

Ventajas y desventajas de la prueba de Adenosin Deaminasa en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa

Advantages and disadvantages of adenosine deaminase determination in tuberculous meningitis

Francisco Bernal Cano

La meningitis tuberculosa MT es una entidad neurológica cuyo diagnóstico usualmente es complejo debido al amplio espectro de presentación de sus manifestaciones clínicas y a la difícil consecución de la visualización directa del *Mycobacterium tuberculosis* o de su cultivo en líquido cefalorraquídeo LCR (1). Desde su descripción inicial se han propuesto varios exámenes de diagnóstico donde la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos se presenta de manera variable, requiriendo la utilización conjunta de dos o más para lograr una aproximación diagnóstica precisa e iniciar un tratamiento médico oportuno (2).

En los países industrializados donde la incidencia de MT es menor se propone ante un caso sugestivo de esta enfermedad el estudio de LCR para lograr la amplificación del ácido desoxirribonucleico del bacilo tuberculoso a través de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa PCR o la determinación de interferón gamma INF linfocitario entre otros (3). Desafortunadamente estas herramientas diagnósticas por su alto costo y nivel de experticia no están disponibles en varios centros asistenciales de los países del tercer mundo, razón por la cual se realizan exámenes alternos tales como la determinación de la actividad de adenosin deaminasa ADA (4) y la detección de complejos antígenicos del bacilo tuberculoso por prueba de ELISA (3) ambos en LCR.

La adenosin deaminasa AD es una enzima que participa en la degradación de las purinas catalizando la deaminación de adenosina generando inosina (5). La cantidad de este producto constituye la ADA siendo un marcador de inmunidad celular en términos de proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD4 y CD8 al estar en contacto con antígenos presentados por las células del complejo mayor de histocompatibilidad MHC clase I y II (6). Tradicionalmente la prueba de ADA se consideraba como un examen de laboratorio muy útil en el diagnóstico de MT cuya sensibilidad y especificidad eran mayores del 80 por ciento (7,8). Sin embargo, con el advenimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA entre otros estados de inmunosupresión, este porcentaje ha cambiado debido a que la prueba ha mostrado resultados equívocos en contexto de procesos oportunistas tales como neurobrucelosis criptococosis, citomegalovirus, toxoplasmosis, linfomatosis meníngea entre otros (9).

Teniendo en cuenta el principio de acción de la prueba de ADA, todo proceso inflamatorio/infeccioso que genere una actividad linfocitaria importante puede potencialmente expresar una alta determinación de ADA lo cual aumentaría la posibilidad de obtener falsos positivos en el diagnóstico de MT (4). Varios autores sugieren para la prueba de ADA diversos puntos de corte para

Recibido: 04/11/08. Revisado: 04/11/08. Aceptado: 04/11/08.

Francisco Bernal-Cano. Neuroinfectólogo Unidad de Infectología. Hospital Universitario de San Ignacio Bogotá Colombia.

Correo electrónico: francisco_bernal@hotmail.com

el diagnóstico de MT, los cuales oscilan entre 8 y 20 (4). La explicación de esta variabilidad radica no solo en la heterogeneidad de los estudios sino en la necesidad de aumentar el rendimiento diagnóstico de la prueba en términos de sensibilidad y especificidad. Valores menores de 11 han mostrado una sensibilidad mayor del 70 por ciento pero una especificidad que se ubica en un rango variable. Kashyap y colaboradores (4) realizaron un estudio prospectivo donde reclutaron 281 pacientes que cumplieran criterios de neuroinfección. En estos pacientes se realizó la prueba de ADA en LCR con el fin de evaluar la confiabilidad de la misma en el diagnóstico de MT. Se llegó a la conclusión que la determinación de ADA en LCR de los pacientes con MT usando un valor de corte de 11.39 IU/l puede ser muy útil en el diagnóstico temprano de esta entidad siendo además un mecanismo costo efectivo. No obstante, la ADA en LCR debe ser interpretada con cautela a la luz de la condición clínica del paciente y del análisis citoquímico del LCR. Varios estudios han concluido que existe una relación directamente proporcional entre el grado de pleocitosis y proteinorraquia con los valores de ADA e inversamente proporcional con los valores de glucorraquia (9-11).

Contrariamente en el caso de la infección por VIH1 *per se* Corral y colaboradores (9) sugirieron un punto de corte de 8.5 IU/l donde la sensibilidad no supera el 60 por ciento y la especificidad es relativamente baja (menor del 87%) en el diagnóstico de MT. Aunque la prueba sigue siendo de gran utilidad en el diagnóstico de MT en ausencia de enfermedades oportunistas - conteo linfocitario T CD4 usualmente mayor de 300 células por microlitro - se debe en lo posible buscar un dato confirmatorio a través del uso de pruebas diagnósticas de alta especificidad -PCR para bacilo tuberculoso en LCR- ya que existe la posibilidad de encontrarse con el diagnóstico de un síndrome de reconstitución inmunológica de carácter inflamatorio IRIS (12) que usualmente es precipitado por antígenos circulantes de infecciones oportunistas.

En conclusión la prueba de ADA es una herramienta de alto valor diagnóstico en la MT en

escenarios donde otros métodos de diagnóstico no están disponibles. Sin embargo en el contexto de infección por VIH donde el conteo linfocitario T CD4 es menor de 200 células por microlitro se debe utilizar en lo posible la prueba de PCR para el bacilo tuberculoso ya que es factible encontrar resultados falsos positivos secundarios a infecciones oportunistas o presencia de procesos tumorales tales como el linfoma primario de SNC.

REFERENCIAS

1. Enberg G M, Quezada B ML, de Toro VC, et al. Tuberculous meningitis in adults. Review of 53 cases. *Rev Chilena Infectol* 2006; 23: 134-39.
2. Thwaties GE, Chau TT, Mai NT. Tuberculous meningitis. *J Neuro-Neurosurg-Psychiatry* 2000; 68: 289-99.
3. Kashyap RS, Kainthla RP, Satpute R, et al. Demonstration of IgG antibodies to 30 Kd protein antigen in CSF for diagnosis of TBM by antibody capturing ELISA. *Neurology India* 2004; 52: 359-62.
4. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, et al. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: A complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Research* 2006, 3:5.
5. Fox IH, Kelly WN. The role of adenosine deaminase and 2'deoxyadenosine in mammalian cells. *Ann Rev Biochem* 1978; 47:655-686.
6. Guisti G, Galanti B. Adenosine deaminase: colorimetric method. In *Methods of Enzymatic Analysis* 5th edition. Edited by: Bergmeyer HU. Weinheim (Germany): *Verlag Chemie* 1984:315-323.
7. Baro M, Acevedo L, Lagos ME. Usefulness of adenosine deaminase determination in cerebrospinal fluid for the diagnosis of meningeal tuberculosis; 4 years experience at a public hospital. *Rev Med Chil* 1996; 124:319-326.
8. Pettersson T, Klockars M, Weber TH. Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. *Scand J Infect Dis* 1991; 23:97-100.
9. Corral I, Quereda C, Navas E, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV- infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:471-476.
10. Martínez E, Domingo P, Ris J, Sarnbeat MA, Cadafalch J. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels in a patient with cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1992; 15:1061-1062.
11. Donald PR, Malan C, Schoeman JF. Adenosine deaminase activity as a diagnostic aid in tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 1987; 156:1040-1041.
12. Dhasmanan DJ, Dheda K, Ravn P, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs* 2008; 68:191-208.