

Determinación de adenosina desaminasa (lada) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar diagnóstico en meningitis por tuberculosis

Carlos Zuñiga-Ramírez, José Luis Soto-Hernández

RESUMEN

La determinación de la enzima adenosina desaminasa ha sido ensayada en diferentes líquidos y desde 1973 se sugiere que este elevada en el líquido cefalorraquídeo en la meningitis tuberculosa aunque existen opiniones en pro y en contra. Se hizo un estudio de 332 muestras de LCR en pacientes con diferentes enfermedades neurológicas entre ellos algunos con probada presencia de la micobacteria. En nuestra opinión la prueba de adenosina desaminasa es un método auxiliar eficaz de bajo costo y gran rapidez para confirmar la sospecha tuberculosis del sistema nervioso. Su sensibilidad es de un 64 % en nuestro estudio, pero su negatividad no descarta la tuberculosis y el tratamiento lo altera.

Palabras clave: microbacteria, adenosina desaminasa, tuberculosis-confiabilidad de la prueba, diagnóstico.

THE DETERMINATION OF THE ENZYME OF ADENOSINE DEAMINASE IS A WELL STUDIED TEST FOR THE DETERMINATION OF TUBERCULOSIS INFECTION

ABSTRACT

The test has being performed in different fluids pleural, abdominal etc. We made the determination in spinal fluids using samples of 332 patients studied during one year. Some of the patients had a proved infection of tuberculosis because the bacteria was identified.

The sensibility of the test was 64% but the treatment might have changed the results. The

negativity test discards the disease. However the test rapid and expensive results are recommended as diagnostic.

Key words: tuberculosis of the central nervous system, enzyme of adenosine deaminase, diagnostic, microbacteria.

La determinación de la enzima adenosina desaminasa ya ha sido ensayada en otros líquidos, tales como sangre, líquido pleural, líquido sinovial y ascitis, por mencionar algunos. Fue en 1972 cuando Hankiewicz y Lesniak inician a estudiar la actividad de dicha enzima en líquido cefalorraquídeo en 209 pacientes con diversas patologías, incluyendo cinco de estos con meningitis tuberculosa. La determinación enzimática fue a través de un método propuesto por Koehler y Benz. La actividad más elevada de esa enzima obtenida en sus estudios correspondió a las meningitis piógenas, siendo la tuberculosis meningea la principal, y encontrando en las demás entidades niveles casi indetectables o nulos de la actividad de dicha enzima. Pronto correlacionaron los niveles de esta enzima con el de leucocitos, proteínas, glucosa y cloruros en LCR.

En cuanto al método de determinación de actividad enzimática, poco después sería desacreditada y criticada por posibles fallos en su determinación. En 1974, Galanti y Giusti publican

Recibido: 2 marzo 2004 Aceptado: 30 abril 2004

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: José Luis Soto-Hernández. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama, 14269, México, D.F.

la determinación colorimétrica para medir los niveles de actividad de la ADA en LCR. Desde entonces, este ha sido el método por el cual la mayoría de las entidades de investigación se basan para la determinación de la actividad de dicha enzima. Una de las características favorables de este método es la rapidez con la que se procesan las muestras (una hora aproximadamente), el bajo costo de los materiales utilizables, y lo más importante que no se requieren una serie de reactivos costosos o poco disponibles para laborar con esta enzima.

En 1973, Piras y Gakis sugieren por primera vez que en las meningitis tuberculosas existe una elevación de la actividad de ADA en comparación a las meningitis bacterianas, virales y otros grupos de enfermedades, no llegan a encontrar una relación entre el recuento de células del LCR y niveles de ADA, y mucho menos son capaces de explicar el porqué de la elevación de esta enzima en procesos fímicos y no en las virales, ya que en ambas entidades existe predominio linfocitario en el LCR.

De Miguel, a finales de los 70's determina la actividad de ADA en niños con diversas patologías, encontrando las cifras más elevadas en pacientes con meningitis e hipertensión endocraneana, y con un menor grado de elevación en pacientes con meningitis coexistente con neoplasias intracraneales. Los grupos de neuroinfecciones mostraron mayor aumento, siendo más importantes en aquellos con meningitis fímica.

Mann a principios de los 80's estudia 58 niños con meningitis por tuberculosis, procesos bacterianos y virales, encontrando una elevación de la actividad de ADA en los procesos fímicos. El 12% de sus pacientes con meningitis fímica resultaron falsos negativos; sin embargo, el 75% de su muestra de pacientes con meningitis fímica se encontraba bajo tratamiento con antifímicos al momento de la determinación.

Malan en 1984 publica su estudio realizado principalmente en niños con meningitis por varias etiologías, así como otro grupo de diferentes entidades diagnósticas y un tercer grupo control, encontrando en 14 de sus casos el diagnóstico por bacteriología de meningitis tuberculosa. Dentro de sus resultados, los niveles más altos de actividad de ADA se reportaron en la meningitis fímica y en las purulentas.

Desde entonces han existido una serie de publicaciones sobre la determinación de la actividad enzimática de la adenosina desaminasa en LCR y su correlación con el diagnóstico de meningitis fímica:

unos favoreciéndola, otros desacreditándola; siendo de los grupos que mayor interés y publicaciones poseen sobre el comportamiento de la enzima, el conformado por Ribera, Martínez-Vázquez y Ocaña, de Barcelona, España.

En otros países, como Japón y algunas comunidades europeas, la determinación enzimática de pacientes con sospecha de tuberculosis fímica se encuentra ya protocolizada, existiendo reportes numerosos de casos estudiados, y que parte de sus estudios de gabinete es la determinación de ADA en LCR.

En México, no existen publicaciones que hablen hasta la fecha de la experiencia de la determinación de actividad de ADA en LCR y su correlación diagnóstica con esta entidad. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), este ensayo se ha realizado aproximadamente desde hace 15 años, siendo las determinaciones principalmente en líquidos pleural y peritoneal, sangre y en ocasiones líquido sinovial. En apariencia se trata de algo novedoso para la población médica mexicana la realización de dicho ensayo, el cual no requiere presupuestos elevados y llegaría a ser de gran utilidad en caso de lograr probar su eficacia para un diagnóstico y tratamiento más temprano en este tipo de entidades patológicas, y por ende, un índice de morbimortalidad mucho menor en pacientes con meningitis tuberculosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio: se realizó estudio transversal, prolectivo, observacional, ciego, en el cual se recolectaron muestras en el periodo de abril a diciembre del 2001.

2. Tamaño de la muestra: se analizaron 332 muestras de LCR con diferentes entidades neurológicas, incluyendo dentro de estas, las de pacientes con evidencia clínica, paraclínica y microbiológica de la presencia de M. tuberculosis en el SNC. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

3. Selección de pacientes: se obtuvieron muestras de personas de ambos sexos, atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante los periodos previamente señalados, y en quienes se requirió LCR como parte de su protocolo de investigación ante sospecha de padecimiento neurológico diverso. Para llegar al diagnóstico de tuberculosis se consideró la evidencia clínica y la presencia de la micobacteria en el SNC (BAAR +, PCR +, cultivos positivos), siendo todo esto valorado por el servicio de infectología de esta institución.

4. Toma de muestra: se obtuvo mediante punción lumbar o de reservorio en caso de contar con derivación ventrículo peritoneal la cantidad de 0.5 a 1 ml de LCR. Las técnicas de obtención son universalmente estandarizadas.

5. Preparación y conservación de la muestra: las muestras se mantuvieron bajo refrigeración, con temperaturas de 2 a 8 °C, hasta el día de su análisis, lapso durante el cual no transcurrieron más de 7 días.

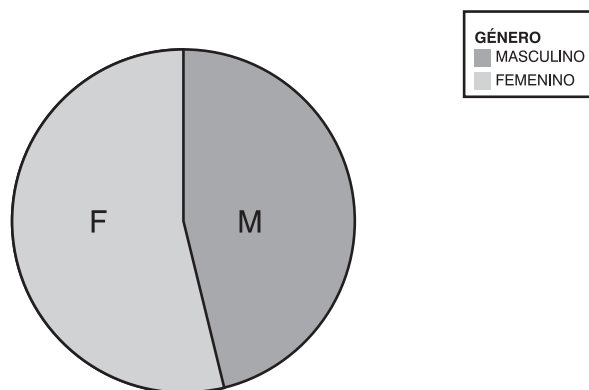
6. Determinación de actividad de ADA: se utilizó el método universal colorimétrico de Galanti y Giusti, el cual se basa en la incubación de la muestra con adenosina en exceso y después se determina la concentración de amonio resultante, el cual es un subproducto de la desaminación de la adenosina.

7. Análisis estadístico de los resultados: para la determinación de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la prueba, así como la determinación del *likelihood ratios* se calculó mediante una tabla de 2 x 2. Se calcularon además los valores de acuerdo con diferentes puntos de corte, desde ADA mayor a 1 UI/ml a ADA mayor o igual a 7 UI/ml.

RESULTADOS

De las 332 muestras analizadas de LCR, 154 de ellas correspondieron al sexo masculino (46.4%) y 178 al femenino (53.6%). La media calculada para la edad fue de 42.7 años, con rangos que van desde los 13 hasta los 79.

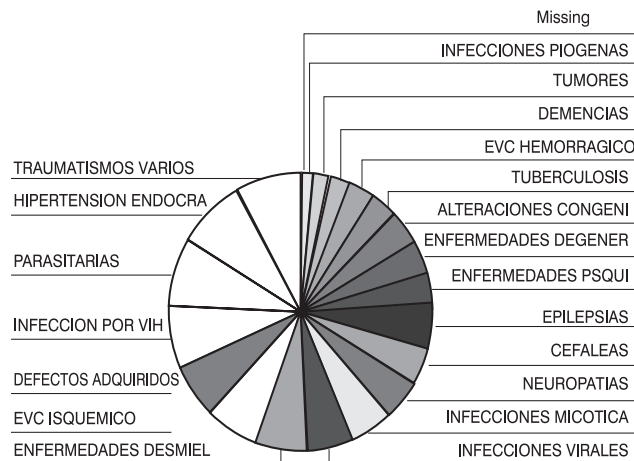
Dada la diversidad diagnóstica con la que se contaba, se categorizaron los pacientes de acuerdo a diagnósticos, obteniendo 20 categorías diagnósticas o grupos que a continuación se mencionan:



Cuadro 1. División genérica de los pacientes.

1. Infecciones piógenas, que constituyeron el 15.1% de las muestras (total: 50, 18 del sexo masculino y 32 femenino).
2. Tumores del SNC, fue el 10.2% (total: 34; 14 masculino, 20 femenino).
3. Demencias, correspondió al 2.1% (total: 7; 2 masculino, 5 femenino).
4. EVC hemorrágico, constituyó el 9.3% (total: 31; 13 masculino, 18 femenino).
5. Tuberculosis del SNC, correspondió el 6.9% (total: 23; 19 masculino, 4 femenino).
6. Alteraciones congénitas, fue el 1.2% (total: 4; 1 masculino, 3 femenino).
7. Enfermedades degenerativas, correspondieron al 2.1 % (total: 7; 5 masculino, 2 femenino).
8. Enfermedades psiquiátricas, constituyeron el 1.5% (total 5; 4 masculino, 1 femenino).
9. Epilepsias, fueron el 2.7% (total: 9; siendo todos masculinos).
10. Cefaleas, correspondieron al 2.4% (total: 8; 3 masculino, 5 femenino).
11. Neuropatías, constituyeron el 5.4% (total: 18; 9 masculino, 9 femenino).
12. Infecciones micóticas, fueron el 3.0% (total: 10; 5 masculino, 5 femenino).
13. Infecciones virales, correspondieron al 7.8% (total: 26, 11 masculino, 15 femenino).
14. Enfermedades desmielinizantes, constituyeron el 3.9% (total: 13; 2 masculino, 11 femenino).
15. EVC isquémico, fue el 1.8% (total: 6; 5 masculino, 1 femenino).
16. Defectos adquiridos, correspondieron al 1.2% (total: 4; siendo todos del sexo femenino).
17. Infección por VIH, fue el 2.7% (total: 9; 6 masculino, 3 femenino).
18. Infecciones parasitarias, constituyeron el 15.1% (total: 50; 24 masculino, 26 femenino).
19. Hipertensión endocraneana idiopática, correspondió al 3.3% (total: 11; 2 masculino, 9 femenino).
20. Traumatismos craneoencefálicos, fueron el 0.9% (total: 3; 1 masculino, 2 femenino).

De toda esta muestra de pacientes, cuatro de ellos no contaban con diagnóstico preciso o clasificable, por lo que se excluyeron del análisis, reduciendo la muestra a 328. Se analizó el aspecto del LCR de estos pacientes, siendo normal el 54.5%, xantocrómico el 25.3%, hemorrágico el 18.7% y turbio el 1.5% de estos. Así también se obtuvo la celularidad promedio que fue de 181.8/mm³, con rangos que van desde 0 hasta 9643. La celularidad que predominó fue la linfocítica. Las proteínas tuvieron una media de 120.9 mg/dl, y la glucosa una media de 62.6 mg/dl.



Cuadro 2. Diferentes tipos de enfermedades estudiadas.

Se obtuvo una asociación significativa entre los niveles de proteínas y de ADA en el LCR, la cual resultó de 0.63 mediante el coeficiente de correlación de Spearman ($p < 0.001$), lo cual muestra que a niveles más altos de proteínas en el LCR, mayor será el grado de elevación de ADA en el mismo.

Se buscó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en los diferentes grupos diagnósticos. Se buscó inicialmente la validez diagnóstica de la ADA con un punto de corte de 7 UI/ml

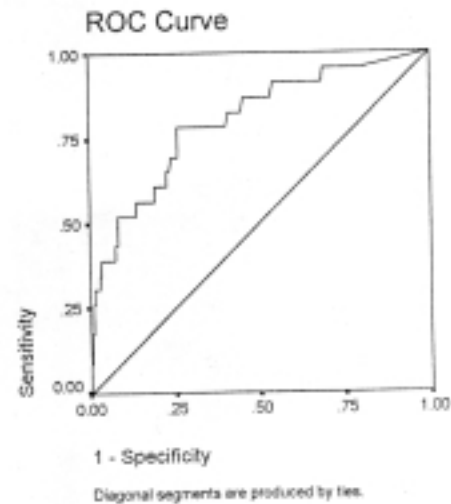
Spearman's rho	PROT	Correlation Coefficient	PROT	ADA
			1.000	.630
		Sig. (2-tailed)		.000
		N	332	332
	ADA	Correlation Coefficient	.630	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	
		N	332	332

** Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

para el grupo de tuberculosis ($n = 23$), encontrando una sensibilidad del 39%, una especificidad del 96%, un valor predictivo positivo del 42% y valor predictivo negativo del 96% contra las demás entidades diagnósticas ($n = 305$), encontrando además un *likelihood ratio* positivo de 13 y negativo de 0.625. Asimismo, se realizó una prueba exacta de Fisher para determinar si las diferencias encontradas entre grupos con respecto al valor de ADA son estadísticamente significativas. Se encontró una $p = 0.001$.

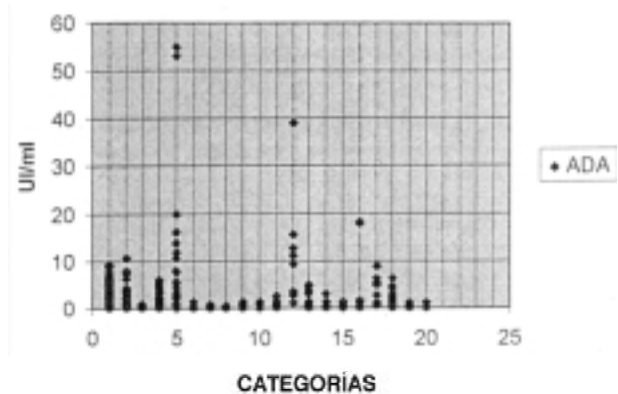
Después se comparó la validez diagnóstica de la ADA en tuberculosis contra otros procesos infecciosos del SNC ($n = 143$), resultando una especificidad del 94%, valor predictivo positivo de 52% y valor predictivo negativo del 90%; con un *likelihood ratio* positivo de 13 y negativo de 0.5.

Se valoró la validez en tuberculosis contra infecciones bacterianas ($n = 47$), encontrando una



Cuadro 3. Se muestra la especificidad de la prueba.

Relación ADA-Diagnóstico



Cuadro 4. Validez diagnóstica.

especificidad del 93%, valor predictivo positivo del 75% y valor predictivo negativo del 75%, con *likelihood ratio* positivo de 6.5 y negativo de 0.64.

Se comparó la validez en el grupo de tuberculosis contra infecciones virales ($n = 26$), encontrando una especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100%, valor predictivo negativo del 65% y *likelihood ratio* negativo de 0.6. El *likelihood ratio* positivo no puede calcularse por los valores contenidos en la tabla de 2x2.

El grupo de tuberculosis contra neurocisticercosis ($n = 49$), mostró una especificidad del 100%, con valor predictivo positivo del 100%, valor predictivo negativo del 77% y *likelihood ratio* negativo de 0.6. Una vez más no se pudo calcular el *likelihood ratio* positivo por los valores en la tabla de 2x2.

En el grupo de tuberculosis contra criptococosis ($n = 12$), no se encontraron diferencias significativas,

mostrando una especificidad del 58%, valor predictivo positivo de 64%, valor predictivo negativo del 33%, *likelihood ratio* positivo de 0.95 y negativo de 1.03.

En el grupo de tuberculosis contra linfoma (n= 6), se encontró una especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100%, valor predictivo negativo del 30%, *likelihood ratio* negativo de 0.6.

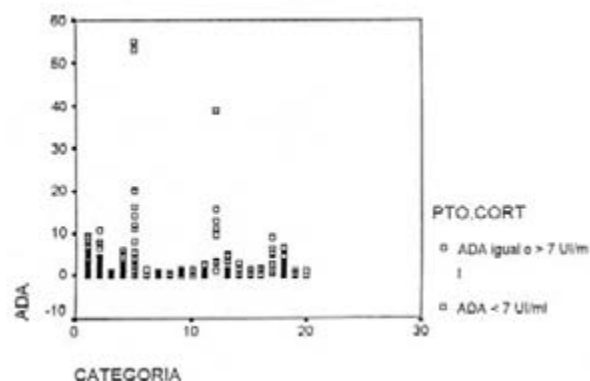
En el grupo de tuberculosis contra HIV y toxoplasmosis (n= 7), se encontró una especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100%, valor predictivo negativo del 33%, *likelihood ratio* negativo de 0.6.

De los casos de tuberculosis se analizaron aquellos que se encontraban al momento de la toma de LCR bajo tratamiento antifímico (al menos cuatro antifímicos) y sin manejo antifímico; analizando en base a esto los niveles de ADA y determinando de nuevo la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y *likelihood ratios*. De estos pacientes (n = 23), catorce de ellos no se encontraban bajo manejo antifímico al momento de la muestra, resultando nueve de estos con niveles positivos para el punto de corte establecido para el diagnóstico de tuberculosis y cinco de ellos con punto de corte negativo para este fin. Al analizar solo los casos que se encontraban libres de manejo antifímico, se encontró un aumento en la sensibilidad, mostrando ser del 64% (contra 39% al incluir todos los casos), especificidad del 96%, valor predictivo positivo del 42%, valor predictivo negativo del 96% y un aumento del *likelihood ratio* positivo de 16.4, así como una significancia más fuerte en el *likelihood ratio* negativo de 0.36; con lo cual mejora la sensibilidad de la prueba, presenta una mayor asociación a tuberculosis (hasta 15.4 veces más) al encontrarse la misma positiva y existe una menor asociación a presentar falsos negativos.

DISCUSIÓN

La adenosina desaminasa (ADA) se obtiene por el método colorimétrico de Galanti y Giusti, es un auxiliar eficaz para confirmar la sospecha de tuberculosis en el sistema nervioso central (SNC). Su bajo costo y rapidez en su procesamiento, así como su alta especificidad, la vuelven un auxiliar de diagnóstico muy accesible para nuestra población.

El punto de corte con mayor valor diagnóstico se comporta como una prueba que en lugar de buscar el tamizaje de pacientes, podría mostrar una gran utilidad en la confirmación del diagnóstico de tuberculosis, ya que mostró una elevada especificidad, es decir, que se trata de una prueba muy útil cuando es positiva (igual 0 mayor a 7 UI/ml). Esto se refleja en



Cuadro 5. niveles de ADA según diagnóstico y punto de corte.

los *likelihood ratios* positivos que muestran valores altos clínicamente significativos. Dicho de otra manera, una prueba de ADA positiva con el punto de corte señalado indica una probabilidad muy alta de que estemos realmente ante un caso de tuberculosis. Sin embargo, una prueba negativa no es tan concluyente, es decir, nuestra probabilidad de tener resultados falsos negativos debe tomarse en cuenta, pero nuestra probabilidad de tener resultados falsos positivos es muy baja.

Este problema en cuanto a tamizaje se basa básicamente en la baja sensibilidad que mostró en este estudio (39%), la cual por lo general se reporta en otras series de un 98 a 100%. En nuestro estudio no se controlaron los casos de tuberculosis, muchos de los cuales ya se encontraban bajo tratamiento antifímico, lo cual pudo disminuir los niveles de ADA al momento de su análisis, tal y como se reporta en otros estudios, en los cuales, la determinación de ADA a lo largo del tiempo en pacientes con tuberculosis del SNC, actúa como factor pronóstico de curación o empeoramiento de acuerdo a sus niveles.

Al retirar a los pacientes que se encontraban con manejo antifímico de la muestra, dicha sensibilidad aumenta (64%), así como la asociación de presentar la enfermedad con niveles más altos de ADA, y disminuye el número de pacientes que pudieran resultar en falsos negativos.

Existen otros reportes en los cuales se encuentra la baja sensibilidad en comparación a otras patologías, tales como neurobrucelosis, criptococosis, linfoma del SNC, colecciones purulentas cerebrales, sarcoidosis, radiaciones al SNC, toxoplasmosis e infección por VIH. En este estudio no se observó una diferencia significativa entre el grupo de tuberculosis y el de criptococosis, en el cual se mostró una especificidad muy pobre (58%) y *likelihood ratios* cercanos a

1. Sin embargo, las otras entidades como linfoma, toxoplasmosis, VIH y meningitis piógenas no mostraron aumento significativo en el nivel de la enzima; aunque cabe señalar que la muestra de pacientes para estas patologías no es alta, lo cual pudiera dar resultados muy precarios. El cuadro clínico y diagnóstico de criptococosis afortunadamente no constituye un problema diagnóstico como tuberculosis, ya que métodos como análisis del LCR con tinta china, detección de antígenos capsulares de sus 4 serotipos e incluso análisis por ELISA, hacen factible su detección.

Los valores de ADA en tuberculosis comparado a otras patologías neurológicas mostró una diferencia muy significativa, lo mismo en los procesos infecciosos del SNC, excepto en criptococosis, como previamente se había señalado. Su especificidad mostró valores del 93 al 100%, de acuerdo al grupo evaluado.

CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio del comportamiento de la adenosina desaminasa en el líquido cefalorraquídeo en nuestro país para el diagnóstico de tuberculosis en el sistema nervioso central. Aunque ya se tenía experiencia previa con la enzima a otros niveles, no se contaba con la información para validarla como auxiliar diagnóstico en patologías del sistema nervioso. Todavía quedan algunas interrogantes, tales como el comportamiento de la enzima en pacientes con diagnóstico de tuberculosis a lo largo de su tratamiento y su correlación con el pronóstico, su validez con respecto a otros paraclínicos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la sensibilidad de la enzima frente a casos de tuberculosis de diagnóstico reciente, los cuales no se encuentran con manejo antifímico. En base a lo observado en este estudio, la sospecha de tuberculosis del sistema nervioso deberá de confirmarse con la determinación de ADA en LCR, la cual es un método barato, altamente específico y de rápido procesamiento; además de accesible y reproducible en nuestro medio.

BIOGRAFÍA CONSULTADA

- Chaturvedi P, Valdya J, Hannath BC, Pramanck B. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid and serum in the diagnosis of tubercular meningitis. *J Trop Pediatr* 2000; 46(6):378-9.
- Gambhir IS, Mehta M, Singh OS, Khanna HD. Evaluation of CSF-adenosine deaminase activity in tubercular meningitis. *J Assoc Physicians India* 1999;47(2):192-4.
- Caws M, Wilson SM, Clough C, Drobniewski F. Role of IS6110-targeted PCR, culture, biochemical, clinical, and immunological criteria for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2000;38(9):3150-5.
- Eintracht S, Silber E, Sonnenberg P, Koornhof HJ, Saffer D. Analysis of adenosine deaminase isoenzyme-2 (ADA(2)) in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculosis meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(1):137-8.
- Kobayashi N, Toyota E, Takahara M, Yoshizawa A, Suzuki N, Kawada H, et al. (Tuberculosis of the central nervous system experienced at the International Medical Center of Japan]. *kekkaku* 1998;73(8):513-7.
- Tsuji A, Tokuriki Y, Takebe Y, Kizuki H, Handa J. (Treatment of tuberculous meningitis: marker of cure]. *No Shinkei Geka*. 1998;26(3):233-8.
- Zapata R, Acevedo K, Cordova S. Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. *Rev Med Chil* 1996;124(12):1532-5.
- Mastroianni CM, Paoletti F, Lichtner M, D'Agostino C, Vullo V, Delia S. Cerebrospinal fluid cytokines in patients with tuberculous meningitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84(2):171-6.
- Mishra OP, Loiwal V, Ali Z, Nath G, Chandra L. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in children. *J Trop Pediatr* 1996;42(3): 129-32.
- 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(3):319-26.
- Titarenko OT, Soldatova NV. Prospects for determining the activity of adenosine deaminase in biological fluids in tuberculosis. *Probl Tuberk* 1996;(5):52-4.
- Rohani MY, Cheong YM, Rani JM. The use of adenosine deaminase activity as a biochemical marker for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Malays J Pathol* 1995;17(2):67-71.
- Machado LD, Livramento JA, Spina-Franca A. Adenosine deaminase in the cerebrospinal fluid of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53(4):755-9.
- Mishra OP, Loiwal V, Ali Z, Nath G, Chandra L, Das BK. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity and C-reactive protein in tuberculous and partially treated bacterial meningitis. *Indian Pediatr* 1995;32(8):886-9.
- Alonso JJ, Canovas A, Aguirre C. Cauda equina syndrome with elevated adenosine deaminase in a patient with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995;13(7):444-5.
- Gakis C. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in tuberculosis and bacterial meningitis. *Tuber Lung Dis* 1995; 76(4):372-3.
- Da Cunha S. Adenosine deaminase in cerebrospinal fluid during brucella meningitis. *J Infect* 1995;31(1):82-3.
- López-Cortés LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, Jiménez-Hernández D, Jiménez-Mejías E, Pachon J, et al. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 1995;20(3):525-30.
- Egido JA, Gonzales JL, Cubo E. False positive of ADA determination in cerebrospinal fluid. *Acta Neurol (Napoli)* 1994; 16(5-6):288-90.
- Nozaki H, Fukuuchi Y, Koto A, Tanaka K, Kobari M. Time-course of adenosine deaminase activity in the cerebrospinal fluid in patients with tuberculous meningitis. *Kekkaku* 1994;69(11):663-70.
- Abduljabbar MS. Adenosine deaminase concentration in cerebrospinal fluid during brucella meningitis. *J Infect* 1994; 29(1):41-4.
- Okuda S, Murakami N, Ito E, Hashizume Y. A case of tuberculous meningitis with abnormal contrast enhancement of choroid plexus on CT and MRI. *Rinsho Shinkeigaku* 1993;33(10):1 090-3.

23. Sciotti VM, Van Wylen DG. Increases in interstitial adenosine and cerebral blood flow with inhibition of adenosine kinase and adenosine deaminase. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13(2):201-7.
24. Yu SZ, Zhao SX, Dai Y. The activities of 3 enzymes in serum and cerebrospinal fluid for diagnosis of tuberculous meningitis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1993;16(1):39-40.
25. Martínez E, Domingo P, Ris J, Sambeat MA, Cadafalch Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels in a patient with cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1992;15(6):1061-2.
26. Kaur A, Basha A, Ranjan M, Dommén A. Poor diagnostic value of adenosine deaminase in pleural, peritoneal & cerebrospinal fluids in tuberculosis. *Indian J Med Res* 1992;95:270-7.
27. Donald PR. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in tuberculosis and bacterial meningitis. *Tuber Lung Dis* 1992;73(5):308-9.
28. Fernández Carril JM, Guijarro Castro IC, Muñoz Lasa S, Chamorro Sanchez A. Adenosine deaminase. False negatives in tuberculous meningitis. *Neurología* 1992;7(7):202.
29. González Quijada S, Pedrajas Navas JM, Borregon Carretero SJ, Tellez Molina J. Cryptococcal meningitis in patients with AIOS: combined treatment with amphotericin B and fluconazole, and high levels of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid. *Rev Clin Esp* 1992;190(7):375.
30. Baki A, Ucar B, Oeger O. The value of CSF adenosine deaminase levels in the differential diagnosis of childhood meningitis. *Turk J Pediatr* 1992;34(2):99-101.
31. Carilaos G, Calia GM, Naitana AG. Adenosine deaminase (AOA) activity in cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis* 1992;24(1):121-2.
32. Oaroca R, San Roman J, Ruiz R, Gastanares MJ. Neurobrucellosis. Report of a case with elevated AOA in the CSF. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9(10):657-8.
33. Chawla RK, Seth RK, Raj B, Saini AS. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in tuberculosis and bacterial meningitis. *Tubercle* 1991;72(3):190-2.
34. Wang PY, Hsieh FY, Cheng TY. Atypical presentations of tuberculous meningitis—a case report. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* (Taipei) 1991;48(2):153-7.
35. Pettersson T, Klockars M, Weber TH, Somer H. Oiaagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. *Scand J Infect Dis*. 1991;23(1):97-100.
36. Pedro-Botet J, Soriano JC, Tomas S, Miralles R, Rubies-Prat J. Adenosine deaminase in cerebrospinal fluid of cerebral toxoplasmosis in AIOS. *Infection* 1991;19(1):13.
37. Da Cunha JG, Pereira E, Melico-Silvestre A, Gaspar E, Azevedo-Bernarda R, da Costa RC. Prognostic significance of cerebrospinal fluid adenosine deaminase in acute bacterial meningitis. *Infection* 1990;18(2):125.
38. Da Cunha S, Gaspar E, Melico-Silvestre A, Azlvedo-Bernarda R, da Costa C. Neurobrucellosis—another cause of increased adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1990;161(1):156-7.
39. Franco-Vicario R, Martínez-Olaizola P, Echevarria MP, Zulueta M, Areitio E, Miguel F. *et al.* Unusual increase of the activity of adenosine deaminase during tuberculostatic treatment of tuberculous meningitis. Predictive value for the appearance of arachnoid complications. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1989;7(8):454-5.
40. Lastowska M. Adenosine deaminase activity in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol Pol* 1989;20(2):152-7.
41. Segura RM, Pascual C, Ocana I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Ruiz I, *et al.* Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem* 1989 ;22(2): 141-8.
42. Garcia-Monco C, Berciano J. Sarcoid meningitis, high adenosine deaminase levels in CSF and results of cranial irradiation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(12):1594-6.
43. Wang BN. Measurement of adenosine deaminase activity (AOA) of the cerebrospinal fluid in patients with tuberculous meningitis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1988;11(5):263-4,317.
44. Ena J, Crespo MJ, Valls V, de Salamanca RE. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid: a useful test for meningeal tuberculosis, even in patients with AIOS. *J Infect Dis* 1988;158(4):896.
45. More J, Matas E, Garau J. Oetermination of adenosine deaminase in tuberculous meningitis: initial false negative reactions exist in adults. *Med Clin (Barc)* 1988;9:90(14):595.
46. Donald PR, Malan C, Schoeman JF. Adenosine deaminase activity as a diagnostic aid in tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 1987;156(6):1040-2.
47. Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ocana I. New diagnostic methods in meningeal tuberculosis. *Med Clin (Barc)*.1987 10;89(11):479-82.
48. No authors listed. Adenosine deaminase in tuberculous meningitis. *Neurología* 1987;2(4):195-6.
49. Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, Segura RM, Pascual C. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and foliow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987;155(4):603-7.
50. Daniel TM. New approaches to the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 1987;155(4):599-602.
51. Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ocana I. Adenosine deaminase in the quick diagnosis of tuberculous meningitis. *Neurología* 1987;2(1):19-22.
52. Coovadia YM, Dawood A, Ellis ME, Coovadia HM, Daniel TM. Evaluation of adenosine deaminase activity and antibody to Mycobacterium tuberculosis antigen 5 in cerebrospinal fluid and the radioactive bromide partition test for the early diagnosis of tuberculosis meningitis. *Arch Dis Child* 1986;61(5):428-35.
53. Donald PR, Malan C, van der Walt A, Schoeman JF. The simultaneous determination of cerebrospinal fluid and plasma adenosine deaminase activity as a diagnostic aid in tuberculous meningitis. *S Afr Med J* 1986;12;69(8):505-7.
54. Malan C, Donald PR, Golden M, Taljaard JJ. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Trop Med Hyg* 1984;87(1):33-40.
55. Mann MD, Macfarlane CM, Verburg CJ, Wiggelinkhuizen J. The bromide partition test and CSF adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculosis meningitis in children. *S Afr Med J* 1982;18;62(13):431-3.
56. Blake J, Berman P. The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. *S Afr Med J*. 1982;3;62(1):19-21.
57. Giusti. Adenosine deaminase. Bergmeyer HU. Methods of enzymatic análisis. Nueva York. Academic Press 1974;1092-9.
58. Thwaites G, Chau TTH, Mai NTH, Drowniewski F, Mc Adam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(3):289-99.