# GIÁ TRỊ CỦA ADENOSINE DEAMINASE TRONG CHẨN ĐOÁN TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI DO LAO

*Ngô Thế Hoàng*, Lê Hà Hồng Thạnh*, Hoàng Thái Dương*, Hứa Thị Ngọc Quỳnh*, Đỗ Thanh Sơn*, Nguyễn Thị Thúy Kiều*, Vũ Quang Huy***

## TÓM TẮT

***Cơ sở:*** *Adenosine deaminase (ADA) có vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh của lao và từng được chứng minh hiệu quả cao trong chẩn đoán lao màng phổi.*

***Mục tiêu:*** *Nghiên cứu giá trị của ADA để chẩn đoán nguyên nhân lao của tràn dịch màng phổi dịch tiết.*

***Phương pháp:*** *Tiến cứu, mô tả 70 bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết tại Khoa Hô hấp bệnh viện Thống Nhất. Định lượng ADA trong dịch màng phổi. Phân tích tính chính xác bằng diện tích dưới đường cong ROC (receiver operating characteristic).*

***Kết quả:*** *ADA có độ chính xác cao trong chẩn đoán lao màng phổi, đặc biệt ở các bệnh nhân lympho ưu thế, trẻ tuổi. Điểm cắt tối ưu 39 U/L cho phép đạt được độ độ nhạy 93,9%; độ đặc hiệu 95,2%.*

***Kết luận:*** *Xét nghiệm ADA trong dịch màng phổi là một xét nghiệm khả thi, tin cậy để chẩn đoán nguyên nhân lao của tràn dịch màng phổi dịch tiết.*

***Từ khóa:*** *tràn dịch màng phổi dịch tiết, Adenosine deaminase.*

## ABSTRACT

*VALUE OF ADENOSINE DEAMINASE (ADA) IN DIAGNOSIS OF TUBERCULAR PLEURAL EFFUSION*

Ngo The Hoang, Le Ha Hong Thanh, Hoang Thai Duong, Hua Thi Ngoc Quynh, Do Thanh Son, Nguyen Thi Thuy Kieu, Vu Quang Huy

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Supplement of Vol. 20 - No 6 - 2016: 56 - 60

***Background:*** *ADA plays a critical role in the pathogenesis of tuberculosis and has been proven highly effective in diagnosing tuberculosis pleural effusion*

***Objective:*** *To study the value of ADA in identifying tuberculosis cause of exudative pleural effusion.*

***Methods:*** *Prospective, descriptive 70 patients with exudative pleura effusion in Respiratory department of Thong Nhat Hospital. ADA was quantified in pleural fluid. Efficacy analysis was practiced using AUC of ROC curve.*

***Results:*** *ADA had high efficacy in diagnosis of tuberculous pleurisies, especially young and lymphocytic predominant pleural effusion patients. If 39 U/L is taken as cut of limit the sensitivity and specificity of ADA for tuberculosis is 93.9 % and 95.2 %*

***Conclusion:*** *Measuring ADA in pleural fluid is a feasible and high efficacy test to identify tuberculosis cause of exudative pleural effusion.*

***Keywords:*** *exudative pleural effusion, Adenosine deaminase.*

* Khoa Hô hấp - Bệnh viện Thống Nhất ** ĐHYD TPHCM

*Tác giả liên lạc*: BSCKII. Ngô Thế Hoàng *ĐT*: 0908418109 *Email*: bshoanghhbvtn@gmail.com.vn

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Tràn dịch màng phổi (TDMP) là một hội chứng thường gặp trong thực hành lâm sàng, do nhiều nguyên nhân gây ra, nhưng chẩn đoán xác định căn nguyên của TDMP dịch tiết vẫn còn là một thách thức. Lao và bệnh lý ác tính là nguyên nhân chính gây tràn dịch màng phổi dịch tiết. Hiện nay, bệnh lao là một vấn đề sức khỏe toàn cầu, nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 2 của các bệnh truyền nhiễm. Lao là bệnh nhiễm khuẩn chính và thường gặp nhất, ảnh hưởng đến 2 tỉ người tức 1/3 dân số, với 9 triệu ca mới mỗi năm, gây tử vong 1,5 triệu người (ước tính 2016), hầu hết ở các nước đang phát triển. TDMP do lao xếp thứ 3 chỉ sau lao phổi và lao hạch, nếu không được điều trị, 65% các trường hợp có thể phát triển lao phổi tiến triển. Do đó cần chẩn đoán và điều trị sớm.

Các phương pháp thông thường để chẩn đoán bệnh lao có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp. Adenosine deaminase (ADA) là một enzyme xúc tác chuyển adenosine thành inosine, một giai đoạn của quá trình chuyển hóa purine. ADA tồn tại trong cơ thể dưới 2 dạng đồng đẳng, nhưng ADA-2 là thành phần chính trong huyết thanh, tìm thấy trong đại thực bào và bạch cầu đơn nhân. ADA tăng trong nhiễm khuẩn do sự kích tế bào lympho T. Do vậy, ADA sẽ tăng trong các trường hợp TDMP dịch tiết với tế bào lympho chiếm ưu thế[17], đặc biệt trong các khu vực có tỉ lệ mắc bệnh lao cao[5]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy ADA là một dấu hiệu sinh học giúp chẩn đoán lao màng phổi.

### Mục tiêu của nghiên cứu

Xác định giá trị của Adenosine Deaminase trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao.

## ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

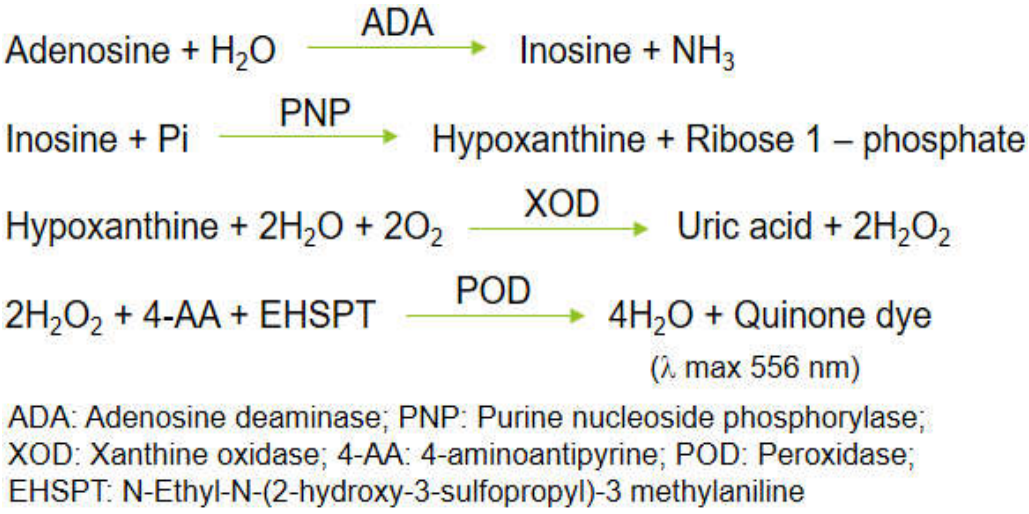
Tất cả bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết (dựa vào tiêu chuẩn Light's) ưu thế lympho bào (lớn hơn 50%) tại khoa Hô hấp bệnh viện Thống Nhất từ tháng 10/2014 đến 10/2016 đồng ý tham gia nghiên cứu.

### Thiết kế nghiên cứu

Tiền cứu, mô tả, cắt ngang.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu được hỏi bệnh sử, tiền căn, khám lâm sàng, làm xét nghiệm thường quy, AFB đàm, chọc dịch và sinh thiết màng phổi mù. Dịch màng phổi sẽ được xét nghiệm sinh hóa (pH, protein, LDH, glucose), tế bào, AFB, PCR lao và định lượng ADA.

Nồng độ ADA được xác định dựa trên kỹ thuật định lượng men động bằng phương pháp đo màu với bước sóng 556 nm với Adenosine Deaminase Assay Kit của BioQuant, có thể thực hiện trên nhiều máy sinh hóa (sơ đồ 1)[7].




***Sơ đồ 1:*** *Kỹ thuật đo màu phản ứng ADA.*

Giá trị ADA của máy đo được là 0 - 200 U/L. ADA dịch màng phổi có thể lưu trữ ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 25 độ C, trong 7 ngày ở 4 độ C và trong 3 tháng ở -20 độ C.

Nếu có chỉ định, bệnh nhân sẽ được nội soi phế quản ống mềm, dịch rửa phế quản được xét nghiệm tìm AFB, PCR lao, tế bào, cấy vi khuẩn. Mẫu mô sinh thiết niêm mạc sẽ được làm chẩn đoán mô học.

Sinh thiết màng phổi mù bằng kim *Abram*, lấy 3 mẫu mô tại vị trí 3, 6, 9 giờ làm chẩn đoán mô học. Loại khỏi nghiên cứu những bệnh nhân có chống chỉ định sinh thiết màng phổi khi chưa có chẩn đoán xác định nguyên nhân tràn dịch màng phổi.

Sinh thiết hạch (nếu có và không có chống chỉ định).

Bệnh nhân được chẩn đoán lao màng phổi khi có một trong các tiêu chuẩn sau: (1) AFB/dịch màng phổi (+); (2) AFB/đàm hoặc dịch rửa phế quản (+) ở bệnh nhân có TMDP dịch tiết ưu thế lympho bào và không nghi ngờ nguyên nhân khác; (3) PCR lao/dịch màng phổi (+); (4) Có hình ảnh nang lao kèm hoại tử bã đậu ở mô sinh thiết màng phổi hoặc mô sinh thiết phế quản, sinh thiết hạch ở bệnh nhân TDMP dịch tiết ưu thế lympho bào.

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư màng phổi khi có một trong các tiêu chuẩn sau: (1) Dịch màng phổi có tế bào ác tính; (2) Mô sinh thiết màng phổi có hình ảnh ung thư màng phổi hoặc ung thư di căn màng phổi; (3) Mô sinh thiết phế quản, sinh thiết hạch có chẩn đoán ác tính.

Sử dụng bệnh án mẫu, thu thập số liệu từ các bảng theo dõi bệnh nhân, các xét nghiệm có trong bệnh án. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0 for Window.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### Đặc điểm bệnh nhân

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu được 70 bệnh nhân có kết quả chẩn đoán xác định nguyên nhân TDMP, nam giới 71,4% (50/70), nữ giới 28,6% (20/70), tỉ lệ nam/nữ ~ 2,5/1 (biểu đồ 1). Tuổi trung bình 59,76 ± 22,48 (thấp nhất 17, cao nhất 94).

### Đặc điểm X quang phổi

***Bảng 1:*** *X quang phổi.*

| X quang phổi | | n | % |
|---|---|---|---|
| Vị trí TDMP | (P) | 39 | 55,7 |
| | (T) | 26 | 37,1 |
| | (P) và (T) | 5 | 7,1 |
| Mức độ TDMP | ít | 24 | 34,3 |
| | nhiều | 46 | 65,7 |

### Nguyên nhân TDMP dịch tiết

Trong nghiên cứu này, có 49 bệnh nhân được chẩn đoán lao màng phổi và 21 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư màng phổi (bảng 2).

***Bảng 2:*** *Chẩn đoán cuối cùng của TDMP.*

| Kết quả | n | % |
|---|---|---|
| Lao màng phổi | 49 | 70 |
| Ung thư màng phổi | 21 | 30 |
| Tổng số | 70 | 100 |

***Bảng 3:*** *Phương tiện chẩn đoán xác định lao màng phổi.*

| Phương tiện chẩn đoán (+) | n | % |
|---|---|---|
| Sinh thiết màng phổi mù | 34 | 69,4 |
| Sinh thiết màng phổi mù và AFB/đàm (+) | 1 | 2 |
| Sinh thiết màng phổi mù và AFB/dịch rửa PQ (+) | 1 | 2 |
| PCR lao/ DMP | 3 | 6,1 |
| AFB/ đàm | 3 | 6,1 |
| AFB/ dịch rửa PQ | 4 | 8,2 |
| Sinh thiết niêm mạc PQ | 2 | 4,1 |
| Sinh thiết hạch | 1 | 2 |
| Tổng số | 49 | 100 |

Không ghi nhận trường hợp nào có AFB/ dịch màng phổi. Sinh thiết màng phổi mù đạt chẩn đoán lao màng phổi 73,5%. Lao màng phổi đơn thuần chiếm đa số (77,6%), lao màng phổi kết hợp với lao phổi 22,4%.

### Giá trị của ADA trong TDMP dịch tiết

***Bảng 4:*** *Tính chất của bệnh nhân lao màng phổi so với ung thư màng phổi:*

| | Lao MP | Ung thư MP | p |
|---|---|---|---|
| Tuổi | 55,82 ± 22,67 | 68,95 ± 19,57 | 0,024 |
| Nam/nữ | 31/18 | 19/2 | |
| ADA | 57,24 ± 24,9 | 11,97 ± 8,52 | 0,001 |

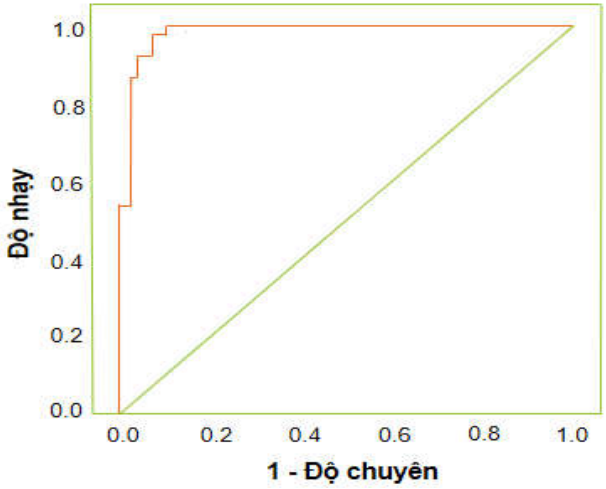
Diện tích dưới đường cong của ADA/dịch màng phổi là 0,987 (hình 1). Giá trị ngưỡng

(cutoff value) là 39 U/L.

***Bảng 5:*** *Độ nhạy và độ đặc hiệu của ADA trong lao màng phổi.*

| ADA | Lao | Không lao | Tổng |
|---|---|---|---|
| + | 46 (a) | 1 (b) | 47 |
| - | 3 (c) | 20 (d) | 23 |
| Tổng | 49 | 41 | 70 |

Độ nhạy: 93,9%; độ đặc hiệu: 95,2%.




***Hình 1:*** *Đường cong ROC của ADA/dịch màng phổi trong chẩn đoán lao màng phổi.*

## BÀN LUẬN

### Đặc điểm dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình và tỉ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi khoảng 60 tuổi và 2,5/1 cao hơn so với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước, phù hợp với hiện tại của bệnh Thống Nhất tập trung chủ yếu bệnh lão khoa.

Tất các các trường hợp TDMP đều được chẩn đoán xác định bằng X quang phổi thẳng qui ước. TDMP bên phải nhiều hơn bên trái (55,7% so với 37,1%), tỉ lệ TDMP hai bên thấp (7,1%). Tương tự với một số nghiên cứu khác[10].

### Phương tiện chẩn đoán lao màng phổi

Không ghi nhận trường hợp nào có AFB/ dịch màng phổi, trong khi kết quả của Trần Văn Ngọc & cs là 6%[14], một số tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự[1,16].

PCR lao trong DMP chỉ dương tính 4,1% bệnh nhân, thấp hơn so với các nghiên cứu khác[12,17]. Điều này có thể do sự khác biệt về mặt kỹ thuật thực hiện PCR, đoạn DNA được chọn để khuyếch đại và hóa chất sử dụng.

Sinh thiết màng phổi mù giúp chẩn đoán 73,5% TDMP do lao, cho thấy giá trị chẩn đoán cao của kỹ thuật này đối với các trường hợp TDMP dịch tiết chưa rõ nguyên nhân. Tương tự với kết quả nghiên cứu của Ngô Thanh Bình, STMP mù chẩn đoán lao màng phổi đạt 78,3%[10].

Đa số trường hợp là lao màng phổi đơn thuần (77,6%), tương tự với kết quả 70% trong một nghiên cứu trước đây của Trần Văn Ngọc[14].

### Giá trị của ADA trong chẩn đoán lao màng phổi

Với giá trị ngưỡng là 39 U/L trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy và độ đặc hiệu của ADA chẩn đoán lao màng phổi lần lượt là 93,9% và 97,1%. Tương tự với kết quả nghiên cứu của Nerves và cs, cũng với ngưỡng 39 U/L, giá trị chẩn đoán với độ nhạy 95,2% và độ đặc hiệu 82,9%[9].

Với giá trị ngưỡng 40 U/L, kết quả nghiên cứu của Mathur PC có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 94,6%[8]. Tương tự, nghiên cứu của Bhoumik SK và của Farhana N cũng với ngưỡng 40 U/L, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 94%; 88% và 95%; 83,3%[2,5].

Tuy nhiên, với giá trị ngưỡng chỉ 30 U/L, nghiên cứu của Paudel YP có độ nhạy 93,3% và độ đặc hiệu 57,1%[11]. Cũng vậy, nghiên cứu của Verma S và cs, độ nhạy 100% và độ đặc hiệu chỉ 22,3% khi giới hạn giá trị ngưỡng của ADA ở mức 36 U/L[16].

Trong khi đó, hai nghiên cứu khác của Burgess LJ và của Rao PP, với ngưỡng 50 U/L thì giá trị chẩn đoán đạt 90-100%[3,13].

Nói chung, hầu hết các nghiên cứu đều cho kết quả độ nhạy cao (90 - 100%), nhưng giá trị ngưỡng không giống nhau. Sự khác biệt này giữa các nghiên cứu có thể do cách chọn mẫu và cỡ mẫu khác nhau. Ví dụ, một số nghiên cứu chỉ lấy mẫu là TDMP dịch tiết, ưu thế lympho bào. Đối với Zemlin AE và cs, chọn vào mẫu nghiên

cứu bao gồm cả TDMP dịch thấm và dịch tiết, lao, ung thư, mủ màng phổi và các trường hợp TDMP do bệnh tự miễn[18]. Tuy nhiên, vì ADA tăng trong mủ màng phổi, TDMP do thấp, nên độ đặc hiệu của ADA trong nghiên cứu của tác giả thấp. Nhưng với Haque SS, tác giả cũng chọn mẫu bao gồm nhiều bệnh lý như lao, ung thư, cận viêm phổi, viêm tụy, thuyên tắc phổi thì đưa ra nhận định với ngưỡng ADA 40 U/L có giá trị cao chẩn đoán lao màng phổi, còn thấp hơn thường gặp ở các bệnh lý khác (so sánh có ý nghĩa thống kê)[6].

Hiện tại, hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tràn dịch màng phổi của Bộ Y tế năm 2012 thì (1) nếu ADA > 70 U/L và tỉ lệ lympho dịch màng phổi > 75% thì gợi ý chẩn đoán lao, (2) nếu ADA từ 40-70 U/L và tỉ lệ lympho dịch màng phổi > 75% kết hợp với lâm sàng và X-quang phổi phù hợp thì có thể chẩn đoán lao hoặc xem xét soi hoặc sinh thiết màng phổi, (3) nếu ADA < 40 U/L thì có thể loại trừ lao hoặc xem xét soi hoặc sinh thiết màng phổi.

## KẾT LUẬN

ADA là xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán lao màng phổi.

Với giá trị ngưỡng 39U/l, độ nhạy và độ đặc hiệu của ADA DMP lần lượt là 93,9% và 95,2%. Giá thành có thể chấp nhận được, do vậy, nên thực hiện thường quy ở những bệnh nhân có chống chỉ định sinh thiết màng phổi và bệnh nhi.

Định lượng ADA có thể thực hiện trên nhiều máy sinh hóa sẵn có, do đó dễ dàng triển khai rộng rãi.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO


1. Bandyopadhyay D, Gupta S et al (2008). "Adenosine deaminase estimation and multiplex polymerase chain reaction in diagnosis of extra - pulmonary tuberculosis", *Int J Tuberc Lung Dis*; 12(10), p 1203-08.
2. Bhoumik SK, Rahman MM, et al (2013), "Evaluation of Adenosine Deaminase (ADA) Activity for Diagnosis of Tubercular Pleural Effusion", *Bangladesh J Med Biochem,* 6(2), p 40-48.
3. Burgess LJ, Maritz FJ, et al (1996), "Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritic", *Chest*, 109(2), p 414-19.
4. Diaz GE, Dweik RA (2007), "Diagnosis and management of pleural effusion: a practical approach", *Compr Ther Winter,* 33(4), p 237-46.
5. Farhana N, Islam MS, et al. (2013), "Adenosine deaminase and Other Conventional Diagnostic Parameters in Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion", *Dinajur Med Col J*, 6(2), p 105-12.
6. Haque SS (2012), "Evaluation of Adenosine Deaminase (ADA) in Tuberculous Pleurisy", *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2(1), p 1-4.
7. Lakkana B, Sasisopin K (2010), "Use of Adenosine Deaminase for the Diagnosis of Tuberculosis: A Review", *J Infect Dis Antimicrob Agents,* 27, p 111-18.
8. Mathur PC, Tiwari KK, et al (2006), "Diagnostic value of Adenosine deaminase (ADA) activity in Tubercular serositis", *Indian J Tuberc,* 53, p 92-95.
9. Neves DD, Dias RM, et al (2007). "Predictive Model for the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion", *The Brazilian Journal of Infectious Diseases;* 11(1), p 83-88.
10. Ngô Thanh Bình (2007). Vai trò của sinh thiết màng phổi mù trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi. *Tạp chí Y học TpHCM,* 11(1), tr 227-34.
11. Paudel YP, Kasyap AK et al (2013), "Pleural fluid Adenosine deaminase (ADA) level in Tuberculous pleurisy", *Journal of Chitwan Medical College,* 3(5), p 26-27.
12. Quang Văn Trí (2008), "Giá trị của một số xét nghiệm cận lâm sàng thường quy trong chẩn đoán phân biệt tràn dịch màng phổi do lao và ung thư", *Tạp chí Y học TpHCM*, 12(4), tr 206-10.
13. Rao PP, Rajakumari JH, et al (2015), "Adenosine Deaminase as a Diagnostic Marker in Tuberculous Pleural Effusion", *International Journal of Innovative Research in Pharmaceutical and Medical Science*; 1(3), p 122 - 145
14. Trần Văn Ngọc, Lê Hồng Vân và cs (2011), "Adenosine deaminase và Interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao" *Tạp chí Y học TpHCM*, 15(1), tr 319-23.
15. Valdes L, et al (1996), "Adenosine deaminase isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy", *Eur Respir J*; 9, p 747-51.
16. Verma S, et al (2008), "Role of pleural fluid adenosine deaminase in aetiological diagnosis of pleural effusion", *The Internet Journal of Infectious Diseases; 7(1): 1-4.*
17. Vilegas MA, et al (2000), "Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis", *Chest*; 118, p 1355-64.
18. Zemlin AE, Burgess LJ, et al (2009), "The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions", *Int J Tuberc Lung Dis*, 13(2), p 214-20.


*Ngày nhận bài báo:* *08/09/2016*
*Ngày phản biện nhận xét bài báo:* *18/09/2016*
*Ngày bài báo được đăng:* *01/11/2016*