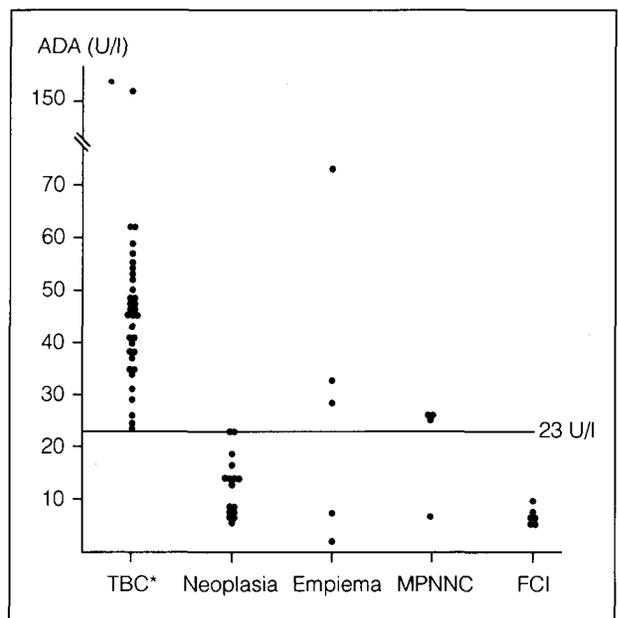
Análisis estadístico

La comparación de medias se ha realizado por el test de la t de Student.

El valor de corte elegido ha sido el que ha proporcionado máxima sensibilidad y especificidad combinadas. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos y seguridad diagnóstica han sido obtenidos a partir de la tabla de contingencia.

Resultados

Los valores de actividad de ADA están representados por grupos en la figura 1. La media de los valores de actividad de ADA del total de la muestra fue 32,1 (DE:23,9).





En el grupo de enfermos con derrame pleural tuberculoso la actividad de ADA fue significativamente más elevada que en el resto de los grupos tomados conjuntamente (47,7, DE: 21,4 frente a 15,5, DE: 13,2; $p < 0,0001$), o comparado con el grupo de enfermos con derrame pleural neoplásico (12,8, DE: 5,5; $p < 0,0001$).

En el grupo de enfermos con TBC pleural diagnosticados por la presencia de granulomas en la biopsia pleural (22 casos), no se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de actividad de ADA en los que tenían granulomas necrosantes (14) frente a los que tenían granulomas no necrosantes (8) en el tejido pleural (49,2, DE, 10,1 frente a 41,3, DE, 8,9; $p = 0,07$) (tabla I).

Considerando únicamente el grupo de pleuritis tuberculosa y el neoplásico, con líquido de tipo exudado linfocitario, un valor de ADA por encima de 23 U como punto de corte determinó: sensibilidad de 0,96; especificidad de 1; valor predictivo positivo, 1; valor predictivo negativo, 0,94, e índice de seguridad, 0,97, en el diagnóstico de pleuritis tuberculosa.

Discusión

La actividad de la ADA en líquido pleural ha demostrado ser en la mayoría de los estudios un test de ayuda en el diagnóstico del derrame pleural de etiología tuberculosa^{3-8, 11}. En tres estudios la ADA no fue de utilidad clínica, en uno probablemente por el método analítico empleado²¹, en otro por la baja incidencia de tuberculosis pleural en la población estudiada²² y en el tercero²³, en el que no se menciona el método empleado en la medición de la actividad de la ADA, existía una imbricación importante de valores de ADA en los grupos de TBC y neoplasia. Además de la pleuritis tuberculosa se han descrito niveles elevados en líquido pleural asociados a otras enfermedades: empiema pleural, artritis reumatoide¹⁴, linfoma^{7, 12}, leucemia⁷, metástasis pleurales de hipernefoma, adenocarcinoma de pulmón⁷, de mama⁷, de origen desconocido¹³; lo cual impide que sea considerado como test diagnóstico. La biopsia pleural con aguja es el principal método diagnóstico de la pleuritis tuberculosa, con una rentabilidad en la obtención de granulomas del 70-80 %¹⁶⁻²⁰.

La muestra de 64 casos de nuestro estudio, al obtenerse de modo retrospectivo, con los criterios ya citados, no debe considerarse representativa en orden a determinar la prevalencia relativa de cada una de las entidades. La prevalencia de pleuritis tuberculosa en España es del 18,6 %¹⁵. En nuestra casuística la tuberculosis pleural supone el 26 % de todos los derrames pleurales registrados (datos no publicados).

Nuestros resultados, como en otros estudios, confirman la existencia de una elevada actividad de ADA en los derrames pleurales de etiología tuberculosa, muy superior al resto de la población estudiada ($p < 0,0001$).

A diferencia del método habitualmente utilizado²⁴, nosotros usamos el método cinético de Blake y Ber-

man¹¹ que permite una cuantificación más precisa de la actividad de la ADA, por su carácter cinético, a diferencia del utilizado por Giusti que es colorimétrico. La media de los valores de actividad de ADA tanto en el grupo de pleuritis tuberculosa como en el de pleuritis neoplásica son similares a la del estudio de Blake y Berman (46 (DE, 13) en el grupo de pleuritis tuberculosa, 13 (DE, 9) en el grupo de neoplasia), aunque en nuestro estudio existe una mayor dispersión de valores dentro de cada grupo. Igualmente, el valor escogido como punto de corte, es similar al del estudio referido (30 U), aunque sensiblemente inferior al encontrado en otras publicaciones.

Si se consideran exclusivamente los grupos de pleuritis tuberculosa y neoplásica, de características bioquímicas (criterios de exudado linfocitario) diferentes al resto de grupos, encontramos escasa superposición de valores de actividad de ADA, siendo 23 U el punto de corte que proporcionó la mayor sensibilidad y especificidad combinadas en el diagnóstico de pleuritis tuberculosa.

Se analizaron también los valores de actividad de ADA en los derrames tuberculosos diagnosticados por biopsia pleural para determinar si la presencia de necrosis en los granulomas se asociaba a una mayor actividad de la enzima, y se consideró la necrosis como signo de una mayor respuesta inmunológica del huésped. A pesar de existir valores de actividad de ADA más elevados (tabla I), la diferencia nos alcanzó los límites de la significación estadística.

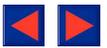
En conclusión, en nuestra población de enfermos con derrame pleural de tipo exudado linfocitario, y con el método cinético de Blake y Berman, un valor de actividad de ADA en líquido pleural superior a 23 U sugiere fuertemente tuberculosis pleural.

Agradecimiento

A la enfermera María Teresa Abelleira Villalón por su desinteresada colaboración en la búsqueda de los datos bacteriológicos de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin DW, Gelfand EW. Biochemistry of diseases of immunodevelopment. *Ann Rev Biochem* 1981; 50:845-877.
2. Sullivan JL, Osborne WRA, Wedgwood RJ. Adenosine deaminase activity in lymphocytes. *Br J Haematol* 1977; 37:157-158.
3. Piras MA, Gakis C et al. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978; 2:1.751-1.752.
4. Ocaña I, Martínez Vázquez JM. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculosis pleural effusion. *Chest* 1983; 84:51-53.
5. Borderías L, Mir J. La adenosina deaminasa en el diagnóstico de



- los derrames pleurales. Nuestra experiencia en 100 pacientes. Arch Bronconeumol 1986; 22 (Supl):31-32.
6. Fontan Bueso J, Vereá Hernando H. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ration in pleural effusions. Chest 1988; 93:303-307.
 7. Bañales JL, Pineda PR. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. Chest 1991; 99:355-357.
 8. Martín Villasclaras JJ, Lillo Muñoz JA, Huertas Fuentes A, Gómez Huelgas R, Sanz Moreno J. Valoración de la adenosina deaminasa (ADA) en la pleuritis tuberculosa. Arch Bronconeumol 1991; 27:13-16.
 9. Light RW, Girard WM. Paraneumonic effusions. Am J Med 1980; 69:507-511.
 10. Light RW, MacGregor MI. Pleural effusions: the diagnostic separation of trasudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77:507-513.
 11. Blake J, Berman P. The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. SA Med J 1982; 62:19-21.
 12. Pérez Vidal R, Arán X. High adenosine deaminase activity level in pleural effusion. Chest 1986; 90:625.
 13. Monteagudo M, Mundet X. Elevated adenosine deaminasa in neoplastic pleural fluid. Chest 1986; 90:466-467.
 14. Petterson T, Klockars M. Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Chest 1984; 86:273.
 15. Ena J, Valls V, Pérez de Oteyza C, Enríquez de Salamanca R. Utilidad y limitaciones de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. Estudio metaanalítico. Med Clin (Barc) 1990; 95:333-335.
 16. Molinos Martín L, Escudero Bueno C, Rodríguez Ramos S, Martínez del Río J. Estudio prospectivo de rentabilidad de la biopsia pleural con aguja de Cope. Arch Bronconeumol 1979; 15:67-69.
 17. Plans Bolívar C, Aranda Torres A, Roca Montanari A, Vidal Pla R, Sendra Salillas S, Vilaplana M, et al. Pleuritis tuberculosa. Diagnóstico histológico y bacteriológico en 310 pacientes. Arch Bronconeumol 1980; 16:106-110.
 18. Muñoz Lucena F, Rodríguez Panadero F, Martínez Parra D, Cantos de la Casa A, López Mejías J. Pleuritis tuberculosa. Sistemática diagnóstica. Arch Bronconeumol 1983; 19:51-56.
 19. Vereá Hernando HR, Yebra Pimentel MT, Martín Egaña MT, Jiménez Masa JF, Domínguez Juncal L, Fontán Bueso, JM. Biopsia pleural con aguja de Abrams. Análisis y rentabilidad en 207 casos. Arch Bronconeumol 1985; 21:99-104.
 20. León Jiménez A, Rodríguez Panadero F, Cantos de la Casa A, Del Rey Pérez JJ, López Mejías J. Pleuritis tuberculosa: Crítica de las técnicas de estudio de la biopsia pleural. Arch Bronconeumol 1986; 22:160-165.
 21. Niwa Y, Kishimoto H. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumor markers. Chest 1985; 87:351-355.
 22. Van Keimpema ARJ, Slaats EH. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. Eur J Respir Dis 1987; 71:15-18.
 23. Maartens G, Bateman ED. Tuberculous pleural effusions increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. Thorax 1991; 46:96-99.
 24. Giusti G. Adenosine deaminase. En: Bermeyer HU, editor. Methods of enzymatic analysis. Nueva York: Academic Press, 1974; 1.092-1.099.