

TESIS DOCTORAL

UTILIDAD CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE
ADENOSIN-DESAMINASA SÉRICA EN VARIAS
HEPATOPATÍAS, CONECTIVOPATÍAS Y
HEMOPATÍAS CRÓNICAS

Antonio Eduardo Delgado Martín

AGRADECIMIENTOS

-A D. Antonio Rodríguez Cuartero, por su dirección en este estudio y por haberme iniciado en el mundo de la clínica y atención del hombre enfermo, *primum movens* de nuestra profesión.

-A D. Jesús Núñez Carril (*in memoriam*), por su inestimable ayuda y sabios consejos a la hora de realizar mis experimentos.

-A D. Francisco Pérez Blanco, a D. Francisco Urbano y a D. Francisco Gonzalez, médicos adjuntos del departamento de Médica I del Hospital Clínico Universitario, por su aportación de muestras biológicas, por sus enseñanzas cuando comencé mi profesión, y sobre todo, por su gran humanidad.

-Al personal técnico del “Laboratorio de Investigaciones Científicas Dr Mora Lara”, por su inestimable trabajo y simpatía.

-A toda mi familia, por su apoyo y cariño.

-A mis amigos y amigas, que en todo momento se interesaron por la evolución de este trabajo, especialmente a Jose Luís y Carmen Mari; a Enrique y Mari Angeles; a Rafa; a Luis Esteban ; y a Fran.

Dedicado a mi esposa Montse y a mi hija Laura,
sin ellas nada tendría sentido.

La gran tragedia de la
Ciencia es el asesinato de una bella
hipótesis por una fea realidad.

T. H. Huxley

ÍNDICE

“INDICE”

INTRODUCCIÓN

I/ METABOLISMO DE LAS PURINAS.....	2
-Importancia biológica.....	3
-Rutas metabólicas.....	3
-Regulación.....	6
II/ METABOLISMO DE LA ADENOSINA Y DE LA 2'-DESOXIADENOSINA.....	7
-Introducción.....	7
-Transporte y producción intracelular.....	8
-Vías de utilización.....	9
-Modo de actuación de la ADA en el metabolismo de la adenosina.....	11
III/ CARACTERÍSTICAS DEL ENZIMA.....	13
-Breve introducción histórica.....	13
-Propiedades físico químicas.....	14
-Isoenzimas de ADA (formas moleculares).....	15
-Interconvertibilidad de las formas moleculares.....	15
-Propiedades de las diferentes isoenzimas de ADA.....	16
-Distribución en el organismo de las diferentes isoenzimas.....	16
-Actividad de la ADA y función linfocítica.....	17
-Métodos para la determinación de ADA.....	18
-Valores normales de ADA en los distintos fluidos del organismo.....	19
IV/ SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE ES UTIL LA DETERMINACIÓN DE ADA.....	20
-Introducción.....	20
-Enfermedades que cursan con déficit de ADA.....	20
-Enfermedades que cursan con incrementos de ADA.....	21
V/ ADA Y TUBERCULOSIS.....	23
-Introducción.....	23
-Subpoblaciones linfocitarias en los derrames pleurales y su relación con la actividad de ADA.....	24
-Utilidad de la ADA en el diagnóstico del derrame pleural tuberculoso.....	25
-Utilidad de la ADA en el diagnóstico de la ascitis tuberculosa.....	27
-Utilidad de la ADA en el diagnóstico de la pericarditis tuberculosa.....	28
-Utilidad de la ADA en el diagnóstico de la artritis tuberculosa.....	28
-Utilidad de la ADA en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa.....	29
VI/ ADA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE Y EN OTRAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS.....	30
-Utilidad de la determinación de ADA en líquido pleural en pacientes con artritis reumatoide y derrame pleural.....	30
-Utilidad de la determinación de ADA en líquido articular de pacientes afectos de artritis reumatoide.....	31

-Utilidad de la determinación de ADA en suero de pacientes afectos de artritis reumatoide.....	32
-Utilidad de la determinación de ADA en otras artropatías inflamatorias.....	32
VII/ ADA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS DISTINTAS A LA TUBERCULOSIS.....	34
-Utilidad de la determinación de ADA en la fiebre tifoidea.....	34
-Utilidad de la ADA en la fiebre botonosa mediterránea.....	35
-Utilidad de la determinación de ADA en la brucelosis.....	36
-Utilidad de la determinación de ADA en la infección VIH.....	38
-Utilidad de la determinación de ADA en la toxoplasmosis.....	40
-Utilidad de la determinación de ADA en las neumonías.....	41
VIII/ ADA Y HEPATOPATÍAS.....	43
-Hepatitis aguda viral.....	43
-Cirrosis hepática portal.....	43
-Neoplasias hepáticas.....	44
-Colelitiasis.....	44
-Hepatitis alcohólica.....	45
-Cirrosis biliar.....	45
-Isoenzimas de ADA en las distintas hepatopatías.....	46
IX/ ADA Y SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS.....	47
-Introducción.....	47
-Leucemia linfoide crónica.....	47
-Leucemia linfoide aguda.....	48
-Isoenzimas de ADA en las leucemias agudas.....	49
-Macroglobulinemia de Waldstrom.....	50
-Tricoleucosis.....	50
-Linfoma de Hodgkin.....	50
X/ INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA SEVERA COMBINADA CON DÉFICIT DE ADA.....	51
-Introducción.....	51
-Aspectos genéticos.....	51
-Clínica.....	52
-Patogenia.....	54
-Diagnóstico.....	58
-Tratamiento.....	58
XI/ ADA Y ALTERACIONES DE LA ERITROPOYESIS.....	61
-Anemia de Blackfan-Diamond.....	61
-Anemia hemolítica hereditaria.....	64
-Anemia sideroblástica adquirida primaria.....	65
XII/ ADA Y OTRAS PATOLOGÍAS.....	67
-ADA y sarcoidosis.....	67
-ADA y neoplasias.....	68
-ADA y enfermedad de Parkinson.....	68
-ADA y miasternia gravis.....	69

OBJETIVOS

I/ OBJETIVOS.....	71
-------------------	----

MATERIAL Y MÉTODOS

I/ TÉCNICA PARA LA DETERMINACIÓN DE ADA.....	74
-Fundamento.....	74
-Condiciones óptimas para la medición.....	74
-Equipo instrumental.....	74
-Reactivos.....	75
-Estabilidad de las soluciones.....	76
-Recolección y tratamiento de las muestras biológicas.....	76
-Estabilidad de la enzima en la muestra.....	77
-Desarrollo de la técnica.....	77
-Cálculos.....	81
-Valores normales de ADA.....	81
II/ PACIENTES.....	82
-Introducción.....	82
-Grupo control.....	83
-Hepatopatías.....	83
*Hepatitis crónica alcohólica.....	84
*Cirrosis hepática alcohólica.....	85
*Hepatitis crónica por virus B.....	87
*Cirrosis hepática por virus B.....	88
*Hepatitis crónica por virus C.....	88
*Cirrosis hepática por virus C.....	89
-Conectivopatías.....	90
*Síndrome seco.....	91
*Arteritis de la arteria Temporal.....	91
*Artritis reumatoide.....	92
*Lupus eritematoso sistémico.....	92
-Hemopatías.....	93
*Gammapatías monoclonales.....	93
*Linfoma no Hodgkin.....	94
*Leucemia linfoide crónica.....	95
*Leucemia mieloide crónica.....	95
III/ OTROS MÉTODOS.....	96
-Método estadístico.....	96
-Métodos bibliográficos.....	97
-Método deontológico.....	97

RESULTADOS

I/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO CONTROL.....	99
II/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO HEPATITIS CRÓNICA ALCOHOLICA.....	101
III/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA.....	105
IV/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS B.....	109
V/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS B.....	111
VI/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C.....	114
VII/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS C.....	118
VIII/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO SÍNDROME SECO.....	122
IX/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO ARTERITIS DE LA TEMPORAL.....	125
X/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO ARTRITIS REUMATOIDE.....	127
XI/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	129
XII/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO GAMMAPATÍAS MONOCLONALES.....	131
XIII/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO LINFOMA NO HODGKIN.....	136
XIV/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA B.....	138
XV/ DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.....	140

DISCUSIÓN

I/ SOBRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL GRUPO CONTROL.....	143
II/ SOBRE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE ADA SÉRICA EN LOS TRES GRUPOS DE CON HEPATITIS CRÓNICA.....	145
-Introducción.....	145
-Hepatitis crónica alcohólica.....	147
-Hepatitis crónica por virus B de la hepatitis.....	149
-Hepatitis crónica por virus C de la hepatitis.....	150
-Comparación entre los tres grupos de hepatitis crónica.....	151
-En conclusión.....	151
III/ SOBRE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE ADA EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS DE CIRROSIS HEPÁTICA.....	154
-Introducción.....	154
-Cirrosis de origen alcohólico.....	156
-Cirrosis hepática por virus B de la hepatitis.....	159
-Cirrosis hepática por virus C de la hepatitis.....	161
-Comparación entre los tres grupos de cirrosis hepática.....	163
-En conclusión.....	164
IV/ SOBRE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE ADA EN LAS CUATRO CONECTIVOPATÍAS ESTUDIADAS.....	166
-Síndrome seco.....	166
-Arteritis de la Temporal.....	170
-Artritis reumatoide.....	172
-Lupus eritematoso sistémico.....	174
-En conclusión.....	176
V/ SOBRE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE ADA EN LAS CUATRO HEMOPATÍAS (SÍNDROMES PROLI- FERATIVOS CRÓNICOS) ESTUDIADAS.....	178
-Gammapatías monoclonales.....	178
-Linfomas no Hodgkin.....	182
-Leucemia linfoide crónica B.....	184
-Leucemia mieloide crónica.....	185
-Comparación entre los cuatro síndromes proliferativos estudiados.....	187
-En conclusión.....	187

CONCLUSIONES

I/ CONCLUSIONES.....	189
----------------------	-----

BIBLIOGRAFÍA

I/ BIBLIOGRAFÍA.....	192
----------------------	-----

INTRODUCCIÓN

I/ “METABOLISMO DE LAS PURINAS”

Importancia biológica.-

Los compuestos nucleotídicos constituyen un grupo de moléculas de suma importancia para el funcionamiento de la biología, ya que todas las células contienen una extensa variedad de nucleótidos y derivados, variedad que, por otra parte se justifica por su función reguladora en muchos procesos celulares. Así, el ATP constituye la principal fuente de energía en la célula que hace posible, en definitiva, el crecimiento y la diferenciación celular. Los ácidos nucleicos, ADN y ARN, se componen de unidades monoméricas de nucleótidos; el AMPc actúa como mediador en procesos metabólicos clave como la glucogenolisis y glucogénesis; el ADP es un factor crítico en el proceso de la agregación plaquetaria; la adenosina causa dilatación coronaria; coenzimas como NAD, FAD y coenzima A están compuestas de nucleótidos; determinados nucleótidos actúan como transportadores de intermediarios activados como la UDP-Glucosa en la síntesis de glucógeno y proteínas glucosiladas, y, por último, algunos nucleótidos tienen una aplicación farmacológica especial en la terapéutica de enfermedades neoplásicas, como la 6-mercaptipurina o la 6-tioguanina que actúan inhibiendo la biosíntesis del anillo de purina y las interconversiones de nucleótidos y más recientemente, un derivado de la timidina, la 3'-azido-3'-deoxitimidina o azidotimidina (AZT) se está

mostrando como un agente terapéutico eficaz contra el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Liras, 1989; Anderson et al, 1995).

Rutas metabólicas.-

Las dos bases púricas principales son, aparte de la hipoxantina y xantina, la adenina y la guanina, que están presentes tanto en ADN como en ARN.

En cuanto al metabolismo y biosíntesis de nucleótidos purínicos, se pueden distinguir, en general, dos tipos de tejidos (Kaplan, 1952): a/ aquellos que, como hígado, cerebro, fibroblastos, leucocitos, placenta o células cromafines de médula adrenal, muestran dos tipos de rutas biosintéticas de nucleótidos purínicos, una la vía “de novo” que en una secuencia de reacciones produce IMP a partir de precursores sencillos de purinas como son aminoácidos, ribosa, ácido fórmico y CO₂, y otra, la vía de “recuperación”, a partir de bases y nucleósidos purínicos, ya preformados, procedentes de la dieta o de ácidos nucleicos, y que se encuentran presentes en el sistema circulatorio, siendo esta última vía más eficaz que la vía “de novo” que supone para la célula un gran consumo de energía (6 moles de ATP por mol de IMP formado); b/ aquellos tejidos que sólo utilizan la vía de “recuperación”, como eritrocitos, plaquetas, médula ósea, células intestinales y ciertos parásitos como entamoeba o leishmania. Ambas rutas se sintetizan en la **figura 1** (Liras, 1989).

En la ruta biosintética “de novo” (**figura 2**) interviene un compuesto, el 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP), que representa un intermediario de alta energía, clave en la síntesis de nucleótidos purínicos, y que está implicado, junto con la

glutamina, en la síntesis de fosforribosilamina (PRA), primera reacción de esta ruta, catalizada por la enzima glutamina-fosforribosilpirofosfato-amido-transferasa, y que se trata de la primera reacción irreversible de esta vía. El IMP representa el intermediario más importante a partir del cual, por bifurcación, se sintetizan los nucleótidos de adenina y guanina en sucesivas reacciones (Corral Alonso et al, 1982; Liras, 1989).

La recuperación de purinas libres se lleva a cabo fundamentalmente por cuatro tipos de enzimas (**figura 3**): a/ fosforribosil-transferasas que por fosforribosilación de las bases rinden los nucleósidos 5'-monofosfatos correspondientes; b/ nucleósido-kinasas que recuperan nucleósidos; c/ deaminasas como la adenosín desaminasa y guanosina desaminasa que transforman la adenosina en inosina y la guanosina en xantosina respectivamente, adenina desaminasa y guanina desaminasa que transforman la adenina en hipoxantina y la guanina en xantina, y la AMP desaminasa que rinde IMP a partir de AMP, y d/ purin nucleósido fosforilasas que transforman nucleósidos como la inosina y guanosina en sus respectivas bases púricas.

La degradación de AMP comienza con la desaminación por adenilato desaminasa para producir IMP. Las reacciones que siguen llevan hasta hipoxantina que es oxidada por xantina oxidasa hasta xantina, también formada a partir de guanina, y ésta posteriormente hasta urato. En humanos el urato es el producto final de la degradación de purinas y es excretado en la orina.

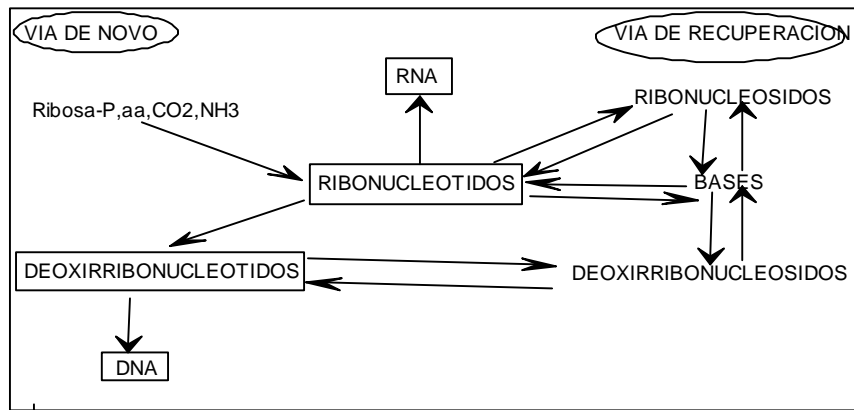


Fig 1.- Rutas biosintéticas de nucleótidos purínicos: vía "de novo" y de "recuperación" (tomado de Liras, 1989).

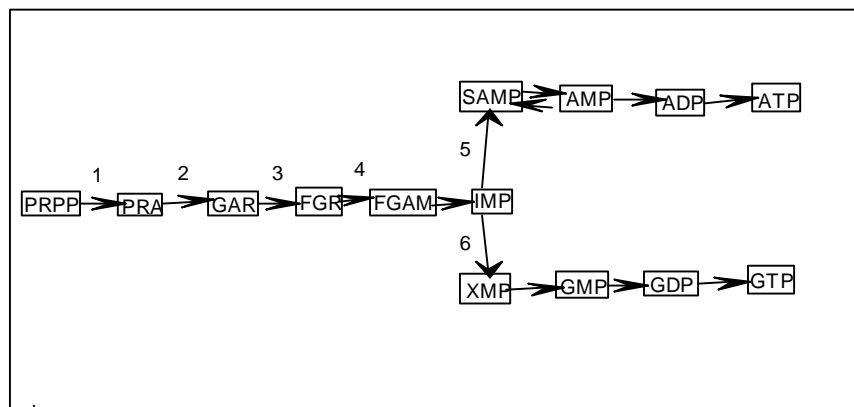


Fig 2.- Ruta de biosíntesis "de novo" de purinas. 1: fosforribosilpirofosfato amidotransferasa; 2: glicinamida ribonucleótido sintetasa; 3: glicinamida ribonucleótido formil transferasa; 4: formilglicinamida ribonucleótido sintetasa; 5: adenilosuccinato sintetasa; y 6: IMP deshidrogenasa (tomado de Liras, 1989).

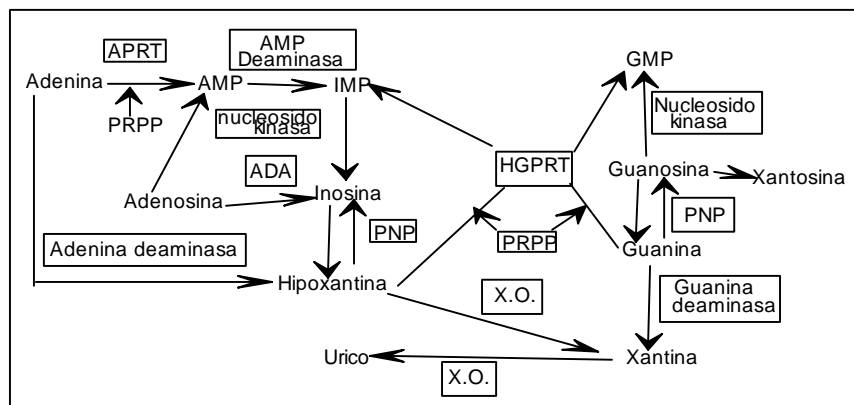


Fig 3.- Vías de "recuperación" de purinas. APRT: adenina fosforribosil transferasa; HGPRT: hipoxantina guanina fosforribosil transferasa; PNP: purin nucleósido fosforilasa; ADA: adenosin desaminasa; XO: xantina oxidasa (tomado de Liras, 1989).

Regulación.-

La regulación de la síntesis de purinas se lleva a cabo por mononucleótidos, especialmente IMP, AMP y GMP, que actúan por retroalimentación “feed-back” sobre la actividad PRPP-sintetasa, que cataliza la síntesis de PRPP, y sobre la enzima PRPP-amidotransferasa.

En condiciones normales la concentración total de nucleótidos se encuentra fijada en límites muy estrechos en función de una fina regulación de las rutas biosintéticas de nucleótidos y del balance entre las rutas “de novo” y de “recuperación” con una adecuada compensación con las vías de degradación de nucleótidos, seguido de mecanismos de desintoxicación de los metabolitos formados como pueden ser la adenina y en especial la adenosina (Lehninger, 1982; Liras, 1989).

II/ “METABOLISMO DE LA ADENOSINA Y DE LA 2´-DESOXIADENOSINA”

Introducción.-

Dado que a este nivel es donde la adenosín desaminasa realiza su papel creemos conveniente un estudio más detallado de esta parte del metabolismo de las purinas, con el objetivo de comprender los efectos biológicos tanto del déficit de adenosín desaminasa (desde ahora la llamaremos ADA) como de su elevación.

La adenosina y la 2´-desoxiadenosina son metabolitos intermediarios en la síntesis y catabolismo de nucleósidos purínicos. Intervienen, por tanto, en las vías de síntesis y degradación del ADN y ARN, ATP, ADP, AMP, AMPc, NAD y FAD. Ambos metabolitos son nucleósidos derivados de la adenina, que contienen ribosa o 2´-desoxirribosa, respectivamente, unidas al anillo de purina mediante un enlace B-N-glucosídico en la posición N-9. La concentración de adenosina y 2´-desoxiadenosina en las células, en condiciones normales, es prácticamente indetectable mediante métodos convencionales, pudiendo incluso provocar efectos tóxicos para la célula si se encuentran a concentraciones superiores a las fisiológicas (Sorribas et al, 1988).

Transporte y producción intracelular.-

Tanto la adenosina como la 2'-desoxiadenosina pueden ser producidas en el interior de la célula, durante el metabolismo de las moléculas mencionadas anteriormente, o bien ser transportadas desde el exterior a través de diversos sistemas. Se han descrito varios tipos de transportadores (Fox et al, 1978), unos de baja afinidad ($K_m 4 \times 10^{-4} M$) y otros de alta afinidad ($K_m 1.2 \times 10^{-5} M$), existiendo además, datos que sugieren la implicación de la ADA y la nucleósido purínico fosforilasa (NPF) en estos procesos de transporte. Según estos datos la internalización ocurriría paralelamente a la desaminación (**figura 4**). Esta, seguida de fosforólisis, mediada por la NPF, produciría ribosa-1-fosfato e hipoxantina (**figura 5**), pudiendo ser ésta la principal vía catabólica y de recuperación de la adenosina. A partir de ahora nos referiremos a ambas como “vías de utilización de la adenosina” (Sorribas et al, 1988). La adenosina puede ser sintetizada de novo a partir del 5'-fosforribosilpirofosfato (PRPP) en un proceso que implica la síntesis, sobre el anillo del azúcar, de la molécula de adenina, para formar inosinmonofosfato (IMP), el cual es convertido en monofosfato AMP por las enzimas adenilsuccinato sintetasa y adenilsuccinasa. Sobre el AMP actuarán diversos tipos de fosfatasa, obteniéndose finalmente la molécula de adenosina (**figura 4**).

Otra forma de producción intracelular de adenosina es a partir de la hidrólisis de la S-adenosil-homocisteína. Este último proceso está regulado mediante retroinhibición por adenosina, de forma que una acumulación de ésta provoca un aumento de la concentración de S-adenosil-homocisteína (**figura 4**). La importancia de este último metabolito radica en el hecho de que es un fuerte inhibidor de las reacciones de

metilación, afectando entre otras a la metilación del ADN, factor que forma parte de los mecanismos de regulación de la expresión genética.

Además de los procesos de producción de estos dos nucleósidos mencionados hasta ahora, existen dos rutas de recuperación de las bases púricas, implicadas en la síntesis de adenosina. En una de ellas, la adenina reacciona con el PRPP, por catálisis de la adenina fosforribosiltransferasa (ARTP), para dar AMP. En la otra ruta, la hipoxantina reacciona también con el PRPP para dar IMP, que a través de las reacciones mencionadas más arriba se convertirá en AMP. Esta última ruta está catalizada por la enzima hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) (**figura 4**).

En cuanto a la 2'-desoxiadenosina, ésta puede ser producida intracelularmente mediante la reducción de la posición 2' del ADP para dar desoxi-ADP, el cual puede ser desfosforilado a desoxi-AMP, que será nuevamente desfosforilado para dar finalmente la desoxiadenosina. La reacción de reducción es catalizada por la ribonucleótido reductasa, enzima que cataliza la reducción de los cuatro nucleósidos difosfato. La acción de esta enzima es fuertemente inhibida por el desoxiadenosintrifosfato (dATP) (Sorribas et al, 1988).

Vías de utilización.-

La adenosina y la 2'-desoxiadenosina pueden ser utilizadas para la síntesis de nucleótidos, bien de forma directa entrando en una vía metabólica que se inicia con su fosforilación por la adenosina cinasa para producir AMP o dAMP, o bien a través de la

vía que se inicia con la reacción catalizada por la ADA y que posteriormente, a través de la acción de la NPF, produce hipoxantina (**figura 5**). Este metabolito es sustrato de la HGPRT, enzima que cataliza su conversión en IMP. El IMP es, por último, convertido en AMP, que se puede incorporar de esta forma a la síntesis de nucleótidos (**figura 4**). Este último ciclo parece ser el modo más importante de utilización de la adenosina (Snyder et al, 1976). A pesar de esto, una cantidad importante de la hipoxantina producida es degradada mediante un proceso en dos pasos que implica la formación de xantina por acción de la xantina oxidasa y la posterior formación de ácido úrico por acción de la misma enzima sobre el producto de la reacción anterior (**figura 4**). El ácido úrico es excretado finalmente por vía renal, siendo ésta una de las formas de eliminación de nitrógeno del organismo.

La importancia de las dos vías de utilización de ambos metabolitos es, en principio, dependiente de las actividades relativas de ADA y adenosina cinasa. Los valores de Km de ADA son un orden de magnitud más alto que los de la adenosina cinasa y ello implicaría que a bajas concentraciones de adenosina, ésta tendiese a ser fosforilada a AMP, mientras que a altas concentraciones tendiese a ser degradada a inosina y posteriormente a hipoxantina (Meyskens et al, 1971). A pesar de ello, en contradicción con lo anterior, la adenosina se encuentra a concentraciones prácticamente indecibles en la célula y la última vía mencionada parece ser el principal modo de utilización de la adenosina, de forma que a través de ella se regeneran diversos nucleótidos (Sorribas et al, 1988).

Un dato a favor de la importancia de la ADA para la internalización y la utilización de la adenosina y 2'-desoxiadenosina es el hecho de que durante la proliferación celular aumenta la actividad de esta enzima, coincidiendo con el incremento de la velocidad de transporte de nucleósidos al interior de la célula (Snyder

et al, 1976). Mientras la actividad de ADA se ve aumentada cuatro veces en los linfocitos estimulados con fitohemaglutinina durante las primeras 60 horas, la adenosina cinasa no varía. Por otra parte, se ha comprobado que una inhibición de ADA en presencia o ausencia de adenosina o 2'-desoxiadenosina impide la proliferación de monocitos y de linfocitos, lo que demuestra claramente su importancia en situaciones de duplicación celular.

Modo de actuación de la ADA en el metabolismo de la adenosina.-

El proceso de degradación de la adenosina es una desaminación hidrolítica, catalizada por la ADA, en cuya reacción la adenosina es transformada en inosina, al propio tiempo que se libera amoníaco unido al carbono 6 del núcleo purínico transformándolo en grupo alcoholico (-OH), con lo que la adenosina es degradada a inosina, al propio tiempo que libera amoníaco.

Los factores que pueden influir sobre la actividad de la ADA podemos clasificarlos en fisiológicos y farmacológicos. Entre los primeros, la concentración de iones de Na y K es uno de los más importantes. Otro factor fisiológico está representado por la concentración local de hidrogeniones, ya que como cualquier enzima existe un pH óptimo de actuación, fuera del cual disminuye notablemente su actividad, y que en este caso es de 7.4. En cuanto al control farmacológico se ha demostrado (Sopena et al, 1971) que el dipiridamol actúa como un inhibidor de tipo competitivo con la ADA a la hora de su captación de adenosina.

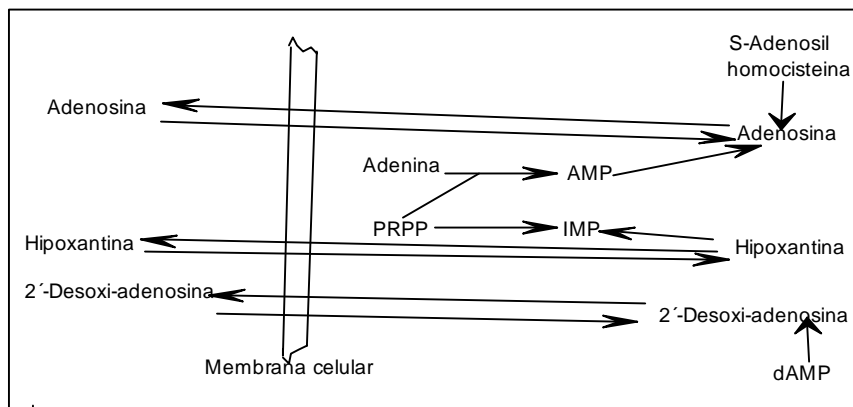


Fig 4.- Transporte y producción intracelular de adenosina y 2'-desoxiadenosina. PRPP = S-fosforribosilpirofosfato; IMP = inosinmonofosfato; AMP = adenosina monofosfato; dAMP = desoxiAMP; 1 = S-adenosilhomocisteína hidrolasa; 2 = adenina fosforribosiltransferasa; 3 = hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa; 4 = desoxiadenosina cinasa; 5 = 5'-nucleotidasa (tomado de Sorribas et al, 1988).

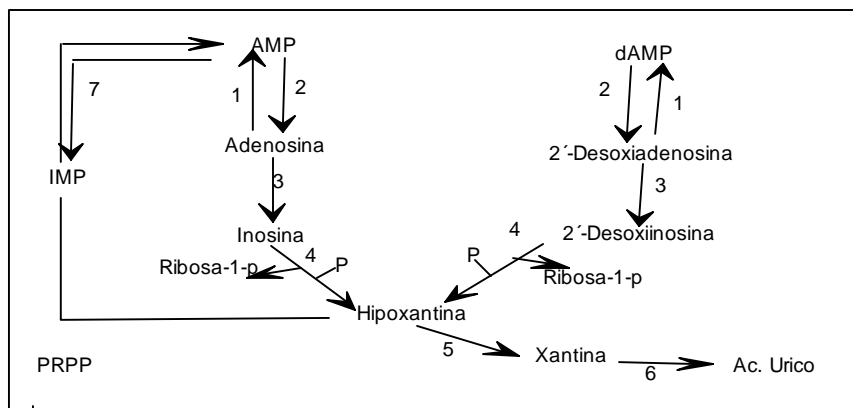
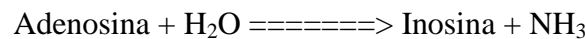


Fig 5.- Vías de utilización de la adenosina y 2'-desoxiadenosina. PRPP = 5-fosforribosilpirofosfato; IMP = inosinmonofosfato; AMP = adenosina monofosfato; dAMP = desoxiAMP; 1 = adenosina cinasa; 2 = 5'-nucleotidasa; 3 = adenosin desaminasa; 4 = nucleósido purínico fosforilasa; 5 = xantina oxidasa; 6 = hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa; 7 = AMP desaminasa (tomado de Sorribas et al, 1988).

III/ “CARACTERÍSTICAS DEL ENZIMA”

Breve introducción histórica.-

Los primeros en describir la ADA fueron Conway y Cooke en 1939, quienes vieron que existía una enzima que catalizaba la siguiente reacción:



que fué detectada en la mucosa intestinal del ratón y más tarde en la de múltiples especies animales.

La primera observación clínica fué de Straub y Stephaneck en 1957, quienes correlacionaron la actividad de ADA con varios procesos tumorales, entre ellos el adenoma de próstata, lo que corroboró un año más tarde Letnansky en pacientes con carcinoma bronquial. En 1962 Koehler y Benz evidenciaron un incremento de la actividad ADA en neoplasias hepáticas y pancreáticas, así como en el carcinoma de próstata, constatando valores normales o poco elevados en otras neoplasias.

Krawczynsky et al, en 1965, determinaron la actividad ADA en un grupo de pacientes con hepatitis virales, viendo que esta aumentaba notablemente en suero y llegando a dar un valor pronóstico a esta actividad, lo que es confirmado poco más tarde por Goldberg (1966) y Raczynska (1966).

Ya en los años 70 Giblett (1972) describe en dos enfermas afectas de inmunodeficiencia severa combinada la ausencia de ADA en sus eritrocitos. Este

hallazgo permitió el diagnóstico de esta enfermedad en Pediatría y la identificación de portadores heterocigotos.

Giusti en 1974 proporcionó un método de medida rápido, eficaz y de bajo coste basado en la reacción de Berthelot, en la que el amoníaco liberado por la ADA reacciona con hipoclorito sódico y fenol en medio alcalino para formar indofenol, que puede detectarse y cuantificarse por métodos colorimétricos.

Pero el verdadero interés por la enzima ha llegado en los años 80 al comprobarse su elevación en ciertos líquidos biológicos que presentan fundamentalmente una respuesta inmune de tipo celular, jugando entre ellos un papel estelar la determinación de ADA en líquido pleural de pacientes afectos de tuberculosis, aspecto desarrollado muy intensamente en nuestro país por autores como Ocaña et al (1983).

Propiedades fisicoquímicas.-

La ADA es una enzima citoplasmática. Tiene una Km similar para sus dos sustratos (adenosina y 2'-desoxiadenosina), que en tejidos humanos varía entre $4'5 \times 10^{-5}$ y $1'5 \times 10^{-4}$ M, respectivamente (Sorribas et al, 1987).

Isoenzimas de ADA (formas moleculares).-

Por cromatografía de exclusión molecular se pueden distinguir tres isoenzimas o formas moleculares solubles de ADA:

a/ El ADA₁, que es una proteína monomérica con un peso molecular de 36.000 daltons, cuyo gen responsable está en el cromosoma 20 y que también se llama “isoenzima pequeña”.

b/ El ADA_{1+CP}, con peso molecular de 298.000 daltons, está compuesta de dos moléculas de ADA₁ conectadas entre sí por una proteína combinante, estando el gen responsable en los cromosomas 2 y 6, y que se conoce también como “isoenzima grande”.

c/ La tercera forma, la ADA₂ o “isoenzima intermedia” tiene un peso molecular aproximado de 114.000 daltons y su gen codificador no se sabe en que cromosoma se localiza (Kelley et al, 1977; Sorribas et al, 1987; Ungerer et al, 1992).

Existe además una forma de ADA no soluble, con un peso molecular de 2×10^6 daltons y que está asociada predominantemente a orgánulos celulares; si se trata a esta última forma de la enzima con detergentes no iónicos se observa la aparición de una actividad ADA con el peso molecular de la forma pequeña.

Interconvertibilidad de las formas moleculares.-

Las formas moleculares solubles de ADA son interconvertibles. La isoenzima grande cuando se aísla de tejidos donde la forma pequeña predomina, espontáneamente se disocia a las formas intermedia y pequeña. La forma intermedia es capaz también de convertirse en las formas grande y pequeña. La isoenzima pequeña no es capaz de reconvertirse en otras formas moleculares (Kelley et al, 1987; Sorribas et al, 1987).

Las tres formas son interconvertibles entre sí por la acción de una proteína con un peso molecular de 200.000 daltons, que no tiene actividad ADA y que se llama proteína de conversión.

Propiedades de las diferentes isoenzimas de ADA.-

Todas las características cinéticas de la enzima son idénticas para las tres formas solubles, a excepción del pH óptimo, el cual es de 5'5 para la forma intermedia y de 7-7'4 para las formas grande y pequeña. Esta única característica diferencial entre las tres formas podría implicar una forma de modulación por parte de la proteína de conversión sobre la actividad de la ADA, dependiendo esta última por tanto, del grado de agregación de la enzima y del pH del medio en el que se encuentre.

En cuanto al comportamiento electroforético, tenemos que la heterogeneidad electroforética de la forma grande es similar a la observada en la forma pequeña, con excepción de algunas variantes adicionales. No se ha demostrado especificidad de órgano para las distintas formas electroforéticas (Van der Weyden et al, 1976).

Distribución en el organismo de las diferentes isoenzimas.-

La mayor parte de la actividad ADA se encuentra en los linfocitos y los monocitos, siendo en ellos unas diez veces superior a la de los otros tejidos. Sólo la

ADA₁ (pequeña) y la ADA_{1+CP} (grande) pueden detectarse en los tejidos, a excepción de los monocitos, que contienen un 18% de ADA₂ (intermedia). Esto indica que la ADA₂ es una enzima exclusiva de las líneas celulares monocito/macrófago (Gakis et al, 1989; Zuck et al, 1990).

El suero normal contiene ADA_{1+CP} y ADA₂, no teniendo ADA₁. Dado que el ADA₂ se demuestra sólo en los monocitos, se supone que el ADA₂ del suero procede de estas células. Aunque ambas, ADA_{1+CP} y ADA₂ contribuyen a la actividad ADA del suero, es la ADA₂ la predominante; la única excepción a esto ocurre en los pacientes afectados de leucemia linfocítica aguda, en los que la ADA_{1+CP} es relativamente más abundante que la ADA₂ (Morisaki et al, 1985; Ungerer et al, 1992).

El ADA₁ es la única isoenzima de ADA en el timo y los eritrocitos. Los órganos sólidos tales como el hígado, riñón e intestino presentan predominio de la ADA_{1+CP}. La ADA₂ se encuentra en baja proporción en hígado y bazo, siendo como ya hemos dicho la isoenzima que predomina en el suero (Ratech et al, 1988).

Actividad ADA y función linfocítica.-

El interés por profundizar en el estudio de la ADA se inició al demostrarse la asociación del déficit de esta con una inmunodeficiencia. Ello condujo a la

demostración de la existencia de diferencias significativas en la actividad ADA entre los linfocitos T y B, siendo mayor en los linfocitos T que en los B. Posteriores estudios mostraron que no existían diferencias significativas en la actividad de ADA entre distintos subtipos de linfocitos T (Huang et al, 1976; Nishida et al, 1980; Massaia et al, 1982).

Diversos estudios del metabolismo purínico en linfocitos en los que se estudiaba la incorporación de purinas marcadas, sugirieron que la producción de nucleótidos a través de la enzima HGRPT era esencial para la función linfocítica, mientras que la síntesis “de novo” de purinas parecía ser menos importante (Giusti, 1974). En estos trabajos se concluía que mientras la incorporación de adenosina en linfocitos T era mayor que en linfocitos B, cuando se estimulaba la proliferación de ambos con mitógenos, en estos últimos la incorporación era predominantemente de hipoxantina. Esto explicaría porqué una deficiencia de ADA afecta a la función de los linfocitos T fundamentalmente.

Métodos para la determinación de ADA.-

La actividad de ADA se puede medir mediante métodos espectrofotométricos basados en el diferente espectro de absorción de la adenosina y de la inosina, a 265 nanómetros, pero estos métodos son poco prácticos para su uso en química clínica. Ello ha hecho que se desarrollen métodos más sencillos, basados en la medición del amoníaco liberado en la reacción catalizada por el ADA. en este sentido los dos métodos más extendidos son los propuestos por Giusti y por Blake y Berman.

El método de Giusti data del año 1974 y se basa en una modificación de la reacción de Berthelot, en la que el amoniaco reacciona con hipoclorito sódico y fenol en

medio alcalino para formar el indofenol, un compuesto de color azul cuya densidad óptica se lee a 628 nm. Como catalizador de la reacción se utiliza el nitroprusiato de sodio. La reacción que cataliza la ADA se detiene tras un período de incubación por la adición de fenol-nitroprusiato.

El método de Blake y Berman es más reciente, año 1982, y se basa en la reacción del amoníaco con el α -cetoglutarato y NADPH para dar glutamato y NADP. Esta reacción es catalizada por la glutamato deshidrogenasa, midiéndose la variación de absorción a 340 nm, debida a la desaparición de NADPH.

Valores normales de ADA en los distintos fluidos del organismo.-

Los fluidos en los que la medición de ADA puede tener importancia clínica son los siguientes:

- Suero:.....17'05 \pm 3'75 Unidades/Litro.
- Líquido pleural..... < 40 Unidades/Litro.
- Líquido ascítico..... < 40 Unidades/Litro.
- Líquido cefalorraquídeo..... 0'00 - 1'62 Unidades/Litro.

Todos esos datos se refieren a condiciones óptimas de medida a 37°C de temperatura y corresponden a las cifras dadas por Giusti en 1974.

IV/ “SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE ES ÚTIL LA DETERMINACIÓN DE ADA”

Introducción.-

El interés clínico por la ADA nació al describirse la asociación existente entre su déficit y algunas formas de inmunodeficiencia. Parece evidente que las células más afectadas por un déficit de esta enzima son, por diversas circunstancias, los linfocitos T, que son mayormente dependientes de la actividad ADA en comparación con el resto de las células del organismo; por ello, no es de extrañar que en enfermedades que comporten una respuesta inmune fundamentalmente de tipo celular, se haya encontrado una elevada actividad de esta enzima (Blanco Vaca et al, 1988; Sorribas et al, 1988).

Enfermedades que cursan con déficit de ADA.-

Giblet et al describieron en 1972 el déficit de ADA en dos niñas afectas de inmunodeficiencia combinada severa; este fue el primer déficit enzimático que pudo relacionarse con una alteración inmunológica; desde su descubrimiento, se supuso que la causa del trastorno inmunológico dependía del acúmulo de uno o varios metabolitos,

especialmente la adenosina, aunque en estudios más recientes se ha prestado más atención a la 2'-desoxiadenosina, que es tóxico para los linfocitos a las concentraciones en que se encuentra en los pacientes con déficit de ADA (Hirschhorn et al, 1982).

Enfermedades que cursan con incrementos de ADA.-

El interés clínico por esta enzima se ha desplazado en los últimos años a unas circunstancias bien distintas a su papel en la inmunodeficiencia combinada: su elevación en ciertos líquidos biológicos en el curso de enfermedades que presentan fundamentalmente una respuesta inmune de tipo celular, tal circunstancia se ha intentado aprovechar a fin de obtener un rendimiento diagnóstico a la determinación de su actividad, lo que se ha conseguido en, por lo menos, un proceso: el derrame pleural de origen tuberculoso (Ocaña et al, 1983).

De la misma forma se ha trasladado este interés por otros procesos en los que existe una franca alteración de la respuesta inmune celular, tales como las conectivopatías, hepatopatías de diverso origen (víricas, autoinmunes, alcohólicas), enfermedades infecciosas (especialmente fiebre tifoidea, fiebre botonosa mediterránea, y muy recientemente el SIDA); ciertos tipos de anemias y procesos neoplásicos, en especial los procesos leucémicos. En la **tabla 1** se expone una relación detallada de las patologías en las que puede tener utilidad la determinación de ADA.

Tabla 1

Patologías en las que resulta útil la determinación de ADA

A/ Enfermedades que cursan con descenso de ADA:

- * Inmunodeficiencia congénita combinada severa.
- * Leucemia linfocítica crónica B

B/ Enfermedades que cursan con elevación de ADA:

- * Tuberculosis
- * Otras enfermedades infecciosas:
 - Fiebre tifoidea.
 - Fiebre botonosa mediterránea.
 - Brucelosis.
 - Toxoplasmosis.
 - Infección VIH.
 - Hepatitis virales.
 - Etc.
- * Neoplasias malignas.
- * Conectivopatías.
- * Hepatopatías crónicas.
- * Enfermedades hematológicas:
 - Trastornos de la eritropoyesis.
 - Leucemias y síndromes proliferativos crónicos.
- * Sarcoidosis.
- * Artropatías inflamatorias

V/ “ADA Y TUBERCULOSIS”

Introducción.-

En España la tuberculosis es, todavía, una de las tres causas principales de derrame pleural. El empleo cada vez más frecuente de técnicas cruentas, como la biopsia pleural con aguja, y la pleuroscopia, han mejorado el rendimiento diagnóstico de la bacteriología, sin embargo la obtención de muestras histológicas implica una conducta agresiva que no está exenta de complicaciones. Con la introducción en nuestro país por Ocaña et al (1983) de la determinación de ADA en líquido pleural se obtuvo un método rápido, barato e incruento para el diagnóstico de la tuberculosis pleural.

No es extraño que la actividad de la enzima ADA esté aumentada en el líquido de la pleuresia tuberculosa, pues actualmente se considera al derrame pleural tuberculoso como una manifestación de la hipersensibilidad retardada y son precisamente los linfocitos T los que se estimulan por el antígeno tuberculoso y predominan en el líquido pleural (Pettersen et al, 1978).

Subpoblaciones linfocitarias en los derrames pleurales y su relación con la actividad de ADA.-

En 1978 aparecen los primeros estudios sobre poblaciones linfocitarias (T y B) en los derrames pleurales (Moisan et al, Petterson et al, 1978), confirmándose que la celularidad del líquido pleural tuberculoso está constituida preferentemente por linfocitos T, en una proporción muy superior a la de la sangre periférica; además las células T presentan una respuesta proliferativa significativamente superior en el líquido pleural que en sangre periférica cuando son estimulados frente a la proteína tuberculosa (PPD). Todo ello ha permitido definir el concepto de “compartimentalización” o de fenómeno inmunológico local (Beck et al, 1985; Ocaña et al, 1988), que tiene lugar a nivel pleural en la tuberculosis, siendo, también, los linfocitos T los que se estimulan específicamente frente al antígeno tuberculoso como demostró Fujiwara en 1986.

Con respecto a las subpoblaciones linfocitarias T de los derrames pleurales, los trabajos de Ocaña et al (1988) demuestran un aumento del porcentaje de linfocitos T3 y T4, y un cociente T4/T8 elevado en el líquido pleural, en comparación con la sangre periférica.

El ADA interviene en la proliferación y diferenciación linfocitaria, siendo su actividad superior en los linfocitos T que en los B, y presentando variaciones inversamente proporcionales en relación a la diferenciación linfocitaria T, pudiendo ser considerada como marcador de inmunidad celular. En cuanto a la correlación entre el nivel de ADA y cada una de las subpoblaciones linfocitarias en líquido pleural tenemos que no existe correlación entre el número absoluto de linfocitos T y el nivel de ADA en las pleuritis tuberculosas, por ello Ocaña et al (1988) postulan que la elevación de ADA

en este estipo de serositis, se debe no al número de linfocitos T o de T4, en cifras absolutas, sino al grado de proliferación de los mismos, como respuesta de la inmunidad celular frente al antígeno tuberculoso.

Utilidad de la ADA en el diagnóstico del derrame pleural tuberculoso.-

El derrame pleural como forma de presentación de la enfermedad tuberculosa es una entidad frecuente en nuestro medio y asistimos a un aumento de su incidencia en los últimos años; su diagnóstico resulta, en ocasiones, arduo, puesto que requiere la demostración del bacilo de Koch o de las características lesiones histológicas. La confirmación bacteriológica no es constante y, por otra parte, suele ser tardía, además de ser un método cruento, requiere un procesamiento y un personal cualificado, no accesible en todos los hospitales (Martínez-Vazquez et al, 1984).

No es extraño, pues, que se hayan buscado insistentemente nuevas técnicas incruentas para detectar rápidamente la infección tuberculosa en los derrames pleurales, y dentro de ellos la determinación de ADA ocupa un lugar estelar. Como demostró Piras en 1978, la actividad de la ADA está muy elevada en la pleuresía tuberculosa, en comparación con los derrames pleurales neoplásicos y metaneumónicos.

Si se considera como valor discriminativo el de 43 U/L, la sensibilidad de la determinación de ADA es 1'00, la especificidad 0'92, el valor predictivo positivo 0'84, el valor predictivo negativo 1'00 y el valor predictivo total 0'94 (Martínez-Vazquez et al, 1984; Ocaña et al, 1988; Ungerer et al, 1992). Estos parámetros confieren, pues, a la determinación de ADA un extraordinario valor como prueba diagnóstica en las

serositis tuberculosas, y actividades de ADA inferiores a 43 U/L tenderían a descartar la tuberculosis como etiología del derrame pleural (Ocaña et al, 1983; Cardona et al, 1985; Blanco Vaca et al, 1989; Burgess et al, 1995; Gakis, 1995).

Existen enfermedades con derrame pleural en las que la ADA puede ser mayor a 43 U/L; las causas más frecuentes de estos falsos positivos en el diagnóstico diferencial de la pleuresía tuberculosa son el derrame pleural por artritis reumatoide, derrames linfomatosos y los debidos a bacterias piógenas, principalmente los empiemas con gran cantidad de leucocitos polimorfonucleares; con menos frecuencia puede darse en derrames neoplásicos; la mayoría de estos falsos positivos presentan una actividad ADA próxima al valor discriminante, de manera que si se considera 65 U/L como tal, la especificidad sería 0'97. Una excepción notable es el caso de los linfomas, que pueden presentar actividades muy altas, de forma que una actividad de ADA superior a 200 U/L es más sugestiva de linfoma que de tuberculosis (Segura et al, 1989; Parras et al, 1989; Blanco et al, 1989; Bothamley, 1995; Valdés et al, 1995).

En definitiva, la determinación de ADA en el diagnóstico rápido de la pleuritis tuberculosa es un método sencillo, rápido y de bajo coste (unas 50 pesetas cada determinación), realizable en cualquier laboratorio y exento de riesgo, lo que la hace especialmente útil en nuestro medio donde la tuberculosis resulta frecuente.

Utilidad de la ADA en el diagnóstico de la ascitis tuberculosa.-

Aunque existe la idea de que la peritonitis tuberculosa no es frecuente, en realidad todavía se dan casos en áreas endémicas, siendo su incidencia en España de aproximadamente el 4%. El diagnóstico de peritonitis tuberculosa es fácil de establecer en presencia de ascitis con exudado linfocitario e identificación en los cultivos de *M. tuberculosis*, pero esto sólo ocurre en el 10-40% de los casos; además la tinción de Ziehl-Neelsen no es demasiado útil para detectar a estas bacterias; por otro lado los cultivos sólo son positivos en el 8-69% de los casos, aunque puede alcanzar una positividad del 83% cuando se usa un litro de fluido para el diagnóstico. Otro problema es el tiempo que ha de tardar el cultivo en positivizarse, que es de 4-6 semanas. El examen histológico junto con los cultivos bacterianos del tejido biopsiado bajo visión directa laparoscópica alcanza una sensibilidad diagnóstica del 75-100%; este procedimiento, no obstante, puede no estar disponible en todas las instituciones médicas y sigue teniendo aún una baja mortalidad y morbilidad. Por todo ello, y dados los buenos resultados obtenidos en el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso se introdujo, a principios de los años 80, la determinación de ADA en líquido ascítico para la confirmación de ascitis de origen tuberculoso.

La ADA está marcadamente elevada en la ascitis tuberculosa, de modo que actividades inferiores a 40 U/L en líquido ascítico hacen improbable la etiología tuberculosa de la ascitis; en los tuberculosos la cifra habitual de actividad ADA gira en torno a 100 U/L, con límites muy variables pero siempre mayores a las 40 U/L. Es importante señalar que en otras causas frecuentes de ascitis tales como las hepatopatías no se dá tal elevación de la ADA.

La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de la determinación de ADA en líquido ascítico son análogos a los expresados al hablar de la prueba en líquido pleural (Martínez-Vazquez et al, 1986; Dwivedi et al, 1990; Bhargava et al, 1990; Gupta et al, 1992).

Utilidad de la ADA en el diagnóstico de la pericarditis tuberculosa.-

Todo lo dicho para los derrames pleurales y peritoneales de origen tuberculoso (Martínez-Vazquez et al, 1984; Vidal et al 1986; Martínez-Vázquez et al, 1986; Dwivedi et al, 1990; Miller, 1995) puede aplicarse a la pericarditis tuberculosa.

Utilidad de la ADA en el diagnóstico de la artritis tuberculosa.-

Los valores de ADA en líquido sinovial normal se hallan poco definidos; en pacientes con derrame articular de tipo artrósico no suelen superar las 30 U/L. Por el contrario, las artritis inflamatorias (artritis reumatoide, poliartritis seronegativas, artritis reactivas, enfermedad de Still) suelen mostrar actividades elevadas, pero que raramente superan las 70 U/L. Es en el derrame articular de origen tuberculoso donde la actividad de ADA se encuentra más elevada (en torno a 100 U/L), siendo su sensibilidad y especificidad semejantes a la referida en otros fluidos corporales (Martínez-Vázquez et al, 1989).

Utilidad de la ADA en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa.-

Aunque la actividad de ADA en la meningitis tuberculosa es menor que en el resto de las serositis de esta etiología, la prueba alcanza un elevadísimo valor diagnóstico con una sensibilidad de 1'00 y una especificidad de 0'995, lo cual permite una rápida actuación terapéutica mientras se verifica la confirmación microbiológica, o, en su defecto, aporta un gran margen de seguridad a la decisión del clínico (Alvarez et al, 1979; Titos et al, 1987; Mosé et al, 1988; Franco-Vicario et al, 1989; Gakis, 1995).

En 1989, Martinez et al comunicaron el valor de la determinación secuencial de la actividad de ADA en el LCR a lo largo de la evolución de las meningitis tuberculosas, sugiriendo que una elevación inusual de la enzima indica la aparición de complicaciones. Estos autores consideran como valor inicial distintivo la cifra de 9 U/L, alcanzando su máximo pico de actividad durante los 10 primeros días de tratamiento tuberculostático, con un lento descenso hasta la cuarta semana, pero siempre manteniendo niveles superiores a los iniciales.

No obstante es importante señalar que varios autores han indicado la existencia de falsos negativos en los valores iniciales de ADA en la meningitis tuberculosa del adulto, lo que obliga a no descartar este diagnóstico si la concentración inicial de ADA es baja en LCR (<9 U/L) y a proseguir con determinaciones seriadas de la enzima si la sospecha está bien establecida (Ribera et al, 1987; Mosé et al, 1988; Lopez-Cortés et al, 1995).

VI/ “ADA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE Y EN OTRAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS”

Utilidad de la determinación de ADA en líquido pleural en pacientes con artritis reumatoide y derrame pleural.-

Entre un 3 y un 5% de los pacientes con artritis reumatoidea presentan un derrame pleural secundario a su enfermedad de base. El diagnóstico del derrame pleural reumatoideo debe realizarse, indefectiblemente, por exclusión de otras entidades patológicas debido a que el rendimiento de la biopsia pleural es bajo y a que no existe ningún dato bioquímico patognomónico que confirme la etiología reumatoidea.

La determinación de ADA en el líquido pleural de los derrames por artritis reumatoide puede ser de capital importancia en el diagnóstico diferencial de estas pleuresías, ya que al igual que ocurre con la tuberculosis existe una fuerte elevación de la actividad ADA en el líquido pleural de estos enfermos, de tal manera que cifras inferiores a 45 U/L de ADA prácticamente descartan esta etiología como causa del derrame. El predominio y grado de estimulación de los linfocitos T helper/inductores como respuesta a un inmunidad mediada por células puede explicar el selectivo

aumento de actividad ADA en esta enfermedad (Pettersson et al, 1984; Ocaña et al, 1988; Nolla et al, 1989).

Es importante señalar que no es posible establecer diferencias en virtud de los valores pleurales de ADA en el diagnóstico diferencial reumatoideo y la pleuritis tuberculosa. Esta entidad deberá ser convenientemente excluida en todo paciente con artritis reumatoide que presente derrame pleural, máxime cuando en nuestro medio la asociación artritis reumatoide-tuberculosis no es excepcional (Hortas et al, 1988). Para distinguir ambos derrames recordemos que el de origen reumatoideo se caracteriza por su baja concentración de glucosa (<2.22 mmol/L) y por su alta concentración de lactato deshidrogenasa; además su pH y los niveles de complemento están bajos y los test para factor reumatoideo son positivos (Ocaña et al, 1988).

Utilidad de la determinación de ADA en líquido articular de pacientes afectados de artritis reumatoide.-

En los derrames articulares de pacientes afectados de artritis reumatoide existe elevación de la actividad ADA por las mismas causas que en el líquido pleural, o sea por el aumento en número y nivel de maduración de los linfocitos T presentes en los derrames. La actividad media de ADA en el líquido sinovial de estos enfermos es de 21.5 ± 8.4 U/L. Ello tiene su importancia en el diagnóstico diferencial con otros derrames articulares ya que ni en los traumáticos ni en los secundarios a artrosis sufren elevación las actividades de ADA; pero es importante destacar que en las artritis

reactivas la actividad de ADA también se eleva y no hay diferencias significativas con los valores encontrados en los derrames por artritis reumatoide (Yuksel et al, 1988).

Utilidad de la determinación de ADA en suero de pacientes afectos de artritis reumatoide.-

En 1988, Yuksel et al compararon la actividad de ADA en suero de pacientes con artritis reumatoide, artritis reactiva y artrosis, no encontrando diferencias significativas entre ellos ni con un grupo de controles sanos. Al comparar la actividad entre suero y líquido sinovial se encontró una asociación en el grupo de artritis reumatoide ($r = 0.82 \pm 0.18$), que no la tenían los otros dos grupos estudiados (Yuksel et al, 1988).

Además se ha demostrado que la actividad ADA en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con artritis reumatoide es más baja que en la de sujetos sanos (Appelboom et al, 1985). Las causas de este descenso no se conocen, pero la respuesta inmune local y el incremento de células inflamatorias a nivel de la articulación y membrana sinovial podrían hacer que se elevara menos la enzima en el territorio extratisular.

Utilidad de la determinación de ADA en otras artropatías inflamatorias.-

Además de en la artritis reumatoide se ha encontrado aumento de la actividad media de ADA en líquido sinovial de otras artropatías inflamatorias, así Petterson et al

(1988) obtuvieron actividades de ADA semejantes a las obtenidas en los derrames articulares por artritis reumatoide en los secundarios a poliartritis crónica seronegativa, artritis crónica juvenil, artritis reactivas, lupus , gota y artritis purulentas.

En estos derrames articulares inflamatorios la actividad media de ADA está más elevada en la articulación que en el suero, lo que indica una liberación local de ADA por las células a nivel articular; esta actividad de ADA en líquido articular se correlaciona con la actividad de la enfermedad y puede ser una medida adicional para conocer el grado de inflamación en las enfermedades articulares (Hers et al, 1983; Ocaña et al, 1983; Petterson et al, 1984).

Resumiendo, en los pacientes con enfermedad inflamatoria articular la actividad de ADA en líquido sinovial es más alta que en suero, lo que no ocurre en los pacientes con artrosis ni en las artritis postraumáticas (Petterson et al, 1988).

VII/ “ADA Y OTRAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS DISTINTAS A LA TUBERCULOSIS”

Utilidad de la determinación de ADA en la fiebre tifoidea.-

Los trabajos de Casanueva et al, en 1992, confirmaron que la actividad de ADA en suero es un buen test en el diagnóstico de la fiebre tifoidea; su sensibilidad y especificidad son altas y las actividades de ADA, usualmente, se elevan en la primera semana de la enfermedad, cuando es inferior a 80 U/L no se excluye la enfermedad, pero tales valores sólo se encuentran en un 10% de los pacientes, y todos ellos además se suelen encontrar en la 4ª semana de enfermedad.

Las actividades elevadas de ADA en el suero de pacientes con fiebre tifoidea parecen estar relacionadas con la respuesta de la inmunidad celular contra la *S. Typhi* mediada por células mononucleares periféricas, que están aparentemente deprimidas en la fase inicial de la enfermedad, mientras que en la 2ª semana, que es cuando la respuesta inmune de los linfocitos tiene lugar, es cuando se obtienen las actividades más altas de ADA (Baganha et al, 1990).

Utilidad de la determinación de ADA en la fiebre botonosa mediterránea.-

La fiebre botonosa mediterránea es un claro ejemplo de enfermedad en el que la inmunidad celular juega un importante papel en la interacción huésped/parásito; en los últimos años se ha asistido a un resurgimiento de esta enfermedad en Europa y en nuestro país, toda vez que se están describiendo casos con mala evolución o complicaciones (Segura et al, 1982; Deuriendt et al, 1985). En 1982 Piras et al llamaron la atención sobre el posible valor predictivo de la determinación de la actividad sérica de ADA en pacientes afectos de fiebre botonosa mediterránea.

La estimulación de los linfocitos T que ocurre durante el curso de la fiebre botonosa mediterránea justificaría el ascenso de la ADA que se observa en el suero de estos enfermos; la correlación con la gravedad de la infección denotaría una mayor o menor estimulación del sistema inmune. Soriano et al, en un estudio realizado en 1988, obtuvieron como actividad media de ADA en el suero de estos enfermos el valor de $26'13 \pm 8'44$ U/L en la fase aguda, siendo en la convalecencia de $7'38 \pm 2'52$; en los enfermos con complicaciones las cifras ascendían a $37'52 \pm 3'13$ U/L en la fase aguda y $10'32 \pm 2'15$ U/L en la convalecencia; todo ello hace que la determinación de ADA constituya un excelente marcador sérico de la actividad de la fiebre botonosa mediterránea. La evaluación periódica de la ADA, en el curso de esta infección, puede tener un valor predictivo en la eventual mala evolución de la misma o de la aparición de complicaciones (Soriano et al, 1989).

Utilidad de la determinación de ADA en la brucelosis.-

La brucelosis, clínicamente, puede presentarse como una enfermedad aguda febril, sin focalidad de órganos o, por el contrario, con predominio de los síntomas localizados; los mecanismos patogénicos primarios de estas dos formas clínicas están poco claros. La respuesta inmunológica fundamental de la brucelosis es de tipo celular, iniciada por la interacción del sistema monocito-macrófago con la *Brucella* y la posterior proliferación de linfocitos T. La respuesta de anticuerpos anti-*Brucella* es ampliada por los linfocitos T activados; y como ya sabemos durante las primeras fases de la diferenciación del linfocito T las concentraciones intracelulares de ADA aumentan en cien veces su valor inicial (Gakis et al, 1983; Viciano et al, 1991).

Fueron Gakis et al, en 1983, quienes por primera vez observaron un aumento de ADA sérica en la fase aguda de la brucelosis, en torno a 100 U/L, lo que enseguida fué atribuido a la respuesta inmunitaria celular ante la *Brucella*, en la que existe una rápida proliferación de linfocitos y monocitos-macrófagos; estos mismos autores vieron que las cifras de actividad ADA se normalizaban a los 20 días de iniciado el tratamiento.

En los estudios de Viciano et al (1991) llama la atención la menor actividad de ADA en los casos de brucelosis complicada con respecto a las formas agudas; ello llevaría a plantear la posibilidad de que la afección de órganos en la brucelosis se produciría en individuos con una respuesta inmunitaria disminuida ante *Brucella*, si se acepta la actividad ADA sérica como marcador de inmunidad celular (Simmonds et al, 1978); otra posible explicación sería que en la brucelosis complicada, la activación y proliferación de macrófagos y linfocitos T se produciría principalmente de forma local, como ocurre en la tuberculosis meníngea, donde las actividades de ADA sérica son

significativamente menores a las halladas en tuberculosis pulmonar sin meningitis (Coovadia et al, 1986). Según Viciano et al (1991) el tiempo de duración de la enfermedad hasta el diagnóstico puede ser el determinante de la actividad ADA; los pacientes tienen mayores actividades de ADA cuanto menor es el tiempo de enfermedad, sobre todo en los casos de menos de 14 días de evolución. Tras el tratamiento se produce un rápido descenso de ADA sérica, aunque algo superiores a los controles sanos hasta los 6 meses postratamiento, tanto en brucelosis aguda como complicada; este comportamiento sugiere (Galanti et al, 1981) la persistencia antigénica y, por tanto, de la respuesta inmunitaria celular. En la brucelosis complicada, al mes de tratamiento las actividades de ADA son ya similares a las de los 6 meses; esto no ocurre en la brucelosis aguda hasta los 3 meses; esta diferencia estaría a favor de una respuesta inmunitaria celular local, o incluso de una menor respuesta en la brucelosis complicada, y explicaría el más temprano descenso al compararla con la brucelosis aguda. No se ha observado que la persistencia de valores elevados de ADA sérica signifique que se ha de continuar el tratamiento; es posible también que la ADA sérica sea un buen marcador bioquímico temprano de recidiva, pero se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis (Viciano et al, 1991).

En las formas neurológicas de la brucelosis puede encontrarse también elevación de la ADA en el líquido cefalorraquídeo (cifras de más de 9 U/L) al igual que ocurre en las meningitis tuberculosas. Por lo tanto, dado que en las meningitis tuberculosas y brucelósicas, la clínica, las alteraciones de los parámetros del LCR y las cifras de ADA pueden ser semejantes no debe caerse en la trampa de aceptar como tuberculosa toda meningitis con títulos elevados de ADA en LCR (da Cunha, 1995; Lopez-Cortés et al, 1995; Bouza et al, 1995).

Utilidad de la determinación de ADA en la infección VIH.-

Se ha referido, por varios autores, incremento de la actividad ADA en pacientes con SIDA; la mayoría de ellos hacen hincapié en la posible confusión que se podría producir al determinar la ADA sérica en pacientes con SIDA y tuberculosis, ya que la enzima está aumentada en esta enfermedad, sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes con tuberculosis y sin ella. De hecho, la actividad sérica de ADA no sólo está elevada en la tuberculosis, sino que también lo está en otros procesos infecciosos y parasitarios con alteración de la inmunidad celular que se presentan frecuentemente en los pacientes VIH (+), como son la hepatitis B y la toxoplasmosis (Jaqueti et al, 1991; Martínez-Hernández et al, 1992).

Iñigo et al, en 1992, determinaron la actividad sérica de ADA en 85 pacientes adictos a drogas por vía parenteral, VIH (+), pertenecientes a los grupos II, III y IV de la clasificación del CDC, y a un grupo control formado por personas sanas de edad similar. Se consideró la presencia simultánea de hepatitis viral o tuberculosis en estos pacientes. Observaron diferencias significativas entre todos los subgrupos y el grupo control, y entre el grupo II sin hepatitis o tuberculosis y los subgrupos del estadio IV. Igualmente, no observaron diferencias significativas entre los pacientes del grupo IV, tuvieran o no hepatitis o tuberculosis, pero sí existían diferencias en la actividad sérica de ADA cuando estas enfermedades se presentaban en los grupos II y III; también pudieron observar que la actividad sérica de ADA se incrementa hasta valores similares, independientemente del estadio de la infección por VIH en el que se encuentran los

pacientes, y que la correlación con el recuento de linfocitos CD4 es positiva, mientras que resulta negativa en los que no tienen hepatitis o tuberculosis.

El incremento de la actividad sérica de ADA se ha relacionado tanto con la actividad linfocitaria consecuencia de una infección (Soriano et al, 1989; Viciano et al, 1991), como con la citólisis producida por la replicación viral (Iñigo et al, 1991). Martínez-Vazquez, en 1992, pone de manifiesto la importancia de las alteraciones funcionales de los linfocitos CD4, asociadas o no a una disminución de su número. Quizás en los estadios iniciales de la enfermedad, en los que no hay una disminución importante del recuento de linfocitos CD4, el incremento de ADA sérica sería una consecuencia de la activación linfocitaria, mientras que en estadios más avanzados el incremento podría deberse a varios factores coadyuvantes.

En cuanto a las formas enzimáticas de ADA, Mitchel et al, en 1988, observaron que la ADA₂ estaba significativamente elevada en el suero de pacientes con SIDA e individuos VIH (+) en comparación con los VIH (-) y los sujetos normales. No hubo diferencias en la ADA₁ de cualquier tipo.

En 1995, Casoli et al, estudiaron el valor pronóstico de la ADA eritrocitaria como posible indicador de progresión a SIDA y su comparación con otros marcadores celulares ya conocidos como son el número y porcentaje de células T CD4+, número de células T CD8+, cociente CD4+/CD8+, IgA y beta-2-microglobulina. Los niveles de ADA y el cociente CD4+/CD8+ mostraron una relación lineal con los estadios de la enfermedad, pero los mejores predictores de progresión hacia SIDA fueron la beta-2-microglobulina y el cociente CD4+/CD8+; no obstante quedó demostrado que la ADA eritrocitaria puede considerarse como un válido marcador del desarrollo de la infección desde estadios intermedios hasta estados finales de la enfermedad.

Por último decir que la determinación de la actividad ADA puede tener una gran utilidad en la evaluación de la respuesta al tratamiento con AZT en los pacientes infectados por VIH. Este tratamiento provoca una disminución en su actividad, que se relaciona de forma significativa con la mejoría de los parámetros inmunológicos. La determinación de la actividad de ADA podría, pues, ser un buen indicador complementario tanto del deterioro inmunológico, debido a la infección por VIH, como de la respuesta al tratamiento con AZT (Carrera et al, 1995).

Utilidad de la determinación de ADA en la toxoplasmosis.-

La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria causada por *Toxoplasma gondii*, en la actualidad frecuentemente asociada al SIDA y en la que, con objeto de actuar como protección frente al parásito se lleva a cabo una respuesta inmune de tipo celular (Anderson et al, 1975; Canessa et al, 1988).

En 1991, Jaqueti et al comprobaron que la actividad de ADA en suero de estos enfermos está elevada respecto a los grupos control, siendo del orden de 24×4 U/L.

La utilidad clínica de este dato consiste en lo siguiente: los anticuerpos IgM frente a *Toxoplasma gondii* pueden persistir aumentados en todo el curso clínico de la enfermedad, pero a veces el diagnóstico en la fase aguda es difícil por no estar estos presentes; la determinación sérica de ADA puede por tanto servir para el diagnóstico precoz y además ayuda a la monitorización del curso de la enfermedad (Daddona et al, 1984; Recurt-Carrere et al, 1987; Jaqueti et al, 1991).

Utilidad de la determinación de ADA en las neumonías.-

La actividad de ADA en suero en pacientes con neumonía se encuentra elevada con respecto a los sujetos sanos a excepción de las debidas a meningococo. Pero además sus valores son diferentes según cuál sea la etiología del cuadro neumónico; así Klockars et al, en 1991, registraron los siguientes valores medios de ADA en varios grupos de enfermos según el microorganismo causante:

-Controles.....	11'1 ± 3 U/L a 37°C.	
-H. influenza.....	20'0 ± 8'6	“
-Chlamydia spp.....	26'3 ± 4	“
-M. pneumoniae.....	27'4 ± 9'7	“
-Influenza virus.....	21'9 ± 9'7	“
-Adenovirus.....	28'5 ± 10'4	“
-Meningococo.....	3'5 ± 3'4	“

Vemos pues que las actividades más altas de ADA se dan en pacientes con neumonía causada por M. pneumoniae, Chlamydia spp y adenovirus; y por el contrario se encuentra fróncamente descendida en las neumonías causadas por el meningococo (Yasuhara et al, 1986; Nishikawa et al, 1988).

Respecto al meningococo, el mecanismo por el cuál los niveles de ADA sérica se encuentran extremadamente bajos se desconoce (Klockars et al, 1991). Los altos niveles detectados en la infección por micoplasma, clamidias y adenovirus podrían ser debidos a que en estas neumonías existe una respuesta inmune celular notable, especialmente a expensas de una proliferación de linfocitos T y macrófagos, sobre todo

de los primeros, siendo esta proliferación la que condiciona la elevación de ADA en suero (Biberfeld et al, 1974; Nishikawa et al, 1988). Por el contrario, en las neumonías bacterianas la mayor defensa del organismo corre a cargo de los macrófagos alveolares en un primer paso y más tarde por los polinucleares neutrófilos, teniendo aquí los linfocitos T un escaso papel, lo que se traduce en una menor elevación de ADA sérica.

En resumen, y desde un punto de vista práctico, las neumonías de distinta etiología son todas ellas muy similares y a menudo indistinguibles en sus síntomas, signos, parámetros de laboratorio y curso clínico. La medición de ADA en suero durante la hospitalización puede ser una ayuda importante para aclarar su etiología, especialmente si esta es meningocócica.

VIII/ “ADA Y HEPATOPATÍAS”

Hepatitis aguda viral.-

En los pacientes con hepatitis aguda viral la actividad de ADA fué de $70'85 \pm 2'6$ U/L según los estudios de Sanchez et al (1989), muy elevada respecto a los controles; en ningún caso las cifras fueron inferiores a 40 U/L, lo que supone una elevación del 100% sobre la media normal de los sujetos estudiados. El comportamiento de la ADA en la evolución de las hepatitis agudas víricas es muy semejante al de otras enzimas hepáticas como la AST y la ALT: suele descender a la tercera semana hasta la mitad de la cifra inicial y al més y medio se acerca a los valores normales; sus valores descienden con la mejoría clínica y biológica del proceso y aumentan en las recaídas; con respecto a la bilirrubina tenemos que la ADA asciende antes que esta, pero se mantiene elevada durante menos tiempo que la bilirrubina (Goldberg, 1965; Krawczynski et al, 1965; Fernández et al, 1995).

Cirrosis hepática portal.-

En los pacientes con cirrosis hepática Sánchez et al (1989) objetivaron unas medias de $74'5 \pm 9'72$ U/L de actividad ADA en suero, que superan casi en cuatro veces la cifra media de los controles y superior a los valores detectados en la hepatitis aguda, siendo el grupo de hepatopatías que muestra valores más elevados. Entre las

pruebas enzimáticas es la determinación de ADA la que se mostró más significativa y persistentemente elevada en la cirrosis hepática y la determinación de ADA es más fácil de interpretar que otras pruebas de laboratorio aplicadas al diagnóstico de este proceso (Raczymka et al, 1966; Goldberg et al, 1976; Ellis et al, 1978; Yoshida et al, 1991).

Neoplasias hepáticas.-

En el estudio de Sánchez la media de ADA fué de $50'0 \pm 13'1$ U/L de actividad ADA en suero. No obstante en otros trabajos (Raczymka et al, 1966) se señalan actividades de ADA dentro de la normalidad, probablemente en relación al momento de evolución de la enfermedad. Su valor es sensible pero no característico y por tanto sin aporte definido en el diagnóstico (Formeister et al, 1976).

Colelitiasis.-

Las colelitiasis muestran una cifra media de actividad enzimática de $29'0 \pm 4'2$ U/L, algo más elevada que los controles. El hecho de que estos enfermos tengan una actividad de ADA normal o ligeramente alta les diferencia de los otros grupos de hepatopatías. Sí, además, se estudian algunas de las enzimas selectivas de obstrucción biliar (fosfatasa alcalina, 5'-nucleotidasa) el diagnóstico diferencial frente a otros grupos es más fácil. Es expresivo que una vez que cede la obstrucción la ADA vuelve a la normalidad (Ellis et al, 1978; Sánchez et al, 1989).

Hepatitis alcohólica.-

En las hepatitis alcohólicas agudas la actividad de ADA está dentro de la normalidad (Sánchez et al, 1989); hecho que puede ser secundario a fenómenos de inducción enzimática.

Cirrosis biliar.-

En los casos de cirrosis biliar la actividad ADA está elevada, pero en menor proporción que en los casos de cirrosis portal; al comienzo de la enfermedad cursa con cifras en torno a 37 U/L, para ir ascendiendo durante la evolución de la enfermedad y mantenerse de forma definitiva en actividades superiores a 50 U/L. La ADA se asocia aquí con elevación de las otras enzimas séricas (AST, ALT, FA, GGT), una bilirrubina alta y la fracción gamma del proteinograma es del 8% que la diferencia bioquímicamente de las cirrosis alcohólicas cuyos valores enzimáticos suelen ser normales y la fracción gamma es elevada (Sánchez et al, 1989).

Isoenzimas de ADA en las distintas hepatopatías.-

En 1993, Kobayashi et al, demostraron que los patrones de isoenzima de la ADA difieren entre las distintas enfermedades hepáticas. En la hepatitis aguda aumenta la ADA₁, mientras que en la fibrosis hepática alcohólica aumentan por igual la ADA₁ y la ADA₂, así como en el hepatoma. En la hepatitis crónica activa y la cirrosis hepática el incremento de la ADA₂ es típico. Por todo ello estos autores sugieren que la determinación de las isoenzimas de ADA puede ser un buen indicador diagnóstico y pronóstico de estas enfermedades.

El ADA₁ constituye la mayoría del ADA intracelular; En el tejido hepático esta isoenzima es la predominante; Kobayashi sugiere que las células hepáticas pueden ser la fuente del incremento de ADA₁ en pacientes con hepatitis aguda y que el nivel de ADA₁ en estos pacientes puede reflejar la gravedad de la necrosis de las células hepáticas. En la hepatitis crónica activa, los linfocitos activados inmunológicamente en la sangre periférica y en el tejido hepático podrían ser la fuente del incremento de ADA₂ en suero (Baganha et al, 1990).

IX/ “ADA Y SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS”

Introducción.-

La importancia del metabolismo de las purinas en las deficiencias inmunes heredadas, concretamente a nivel de la enzima adenosín desaminasa, ha estimulado el interés de esta enzima en relación con la función inmune. Existe poca información, y no siempre coincidente, sobre la actividad de la ADA y la competencia inmune en síndromes linfoproliferativos que se acompañan, generalmente, de una afectación del sistema inmunológico cualitativamente similar, aunque menos severa que la existente en las enfermedades de inmunodeficiencia heredada (Meier et al, 1976).

Leucemia linfoide crónica.-

En adición a los métodos morfológicos e inmunológicos la caracterización de las enzimas de las células linfoides es útil en el estudio y clasificación de las enfermedades linfoproliferativas (Hoffbrand et al, 1982; Van der Weyden et al, 1983; Vives et al, 1988; Babusikova et al, 1990). En la leucemia linfoide crónica B la actividad de la ADA y de otras enzimas de células linfoides tales como la LDH y la purinucleósido

fosforilasa (PNP), cuando son expresadas como unidades/ 10^9 células, son significativamente menores que en los linfocitos B normales. Además dicho descenso de actividad enzimática en las formas típicas de leucemia linfocítica crónica B es más acusado que en las formas atípicas (Ramot et al, 1977; Dunn et al, 1982; Ho et al, 1986). La actividad de ADA es uniformemente baja en la práctica totalidad de enfermos con leucemia linfocítica crónica B en relación con sujetos sanos, de forma que sea cualquiera el método de análisis usado por los distintos autores, es constante en todos los grupos que la ADA en los enfermos de leucemia linfocítica crónica está disminuida con respecto a los controles entre un 30 y un 50% (Ramot et al, 1977; Corral Alonso et al, 1983).

Las determinaciones seriadas en estos enfermos, así como el análisis independiente en pacientes tratados y no tratados, no permiten sacar conclusiones en cuanto a que el tratamiento y/o linfocitosis tengan un efecto directo en la actividad del enzima (Zimmer et al, 1975; Tung et al, 1976).

Leucemia linfocítica aguda.-

Los estudios de la ADA en células leucémicas han mostrado una gran elevación de la misma en la leucemia linfocítica aguda, particularmente en la de células T, especialmente en la del adulto (Corral Alonso et al, 1983; Morisaki et al, 1985; Morisaki et al, 1988).

En cuanto a la causa de esta elevación de la ADA, Morisaki et al, en 1988, vieron que las células de esta leucemia tienen una normal diferenciación de las células T

en la expresión de la ADA; esto podría resultar de cambios en la transcripción, por ejemplo hipometilación de los genes o un cambio en el gen promotor de ADA.

En las leucemias linfoides agudas se ha descrito también elevación de la ADA eritrocitaria (Glader et al, 1988). En niños con leucemia linfoblástica aguda el incremento de la ADA eritrocitaria es proporcional al grado de anemia; no obstante la elevación de ADA eritrocitaria en esta población leucémica no está referida a la concentración de hemoglobina fetal (Smyth et al, 1978). Estos datos sugieren que la elevación de la actividad ADA eritrocitaria puede ser una manifestación inespecífica de un anormal funcionamiento de la célula madre eritroide, una alteración distinta de la vista con reactivación de la eritropoyesis fetal (Gahr et al, 1982).

Isoenzimas de ADA en las leucemias agudas.-

Existe un solapamiento en la actividad enzimática total de ADA en la leucemia linfoide aguda y la leucemia no linfoide aguda, que resulta de la expresión conjunta de los distintos isoenzimas de la ADA. La ADA₂ se detecta exclusivamente en células no linfoides, mientras que por el contrario la ADA₁ se encuentra tanto en células linfoides como no linfoides; esta suposición es además apoyada por el hallazgo de ADA₂ en cultivos de líneas celulares leucémicas de mieloblastos e histiocitos, pero no en líneas celulares de promielocitos, eritrocitos o linfoblastos (Meier et al, 1976; Yasmineh et al, 1977; Hirschhorn et al, 1980; Ratech et al, 1988).

Macroglobulinemia de Waldestrom.-

La actividad de la ADA en este síndrome proliferativo es más alta que en la población normal, si bien las cifras no se comportan uniformemente, pudiendo tener valores normales o incluso por debajo de lo normal, lo que hace que se pueda confundir con las leucemias linfoides crónicas (Corral Alonso et al, 1983).

Tricoleucosis.-

Los tricoleucocitos se comportan desde el punto de vista de la ADA como los linfocitos B de la leucemia linfocítica crónica, por lo que cabe esperar valores inferiores a la normalidad en la determinación de la enzima (Meier et al, 1976; Corral Alonso et al, 1983).

Linfoma de Hodgkin.-

Es típico en esta enfermedad la existencia de una disminución de la actividad de ADA en los linfocitos de estos pacientes mientras que en los eritrocitos y en el plasma dicha actividad es normal. La menor actividad de ADA en los linfocitos puede deberse a la alteración de la inmunidad celular presente en la enfermedad de Hodgkin (Müller et al, 1982).

X/ “INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA SEVERA COMBINADA CON DÉFICIT DE ADA”

Introducción.-

La asociación entre un déficit inmunitario y una enzimopatía concreta fue descrita por Giblett et al en 1972, en dos enfermas afectas de inmunodeficiencia severa combinada en las que se demostró ausencia de ADA eritrocitaria. Este hallazgo ha permitido el diagnóstico del déficit de ADA en Pediatría y la identificación de portadores heterocigotos. Al mismo tiempo se han desarrollado técnicas para la determinación de ADA en fibroblastos del líquido amniótico, haciendo posible el diagnóstico prenatal (Hirschhorn, 1975). En base a que la ADA interviene en el metabolismo de la degradación de las purinas, que conduce a la formación de ácido úrico, se podría efectuar la sospecha diagnóstica del déficit de ADA mediante la valoración del ácido úrico en el recién nacido (Español et al, 1981; Allepuz et al, 1982; Matamoros, 1986).

Aspectos genéticos.-

En cuanto al aspecto hereditario, entre los casos de inmunodeficiencia severa combinada se han objetivado dos formas de posible transmisión ligada al cromosoma X

y autosómica recesiva (Allepuz et al, 1982), con predominio de esta segunda, observándose en este tipo de pacientes que alrededor de un 60% son ADA deficitarios, o sea que una considerable proporción de pacientes con inmunodeficiencia severa combinada transmitida de forma autosómica recesiva presentan déficit de ADA, hecho que no se objetiva en las formas ligadas a X. Se conoce además que en el mapa genético el locus de ADA se halla en el cromosoma 20, codificando la transcripción de una ADA proteína de bajo peso molecular, que en ciertos tejidos orgánicos se puede combinar con otra proteína glicosilada inactiva enzimáticamente, dando lugar a las formas ADA de mayor peso molecular. Ambas formas, las de alto y bajo peso molecular, son deficitarias en todos los casos de déficit de ADA (Hirschhorn et al, 1978; Aronov et al, 1995).

Clínica.-

Dejando aparte los excepcionales casos de deficiencia de ADA sin anomalía inmunológica, sus manifestaciones clínicas más comunes se integran en el cuadro de la inmunodeficiencia combinada severa clásica, aunque frecuentemente con algunos signos diferenciadores (Perignon et al, 1980; Romo et al, 1985).

Al nacer, estos niños suelen ser normales a causa de la eliminación a través de la placenta de los catabolitos que son incapaces de metabolizar. Las infecciones recurrentes suelen comenzar en las primeras semanas de vida, generalmente con una importante severidad clínica, y afectando al aparato respiratorio, digestivo y piel; entre los microorganismos responsables, junto a los patógenos habituales, pueden encontrarse

diversos gérmenes oportunistas. Además, suelen tener trastornos gastrointestinales graves (independientes de sus infecciones enterales), y como consecuencia de todo ello su crecimiento suele estar seriamente afectado (Romo et al, 1985).

En la mitad de los casos se aprecian anomalías óseas a nivel torácico, en forma de engrosamiento de las uniones condrocostales, con ensanchamiento y acortamiento de la extremidad anterior de las costillas, que adopta un aspecto cupuliforme (Meuwissen et al, 1975; Lallemand et al, 1979). Además, suelen observarse alteraciones vertebrales, pelvianas y de las metáfisis de los huesos largos, aparentemente superponibles a las descritas en otros procesos crónicos sin inmunodeficiencia; sin embargo, se considera que estas anomalías óseas se deben a la enzimopatía, pues también se encuentran en sujetos deficientes de ADA sin inmunodeficiencia (Lallemand et al, 1979). En todo caso su observación puede servir para sospechar esta entidad.

Un número muy reducido de niños con deficiencia de ADA ha presentado alteraciones neurológicas o renales aunque se ignora si se deben a la deficiencia enzimática o si son meras asociaciones. No suelen observarse anomalías hematológicas específicas, aunque en algunos se ha descrito una eosinofilia, y alteraciones en la agregación plaquetaria. Algunos de estos pacientes desarrollan una proliferación de células plasmáticas y niveles muy elevados de una clase de inmunoglobulina (Webster et al, 1982).

Una minoría de pacientes tienen un curso clínico más lento y durante meses presentan concentraciones casi normales de inmunoglobulinas, aunque con respuesta de anticuerpos defectuosa. Algunos de ellos podrían haber sido descritos como síndrome de Nezelof; conforme crecen, la sintomatología general se aproxima a la descrita anteriormente, se desconoce si tales casos se deben a una depleción progresiva de

clones de células B o si es el defecto primario de los linfocitos T el que origina la disfunción humoral (Webster et al, 1982; Romo et al, 1985).

Patogenia.-

La pérdida progresiva de la función inmunitaria y la observación necrópsica de una marcada involución tímica han servido de base para la hipótesis de que la acumulación de un metabolito sería el origen del trastorno inmunológico.

Los estudios iniciales consideraban como más probable la posibilidad de que fuera la adenosina el metabolito acumulado, dada su elevada concentración plasmática en estos pacientes. Su posible toxicidad podría ser mediada por mecanismos diversos:

1- Carencia de pirimidinas, motivada por la inhibición de su síntesis “de novo” por los adenosín-nucleótidos. Aunque mantenida como posibilidad por algunos autores, no se le concede un papel importante (Green et al, 1973; Allison et al, 1975).

2- Inhibición de la glucólisis, por bloqueo de la fosfofructocinasa. No obstante, tal inhibición, a nivel de los hematíes, sería responsable de una anemia hemolítica, que no se observa en estos niños.

3- Alteración intracelular de AMPc (Wolberg et al, 1975), a través de un incremento de ATP o por estimulación directa de la adenilciclase. La primera posibilidad parece descartada porque se ha observado una disminución de la concentración de ATP en los niños deficientes de ADA. En favor de la segunda, se ha observado que la adición de adenosina y un inhibidor de ADA a cultivos de linfocitos produce un aumento de la concentración de AMPc en los mismos, el empleo de

prostaglandina E₁, estimuladora de la adenilciclase, aumenta la toxicidad in vitro de la adenosina y la adición de este nucleósido inhibe la activación linfocitaria inducida por ionóforo de calcio, que actúa aumentando los niveles de AMPc (Webster et al, 1982). Sin embargo, no todo son argumentos en favor de esta hipótesis pues la proliferación de células incapaces de sintetizar AMPc, y a su vez insensibles a los agentes que incrementan los niveles del mismo, se ve también afectada en presencia de adenosina y un inhibidor de ADA (Romo et al, 1985).

4- Acumulación de S-adenosil-homocisteína (Kredich et al, 1977). La adenosina, con la homocisteína, por la acción de la S-adenosil-homocisteína-hidrolasa, dan lugar a la S-adenosil-homocisteína. En la deficiencia de ADA, el aumento de adenosina origina un desequilibrio de esta reacción con incremento de S-adenosil-homocisteína que inhibirá la metilación de ADN, el procesamiento del ARN mensajero y la maduración del ARN ribosómico (**figura 6**).

Aunque estas disfunciones metabólicas podrían mediar la linfotoxicidad de la adenosina, su importancia queda en entredicho por la observación de que no se acumula en los linfocitos de estos sujetos, posiblemente porque la mayor parte es refosforilada con adenosin-quinasa, y los nucleótidos adenínicos disponen de una vía catabólica alternativa. Por ello, un segundo sustrato de la ADA, la 2-desoxiadenosina, ha adquirido un creciente interés. Ha podido demostrarse que resulta marcadamente tóxica para las células linfoides a concentraciones próximas a las que se observan en los niños deficientes en ADA. Esta toxicidad está directamente relacionada con la acumulación intracelular de desoxi-adenosín-trifosfato (dATP), sintetizado a partir de la 2-desoxiadenosina por acción de la 2-desoxiadenosina-quinasa (Hirschhorn et al, 1982) (**figura 7**). El dATP inhibe la ribonucleótido-reductasa impidiendo la síntesis de los otros tres desoxiribonucleótidos (**figura 8**).

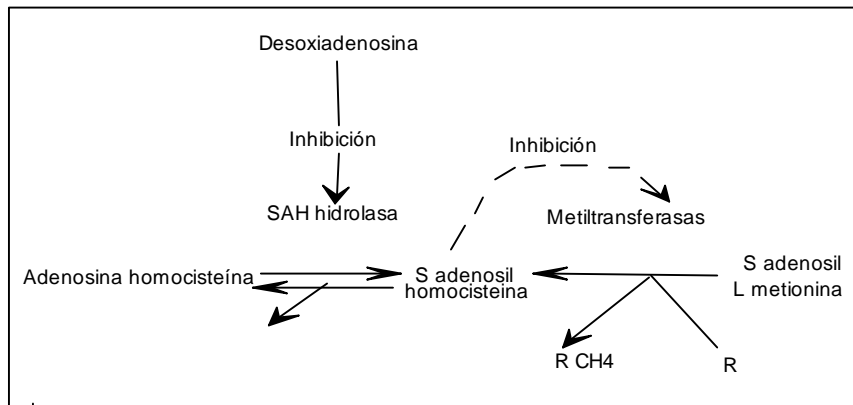


Fig 6.- Patogenia de la inmunodeficiencia por déficit de ADA: inhibición de las reacciones de metilación (tomado de Romo et al, 1985).

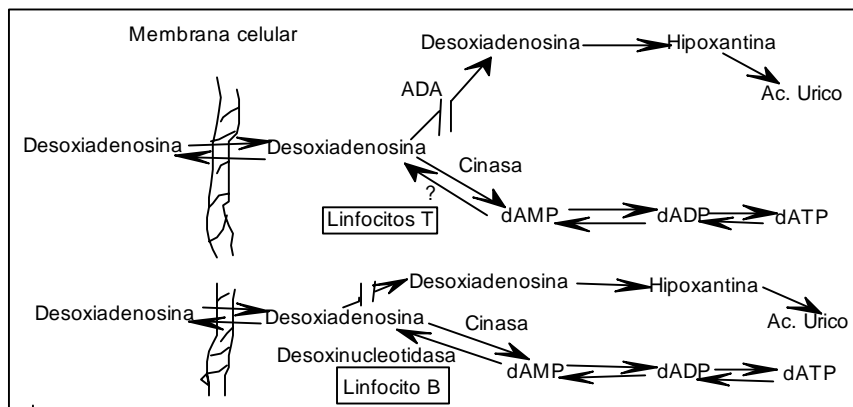


Fig 7.- Patogenia de la inmunodeficiencia por déficit de ADA: acumulación de desoxi-adenosín-trifosfato (tomado de Romo et al, 1985).

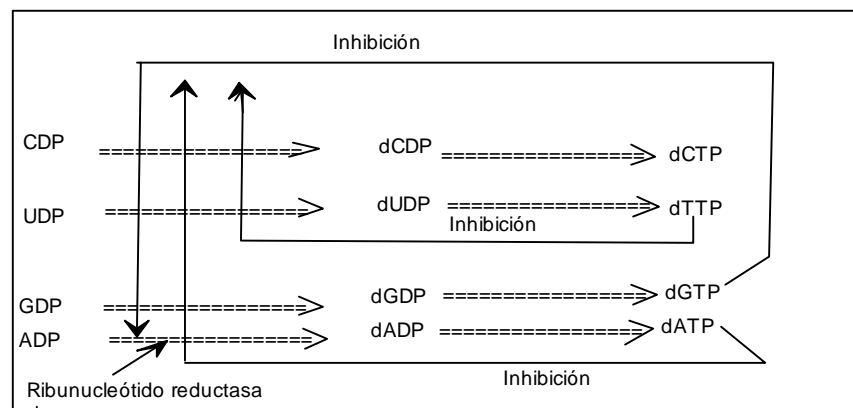


Fig 8.- Mecanismo de toxicidad de los desoxinucleótidos (tomado de Romo et al, 1985).

Esta teoría tiene la ventaja de que explica la afección selectiva de los linfocitos, pues la actividad desoxiadenosinquinásica se localiza principalmente en las células linfoides (Thuillier et al, 1981); estas células fosforilan la desoxiadenosina procedente del plasma, que difunde libremente a través de su membrana, y atrapan en su interior los desoxinucleótidos derivados de tal fosforilación, que no son difusibles.

La afección preferente de los linfocitos T se debería a una menor actividad fosfatásica en ellos que inicialmente se creyó relacionada con su menor concentración de ecto-5'-nucleotidasa, pero resulta problemático proponer para esta ectoenzima un efecto intracelular, por lo que se cree que se debe a una desoxinucleotidasa intracelular, presente en las células B y en las T, que degradaría los desoxirribonucleótidos, impidiendo su acumulación tóxica en aquéllas (Carson et al, 1981). La afectación de las células B procedería de la disfunción de las células T, o de un defecto tóxico directo de la 2-desoxiadenosina, no mediado por el dATP.

Algunos autores (Thuillier et al, 1981; Webster et al, 1982) suponen que otros mecanismos posiblemente asociados a la mencionada inhibición de la ribonucleótido-reductasa, pueden mediar la toxicidad de la 2-desoxiadenosina, que podría ejercer un efecto inhibitor sobre la S-adenosil-homocisteína-hidrolasa, con la consiguiente acumulación de S-adenosil-homocisteína. La adición in vitro de homocisteína y, por separado, adenosina y 2-desoxiadenosina, carece de toxicidad por lo que se supone que sería precisa la presencia de ambos nucleósidos para dar lugar a una acumulación de la S-adenosil-homocisteína (**figura 6**) (Romo et al, 1985; Benveniste et al, 1995; Hirshchhorn, 1995).

Diagnóstico.-

El déficit de ADA puede diagnosticarse mediante el análisis de su actividad en diferentes células. Las más empleadas son los eritrocitos, los fibroblastos cutáneos y las células del líquido amniótico, que se emplean para el diagnóstico prenatal del proceso (Hirschhorn et al, 1975). Su determinación en linfocitos de sangre periférica es difícil pues estos pacientes suelen ser severamente linfopénicos. La cuantificación en orina de adenosina, 2-desoxiadenosina u otros derivados (como la 2'-O-metil-adenosina) puede emplearse igualmente con fines diagnósticos (Simmonds et al, 1978; Hirschhorn et al, 1982). La anomalía intracelular más destacada es una concentración elevada de desoxi-ATP en eritrocitos, linfocitos y médula ósea.

Tratamiento.-

Su evolución espontánea es indefectiblemente fatal. Desde un punto de vista terapéutico, deben distinguirse un tratamiento sintomático, común al de cualquier otra inmunodeficiencia combinada severa, y otro destinado a corregir la etiología de la enfermedad.

Por lo que se refiere al tratamiento de la deficiencia enzimática propiamente dicha, Polmar et al, en 1976, propusieron una terapéutica de sustitución mediante transfusiones de eritrocitos, que contienen ADA. La restauración de la función

inmunológica obtenida en los primeros ensayos terapéuticos sólo se ha visto confirmada posteriormente en la mitad de los enfermos, dependiendo la eficacia terapéutica de la profundidad de la deficiencia enzimática y de la gravedad de la atricción inmunológica (Schmalstieg et al, 1978; Webster et al, 1982).

Se ha intentado superar el escalón catalítico bloqueado empleando uridina (con la idea de que existe un obstáculo en la síntesis “de novo” de las pirimidinas), o desoxicitidina (para superar la inhibición de la ribonucleótido-reductasa); sin embargo, no han conseguido una restauración de la respuesta inmunológica (Romo et al, 1985; Weinberg et al, 1993).

El trasplante de tejidos fetales (timo o hígado), administrados por separado o conjuntamente resulta actualmente excepcional, pues no permite más que una reconstitución incompleta, sólo en un 10-20% de los casos, y después de un largo confinamiento (de uno a dos años) en un recinto estéril. Por ello el tratamiento de elección es el trasplante de médula ósea (Meuwissen et al, 1975; Cowan, 1988).

La posibilidad de disponer de un donante histocompatible (situación no excepcional, afortunadamente, en esta afección autosómica recesiva en la que se halla un elevado índice de consanguinidad) resulta en cierto modo condicionante del éxito, pero en la actualidad se ensayan trasplantes a partir de donantes haploideénticos que han proporcionado unos resultados esperanzadores en otras inmunodeficiencias (Griscelli, 1984), y permiten una reconstitución inmunológica más rápida que los tejidos fetales anteriormente propuestos para estos casos.

Los últimos avances en el tratamiento de esta enfermedad giran en torno a técnicas genéticas, pero existen aún pocos datos al respecto (Ariga et al, 1995); uno de ellos consiste en la transferencia, mediada a través de retrovirus, del gen de la ADA a células T de niños afectados de la enfermedad, con resultados que parecen esperanzadores

(Bordignon et al, 1995; Blaese et al, 1995; Blaese, 1995). Pero sobre todo, la esperanza más interesante está en el uso de la llamada PEG-ADA (polietileno-glicol-modificada ADA), que es una forma de ADA de origen bovino tratada mediante técnicas genéticas, cuya función es similar a la ADA humana y cuyo grado funcional es suficiente para proteger, al menos, frente a las infecciones oportunistas, lo que la hace ser una alternativa importante a tener en cuenta en pacientes en los que no puede encontrarse un donante de médula ósea HLA-idéntico para la realización de un trasplante; como principal inconveniente destaca su elevado coste económico (Hershfield, 1995).

XI/ “ADA Y ALTERACIONES DE LA ERITROPOYESIS”

Anemia de Blackfan-Diamond.-

Esta enfermedad pediátrica se caracteriza por ser una anemia constitucional en la que hay ausencia absoluta o hipoplasia muy marcada de la eritropoyesis, siendo normales la granulopoyesis y la trombopoyesis (Delgado Martín et al, 1989).

Glader et al, en 1983, describen una anomalía bioquímica en la vía metabólica de las purinas en los hematíes de este síndrome, observando un aumento en la actividad de la ADA eritrocitaria. Estos autores vieron que la actividad ADA en los pacientes de Blackfan-Diamond era sustancialmente mayor que la observada en pacientes control, con anemia hemolítica, aplasia adquirida y anemia de Fanconi. Estas observaciones indican que la actividad ADA eritrocitaria puede ser un marcador único para identificar la anemia hipoplásica congénita; esto es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial con las eritroblastopenias agudas en el curso de anemias hemolíticas congénitas, hemoglobinuria paroxística, infecciones víricas, insuficiencia renal, acción de medicamentos y malnutrición; con las eritroblastopenias crónicas o recidivantes, idiopáticas o asociadas (timoma, linfomas y otras neoplasias), y muy especialmente con la eritroblastopenia transitoria del niño en el curso de infecciones virales (Glader et al,

1988). Este diagnóstico es fundamental para el pronóstico, puesto que el de la eritroblastopenia transitoria es mejor que el del síndrome de Blackfan-Diamond.

Glader opina que esta anomalía no refleja el estrés eritropoyético o la eritropoyesis fetal. tampoco está relacionada directamente con la terapia de esteroides, aunque esta alteración se observa antes y no después del tratamiento. Por otra parte, aunque no se conoce con seguridad, no se han detectado cambios a lo largo del curso de la enfermedad. Todo esto plantea una serie de cuestiones: ¿se puede relacionar esta alteración enzimática con la causa del síndrome?; si se acepta que la anemia hipoplásica congénita es debida a un defecto de las células progenitoras se podría relacionar dicho efecto con la alteración enzimática descrita, pero no existen bases suficientes para afirmarlo. Una explicación más posible sería que el aumento de la actividad de la ADA sea secundario a otra primaria degeneración del metabolismo del ácido nucléico. Esta posibilidad es apoyada por el hecho de que en el síndrome de Blackfan-Diamond también hay un aumento de las enzimas del metabolismo de la pirimidina, habiendo, además, un aumento de la pirimidina-nucleósido-desaminasa. Sobre la base de estas observaciones puede decirse que existe una relación entre eritropoyesis y metabolismo de la purina y pirimidina que nos puede ayudar a entender mejor la patogenia de las anemias hipoplásicas (Delgado Martín et al, 1989).

Otro planteamiento se refiere a si el incremento de la actividad de la ADA del síndrome de Blackman-Diamond altera la función de los hematíes. En 1977 Valentine et al describieron un trastorno hemolítico crónico debido a un aumento de la actividad de la ADA, estos enfermos tienen también reducidos los niveles de ATP en sus eritrocitos, probablemente porque el aumento de la actividad de la ADA depleccione la adenosina intracelular necesaria para la síntesis de novo del ATP (Hopkinson et al,

1969). El aumento de la actividad del enzima descrito por Glader es de mucha menor magnitud que la publicada por Valentine.

También podría relacionarse esta alteración enzimática con una repercusión en el metabolismo de los hematíes y su supervivencia. Normalmente, se cree que la causa principal de este síndrome es la hipoproliferación, aunque no ha habido estudios detallados sobre si en este síndrome hay un componente hemolítico que intervenga. Sin embargo, la disminución de la supervivencia de los hematíes ha sido descrita en algunos pacientes (Glader et al, 1983).

En lo que respecta a la naturaleza genética del síndrome de Blackfan-Diamond, también se podría especular relacionándolo con el incremento de la actividad de la ADA según Glader et al (1983). La producción de ADA está regulada por el cromosoma 20, si bien algunos autores como Whitehouse no opinan lo mismo; no obstante, Glader lo acepta y admitiendo la posibilidad de una mutación genética deja abiertas dos interesantes interrogantes: ¿es posible que la anomalía responsable del fallo de la eritropoyesis en el síndrome de Blackfan-Diamond esté localizada en el cromosoma 20? y ¿es posible que otras proteínas reguladas por el cromosoma 20 estén también alteradas?, si este es el caso el aumento de la actividad de la ADA puede reflejar el polimorfismo genético de este síndrome.

Igualmente sería razonable preguntarse si el aumento de la ADA en el síndrome de Blackfan-Diamond puede relacionarse con una disfunción inmune, en vista del importante papel del metabolismo de las purinas en la función inmune normal. La primera observación sobre el metabolismo de las purinas y las alteraciones inmunes fue dado por Giblett et al en 1972, los cuales encontraron que algunos niños con una inmunodeficiencia severa combinada tenían una elevación de la ADA de eritrocitos y linfocitos; esto llega a ser más curioso a la luz de las publicaciones de Finley et al, que

observaron que los niños con anemia hipoplásica congénita pueden tener una disfunción de los linfocitos con descenso del cociente entre linfocitos T helper y supresores y disminución de la linfoproliferación en respuesta a lecitinas. Glader concluye que no se ha estudiado con profundidad la función inmune de los pacientes con síndrome de Blackfan-Diamond.

Anemia hemolítica hereditaria.-

En 1970 Paglia et al describieron una anemia hemolítica crónica no esferocítica con disminución del pool de nucleótidos de adenina. Este trastorno fué interpretado como un rasgo autosómico dominante que afectaba a 12 de 23 miembros de una familia de riesgo. Posteriores investigaciones demostraron una elevación de 45 a 70 veces más en la ADA eritrocitaria de estos enfermos en comparación con los valores normales. La depleción resultante de ATP depriva a los eritrocitos de su mayor fuente de energía y ello conduce a la pérdida de la integridad de su membrana y a su prematura destrucción (Paglia et al, 1976; Miwa et al, 1978). Los miembros de la familia afectados tienen una anemia hemolítica crónica con aumento de los reticulocitos, esplenomegalia, hiperbilirrubinemia y acortamiento de la supervivencia del hematí. El defecto parece ser específico de tejido, pues la ADA es normal en los leucocitos de sangre periférica y los fibroblastos de la piel.

La caracterización de la ADA reveló propiedades cinéticas y fisicoquímicas normales, lo que sugiere que el incremento de la actividad ADA es debido a un acúmulo de proteína estructuralmente normal (Perignon et al, 1982; Chottiner et al 1987).

Chottiner et al, en 1989, documentaron a través de Western-blot que los eritrocitos afectados de esta enfermedad contenían un aumento de 70 veces más ADA proteína que los hematíes normales; el Southern-blot reveló que no había inserciones génicas, deleciones o rearrreglos y rechazaron la amplificación génica como mecanismo capaz de explicar este trastorno, sugiriendo que la sobreproducción de ADA eritrocitaria ocurre a nivel de la transcripción (Bonthon et al, 1985; Akesson et al, 1987; Chottiner et al, 1987; 1989).

Anemia sideroblástica adquirida primaria.-

En 1988, Kanno et al describieron el caso de un paciente varón de 85 años con anemia sideroblástica adquirida primaria y elevación de la ADA eritrocitaria (17 veces más alta que en los eritrocitos normales); la concentración del total de nucleótidos de adenina en los eritrocitos no estaba disminuida, al contrario de lo que ocurre en la anemia hemolítica hereditaria (Fujii et al, 1980), debido a que la ADA no estaba marcadamente elevada en la extensión de esos casos.

Kanno et al demostraron que la ADA proteína aumenta proporcionalmente con la actividad enzimática elevada de los eritrocitos a través de Western-blot. El peso molecular de la enzima del paciente fué idéntico al de los controles, así como su movilidad electroforética, correspondiendo a la forma enzimática ADA₁. De estos resultados se ha especulado que la elevación de proteína ADA podría deberse a la acumulación de proteína normal en los eritrocitos de los pacientes (Novelli et al, 1986).

El Southern-blot reveló que no hay amplificación génica o grandes cambios estructurales tales como delección o inserción del gen ADA, y no se encontró incremento del ARNm de la ADA en los reticulocitos del paciente. Chottiner et al, en 1987, analizaron la base molecular de la sobreproducción de ADA asociada con anemia hemolítica congénita y concluyeron que resulta de la incrementada traslación de ARNm de ADA aberrante. Kanno et al obtuvieron resultados similares excepto para la traslación in vitro de ARNm de ADA y especulan que un defecto similar ocurre en las células precursoras eritroides de los pacientes con anemia sideroblástica adquirida primaria o que la transcripción del gen ADA se activa en un estadio precoz de la diferenciación eritroide (Kanno et al, 1988).

XII/ “ADA Y OTRAS PATOLOGÍAS”

ADA y sarcoidosis.-

Fué Taylor, en 1984, el primero en describir un aumento de la actividad de ADA sérica en pacientes con sarcoidosis. Es conocido que en esta enfermedad se eleva la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la cuál es un marcador bioquímico que refleja la actividad de las células epitelioides macrofágicas en la sarcoidosis. Klockars et al (1985) apuntan la conveniencia de medir ambas enzimas, ADA y ECA, en estos enfermos, pues con ello no sólo podemos estudiar la actividad de las células epitelioides (ECA) sino que además podemos apreciar la actividad linfocitaria (ADA).

Existe una correlación entre ECA, ADA, lisozima y beta-2-microglobulina en la sarcoidosis (Klockars et al, 1983), que varía según el estadio clínico y la actividad de la enfermedad. Así, la ADA aumenta en pacientes con recaídas durante la fase crónica pero no en pacientes con enfermedad activa, crónica y estable; la beta-2-microglobulina parece ser más sensible que la ADA para medir la activación reciente de los linfocitos en la sarcoidosis.

En conclusión, la ADA tiene una utilidad limitada en el diagnóstico de la sarcoidosis, pero tendría un cierto valor como marcador de activación linfocítica en pacientes con enfermedad crónica (Klockars et al, 1985).

ADA y neoplasias.-

Los primeros en describir elevación de ADA en pacientes con cáncer fueron Straub y Stephaneck en 1957, quienes intentaron establecer una relación entre la actividad de la enzima y el estadio de los diferentes tumores, lo cual no ha sido corroborado por otros autores (Scott et al, 1974; Zimmer et al, 1975). Lo que sí es un hecho es que en la práctica totalidad de los tumores sube la actividad de esta enzima, incluso en procesos benignos como el adenoma de próstata (Giglio et al, 1968), aunque los mecanismos de esta elevación no están aclarados.

En cuanto a los tumores metastásicos, Formeister et al, en 1976, vieron que existe una elevación de ADA en linfocitos, hematíes y plasma de estos enfermos, siendo curioso el hecho de que en pacientes con grupo sanguíneo A hay un descenso en lugar de aumento de la ADA eritrocitaria en comparación con la de pacientes cancerosos de grupo sanguíneo B y O y sujetos sanos; es posible que ello se deba a que los pacientes tumorales con grupo A no puedan generar una respuesta inmune celular apropiada cuando se estimula su sistema inmune por células neoplásicas.

ADA y enfermedad de Parkinson.-

Chiba et al, en 1995, midieron la actividad de ADA y la cuantía de linfocitos periféricos en 42 pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática. La actividad total de ADA y la ADA₂ en concreto estaban elevadas significativamente con respecto a los controles ($p < 0.01$); igualmente la proporción de linfocitos T activados en sangre

periférica estaba elevada. Dentro de estos linfocitos, las células OKT 10+ demostraron una correlación significativa no sólo con las cifras totales de ADA sino también con la actividad de la ADA₂. Estos resultados sugieren que el alto nivel sérico de actividad ADA puede estar en relación con la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, en la que se involucraría la activación de los linfocitos T periféricos.

ADA y miastenia gravis.-

En 1995, Chiba et al midieron la actividad sérica de la ADA y sus isoenzimas en 31 pacientes con miastenia gravis. Al compararla con la de un grupo control se vio que la actividad ADA total estaba elevada y también la correspondiente a la ADA₁; la ADA₂ tendía a tener cifras elevadas pero la diferencia respecto al grupo control no fué significativa. La ADA total y la ADA₂ suben más en las formas generalizadas de la enfermedad que en las formas exclusivamente oculares. Además, la ADA₂ sube más en el grado IIb de la clasificación de Osserman de la miastenia gravis que en otros estadios de la misma. Concluye Chiba que la elevación de ADA en esta enfermedad es reflejo del trastorno inmunológico que en ella acontece y que puede incluso ser útil en la valoración del estadio clínico de la enfermedad.

OBJETIVOS

“OBJETIVOS”

A pesar de que desde hace años se utiliza la determinación de ADA en la clínica, la verdad es que a la hora de la práctica tan sólo se realiza realmente en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa y en el diagnóstico precoz de la inmunodeficiencia severa combinada en la infancia; además la mayoría de las determinaciones se hace en fluidos biológicos distintos al suero plasmático.

Por otra parte existen una serie de patologías con una innegable respuesta inmunitaria de tipo celular, y que por tanto deberían presentar elevación de ADA plasmática, y en donde no hemos encontrado que este hecho halla sido reflejado en la literatura médica (tal es el caso del síndrome de Sjögren y otras conectivopatías) o bien han sido pocos los autores que han caído en ello (como ocurre con las hepatopatías y ciertas hemopatías).

En resumen, los objetivos fundamentales de nuestro estudio son los siguientes:

1º- Divulgar la importancia que en la clínica en general puede tener la determinación de ADA en los distintos fluidos orgánicos.

2º- Confirmar si nuestros datos de medición de la actividad de ADA en suero coinciden con los aportados por otros autores, ya que muchas veces existen discrepancias entre ellos.

3º- Investigar la importancia de la determinación de ADA sérica en enfermedades en las que hasta ahora no ha sido tomada en cuenta o existen pocos datos en la literatura.

4º- Investigar si tiene interés pronóstico, diferenciando estadios de la enfermedad.

Para todo ello hemos escogido enfermedades pertenecientes a tres grupos de patologías en las que desarrollar nuestros cuatro objetivos antes citados:

A/ Hepatopatías:

- *Hepatitis crónica alcohólica.
- *Cirrosis hepática alcohólica.
- *Hepatitis crónica por virus B.
- *Cirrosis hepática por virus B.
- *Hepatitis crónica por virus C.
- *Cirrosis hepática por virus C.

B/ Conectivopatías:

- *Síndrome seco (Sd. de Sjögren y queratoconjuntivitis seca).
- *Arteritis de la Temporal.
- *Artritis reumatoide.
- *Lupus eritematoso sistémico.

C/ Hemopatías:

- *Gammopatías monoclonales (mieloma múltiple y gammapatía monoclonal de significado incierto tipo IgA)
- *Linfoma no Hodgkin.
- *Leucemia linfocítica crónica B.
- *Leucemia mieloide crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

I/ “TÉCNICA PARA LA DETERMINACIÓN DE ADA”

Fundamento.-

Utilizamos el método de Giusti, el cuál se basa en una modificación de la reacción de Berthelot, en la que el amoniaco reacciona con hipoclorito sódico y fenol en medio alcalino para formar indofenol, un compuesto de color azul cuya densidad óptica se lee a 620 nanometros. Como catalizador de la reacción se utiliza el nitroprusiato de sodio. La reacción que cataliza la ADA se detiene tras un periodo de incubación por la adición de fenol-nitroprusiato.

Condiciones óptimas para la medición.-

Las condiciones óptimas para la medición son 20 mM de adenosina y un pH entre 6'2 y 6'8 de buffer fosfato a 37°C de temperatura.

Equipo instrumental.-

-Espectrofotómetro *Espectronic 20 (Jaush & Jomb)* a una longitud de onda de 620 nm.

- Baño de agua a 37°C.
- Tubos de ensayo de vidrio de 10 cc de capacidad.
- Pipetas automáticas.
- Balanza de precisión.

Reactivos.-

Solución n° 1: Buffer de fosfato (50 mM; pH 6´5).- Se disuelven 4´73 g de NaH₂PO₄·H₂O (Merck^R) y 5´62 g de Na₂HPO₄·12H₂O (Merck^R) en agua destilada hasta llegar a 1.000 ml.

Solución n° 2: Solución buffer de adenosina (21 mM adenosina, 50 mM de fosfato, pH 6´5).- A 15 ml de buffer de fosfato (solución n° 1) se le añaden 140 mg de adenosina (Sigma^R) en un matraz de 25 cc calentando en baño de agua y enfriando con agua corriente. Se ajusta a pH 6´5 y se diluye hasta 25 ml con buffer de fosfato.

Solución n° 3: Solución Stock de sulfato amónico (15 mM).- Se disuelven 1´982 g de sulfato amónico anhidro en agua destilada libre de amonio, llegando a 1.000 ml y agitando fuertemente.

Solución n° 4: Solución estandar de sulfato amónico (75 µM; 0´15 µVal; NH₃/ml).- Se diluye 0´5 ml de la solución Stock de sulfato amónico (solución n° 3) tomados con pipeta de precisión hasta 100 ml con buffer de fosfato (solución n° 1).

Solución n° 5: Solución fenol/nitroprusiato (106 mM fenol; 0.17 mM nitroprusiato sódico).- Se disuelven 10 g de fenol (Merck^R) y 50 mg de nitroprusiato sódico (Merck^R) en 500 ml de agua destilada y se disuelve hasta 1.000 ml.

Solución n° 6: Solución alcalina de hipoclorito (11 mM NaOCl; 125 mM NaOH).- Se mezclan 125 ml 1N de NaOH y 16 ml de Corox^R (contiene 5% w/v NaOCl) y se añade agua destilada hasta llegar a 1.000 ml.

Estabilidad de las soluciones.-

Deben mantenerse en frigorífico con una temperatura entre 0 y 4°C.

Las soluciones n° 1, 3, 4, 5 y 6 son estables durante 2 meses.

La solución n° 2 debe prepararse en el mismo día de su uso.

La solución n° 5 debe descartarse si adquiere coloración marrón.

Recolección y tratamiento de las muestras biológicas.-

Se debe usar suero o plasma libre de hemólisis, ya que los eritrocitos humanos son muy ricos en ADA.

La sangre del paciente se extrae mediante punción venosa en la región antecubital. Una vez obtenida se le añade oxalato (1mg/ml), citrato (1 mg/dl) o EDTA (1 mg/dl), los cuales no interfieren en los resultados del análisis; no se aconseja el empleo de heparina ya que esta puede interferir con el fenol de los reactivos.

Una vez obtenida la sangre venosa se centrifuga para obtención del suero libre de hematíes, debiendo mantenerse la muestra a 4°C y no excediéndose su análisis más de 48-72 horas.

Estabilidad de la enzima en la muestra.-

El enzima se mantiene estable al menos durante 6 días a 4°C.

Desarrollo de la técnica.-

Usaremos 4 tubos de ensayo a los que nombraremos como I (blanco reactivo), II (estandar), III (blanco muestra) y IV (muestra), en los que depositaremos lo siguiente:

-Tubo I (blanco reactivo): Solución nº 1 (1 ml) + agua destilada (0'05 ml).

-Tubo II (estándar): Solución nº 4 (1 ml) + agua destilada (0'05 ml).

-Tubo III (blanco muestra): Solución nº 2 (1 ml).

-Tubo IV (muestra): Solución nº 2 (1 ml) + muestra de suero (0'05 ml).

La adición de agua destilada puede omitirse si causa algún error apreciable. Agitar bien los tubos y mantenerlos durante 60 minutos en el baño de agua a 37°C.

Después añadimos:

-Tubo I (blanco reactivo): Solución nº 5 (3 ml) + Solución nº 6 (3 ml).

-Tubo II (estándar): Solución nº 5 (3 ml) + Solución nº 6 (3 ml).

-Tubo III (blanco muestra): Solución nº 5 (3 ml) + muestra de suero (0'05 ml) + Solución nº 6 (3 ml).

-Tubo IV (muestra): Solución nº 5 (3 ml) + Solución nº 6 (3 ml).

Añadir las soluciones 5 y 6 en el orden dado y mezclar bien en cada tubo antes de pipetear el siguiente.

Incubar durante 30 minutos a 37°C en el baño de agua.

Después el contenido de cada tubo se introduce en la cubeta de cristal del espectroscopio para que con una longitud de onda de 620 nm se obtenga la lectura de la densidad óptica de cada uno de ellos comparándolos con la del agua. De la lectura de cada tubo se obtiene la observancia; si dicha observancia es en algún tubo mayor a 1.000 se diluye la muestra 2-5 veces y se mide otra vez.

Las lecturas se obtienen según la **tabla II**.

Tabla II
Showing density (L = 2.Log G)
Against Galvanometer Reading (G)

		1	2	3			1	2	3
		(.25)	(.50)	(.75)			(.25)	(.50)	(.75)
1	2.000	1.903	1.824	1.757	.51	.2924	.2903	.2882	.2861
2	1.699	1.648	1.602	1.561	.52	.2840	.2819	.2798	.2777
3	1.523	1.488	1.456	1.426	.53	.2736	.2736	.2716	.2696
4	1.398	1.372	1.347	1.323	.54	.2676	.2656	.2636	.2616
5	1.301	1.280	1.260	1.240	.55	.2596	.2577	.2557	.2537
6	1.222	1.204	1.187	1.171	.56	.2518	.2499	.2480	.2460
7	1.155	1.140	1.126	1.112	.57	.2441	.2422	.2403	.2384
8	1.097	1.083	1.071	1.059	.58	.2366	.2347	.2328	.2310
9	1.046	1.034	1.022	1.011	.59	.2291	.2273	.2255	.2236
10	1.000	.989	.979	.969	.60	.2218	.2200	.2182	.2164
11	.959	.949	.939	.930	.61	.2147	.2129	.2111	.2093
12	.921	.912	.903	.894	.62	.2076	.2059	.2041	.2024
13	.886	.878	.870	.862	.63	.2007	.1990	.1973	.1956
14	.854	.846	.838	.831	.64	.1939	.1922	.1905	.1888
15	.824	.817	.810	.803	.65	.1871	.1855	.1838	.1821
16	.796	.789	.782	.776	.66	.1805	.1788	.1772	.1756
17	.770	.763	.757	.751	.67	.1739	.1723	.1707	.1691
18	.745	.739	.733	.727	.68	.1675	.1659	.1643	.1627
19	.721	.716	.710	.704	.69	.1612	.1596	.1580	.1565
20	.699	.694	.688	.683	.70	.1549	.1534	.1518	.1503
21	.678	.673	.668	.663	.71	.1487	.1472	.1457	.1442
22	.658	.653	.648	.643	.72	.1427	.1412	.1397	.1382
23	.638	.634	.629	.624	.73	.1367	.1352	.1337	.1322
24	.620	.615	.611	.606	.74	.1308	.1293	.1278	.1264
25	.602	.598	.594	.589	.75	.1249	.1235	.1221	.1206
26	.585	.581	.577	.573	.76	.1192	.1177	.1163	.1149
27	.569	.565	.561	.557	.77	.1135	.1121	.1107	.1093
28	.553	.549	.545	.542	.78	.1079	.1065	.1051	.1037
29	.538	.534	.530	.527	.79	.1024	.1010	.0996	.0982
30	.523	.520	.516	.512	.80	.0969	.0955	.0942	.0928

31	.509	.505	.502	.498	.81	.0915	.0901	.0888	.0875
32	.495	.491	.488	.485	.82	.0862	.0848	.0835	.0822
33	.482	.478	.475	.472	.83	.0809	.0796	.0783	.0770
34	.469	.465	.462	.459	.84	.0757	.0744	.0731	.0718
35	.456	.453	.450	.447	.85	.0706	.0693	.0680	.0667
36	.444	.441	.438	.435	.86	.0655	.0642	.0630	.0611
37	.432	.429	.426	.423	.87	.0605	.0593	.0580	.0562
38	.420	.417	.414	.412	.88	.0555	.0543	.0531	.0518
39	.409	.406	.403	.401	.89	.0505	.0494	.0482	.0470
40	.398	.395	.392	.390	.90	.0458	.0446	.0434	.0422
41	.387	.385	.382	.380	.91	.0410	.0398	.0386	.0374
42	.377	.374	.372	.369	.92	.0362	.0351	.0339	.0327
43	.367	.364	.362	.359	.93	.0315	.0304	.0292	.0281
44	.357	.354	.352	.349	.94	.0269	.0257	.0246	.0235
45	.347	.344	.342	.340	.95	.0223	.0212	.0200	.0188
46	.337	.335	.332	.330	.96	.0177	.0166	.0155	.0144
47	.328	.325	.323	.321	.97	.0132	.0121	.0110	.0099
48	.319	.317	.314	.312	.98	.0088	.0077	.0066	.0055
49	.310	.308	.305	.303	.99	.0044	.0033	.0022	.0011
50	.301	.299	.297	.295	100	.0000	.0000	.0000	.0000

Cálculos.-

Una vez que tenemos la densidad óptica de cada tubo realizamos este cálculo:

$$\text{Volumen de actividad ADA} = (IV - III / II - I) \times 50 \text{ (U/L) a } 37^{\circ}\text{C}$$

Valores normales de ADA.-

Con las condiciones óptimas de medida antes descritas los valores medios de actividad ADA, según Giusti (1974), son de $17'03 \pm 3'75$ U/L en suero a 37°C .

II/ “PACIENTES”

Introducción.-

Las determinaciones de la actividad ADA en suero fueron realizadas a 278 pacientes ingresados o en régimen ambulatorio en el Hospital Clínico Universitario de Granada, la mayoría de ellos a cargo de la Sala de Patología Médica I, obteniendo las muestras en el período de tiempo comprendido entre Noviembre de 1990 y Diciembre de 1994. Además, durante el mismo periodo de tiempo se recabaron muestras de suero a 40 voluntarios sanos con los que se formó un grupo control.

Atendiendo a los distintos diagnósticos que presentaban los pacientes, estos quedaron distribuidos en los siguientes grupos:

-Grupo I: Hepatopatías.- Formado por 150 enfermos con algunas de las siguientes enfermedades: hepatitis crónica alcohólica, cirrosis hepática alcohólica, hepatitis crónica por virus B, cirrosis hepática por virus B, hepatitis crónica por virus C, cirrosis hepática por virus C.

-Grupo II: Conectivopatías.- 52 pacientes que se encuadran dentro de síndrome seco (síndrome de Sjögren y queratoconjuntivitis seca), arteritis de la Temporal, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

-Grupo III: Hemopatías.- 76 pacientes que se reparten en estos subgrupos: gammapatía monoclonal, linfoma no Hodgkin, leucemia linfoide crónica B y leucemia mieloide crónica.

Grupo control.-

Constituido por 40 sujetos sanos, 20 hombres y 20 mujeres, con un intervalo de edad entre 24 y 70 años.

Hepatopatías.-

150 enfermos, que se subdividen en los siguientes grupos según su patología:

- Hepatitis crónica alcohólica: 31 pacientes.
- Cirrosis hepática alcohólica: 41 pacientes.
- Hepatitis crónica por virus B: 9 pacientes.
- Cirrosis hepática por virus B: 11 pacientes.
- Hepatitis crónica por virus C: 28 pacientes.
- Cirrosis hepática por virus C: 29 pacientes.

Hepatitis crónica alcohólica.-

1- *Características de la muestra:* 31 pacientes, de los cuales 27 son hombres y 4 mujeres, con un intervalo de edad entre 51 y 82 años. Se excluyeron a 5 pacientes diagnosticados de hepatitis alcohólica pero que no cumplían los criterios de ingreso en el estudio (se les considera falsos positivos).

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Ingesta de alcohol: al menos durante un año, de forma continua y en cantidad superior a 80 g diarios; los gramos se obtienen con la fórmula:

$$\text{Gramos de alcohol} = \text{Volumen ingerido} \times \text{Graduación} \times 0,8 / 100$$

*Histología hepática compatible: hepatocitos balonados; degeneración y necrosis de los hepatocitos (suele ser centrolobulillar); esclerosis hialina central; cuerpos de Mallory; necrosis en sacabocados e infiltrados linfocitarios.

*Clínica sugerente (no se excluye a los sujetos asintomáticos): molestias vagas en hipocondrio derecho; anorexia; náuseas matutinas; flatulencia; diarrea; etc.

*Patrón bioquímico sugerente (sin excluir casos normales pero con histología compatible): elevación de las transaminasas; elevación de la bilirrubina, de los lípidos y de la GGT; aumento de inmunoglobulinas e hipergammaglobulinemia policlonal.

*Serología viral negativa.

3- *Manejo de los pacientes:* Además de la ADA sérica, en cada paciente se determinan en suero las actividades de transaminasas (AST y ALT), fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y concentración de bilirrubina total, con el fin de ver si existe correlación entre estos parámetros de afectación hepática y la ADA.

Cirrosis hepática alcohólica.-

1- *Características de la muestra:* 41 pacientes, de los cuales 36 son hombres y 5 mujeres, con un intervalo de edad entre 47 y 77 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Ingesta de alcohol: al menos durante 10 años, de forma continua, y en cantidad superior a 80 gramos diarios; los gramos de alcohol se obtienen con la misma fórmula que la expuesta a la hora de hablar de la hepatitis crónica alcohólica.

*Clínica sugerente (no se excluye a los sujetos asintomáticos): estigmas cirróticos; molestias digestivas; complicaciones (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática).

*Patrón bioquímico sugerente (sin excluir casos normales): aumento de transaminasas, enzimas de colestasis y bilirrubina; hipergammaglobulinemia policlonal; trastornos de coagulación.

*Serología viral negativa.

*Se excluyen las cirrosis hepáticas de cualquier otra causa que no sea el alcohol.

3- *Estadío de los pacientes:* se clasifican según el grado clínico de insuficiencia hepática siguiendo los criterios de Child y Pugh, para lo cual se determina el grado de encefalopatía, grado de ascitis, concentración de bilirrubina y albúmina y la actividad de protrombina (**tabla III**). El grado de encefalopatía se determina con los criterios de la **tabla IV**. Se determina también en cada paciente la actividad de transaminasas (AST y ALT), fosfatasa alcalina (FA) y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) en suero.

Tabla III

Clasificación clínica del grado de insuficiencia hepática (Clasificación de Child-Pugh)

Parámetro	Rango	Puntos
1- Encefalopatía (grado)	No	1
	I y II	2
	III y IV	3
2- Ascitis	No	1
	Ligera	2
	Masiva	3
3- Bilirrubina (mg/dl)	< 2	1
	2-3	2
	> 3	3
4- Albúmina (g/dl)	> 3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
5- Tasa de protrombina	> 50 %	1
	30-50 %	2
	< 30 %	3
Grupo A: suma de los 5 parámetros = 5-6 puntos		
Grupo B: suma de los 5 parámetros = 7 a 9 puntos		
Grupo C: suma de los 5 parámetros = 10 a 15 puntos		

Tabla IV

Grados de encefalopatía hepática

	Cambios en el estado mental y la personalidad	Alteraciones neuromusculares
Grado I	Inversión ritmo del sueño Disminución de la atención Euforia, irritabilidad Exageración de formas normales del comportamiento	Incoordinación Escritura incorrecta
Grado II	Cambios en la personalidad Conducta inadecuada Disminución de la memoria Desorientación en el tiempo Desinhibición Respuesta verbal lenta	Flapping tremor Facies inexpresiva Disartria tono muscular anormal Ataxia
Grado III	Estupor Desorientación en el espacio Delirio Agitación incontrolable Conducta totalmente inadecuada	Flapping más intenso Rigidez muscular Incontinencia de esfínteres Hiperreflexia, Babinski
Grado IV	Coma de profundidad variable	Convulsiones Ausencia de reflejos Posturas de descerebración

Hepatitis crónica por virus B.-

1- *Características de la muestra:* 9 pacientes, de los cuales 4 son hombres y 5 mujeres, con un intervalo de edad entre 30 y 79 años. Además hubo 4 pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica pero que al no cumplir los criterios de ingreso se les ha considerado como falsos positivos.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Serología positiva para el virus B de la hepatitis.

*Histología hepática compatible: si está en fase de hepatitis crónica persistente encontraremos reacción inflamatoria constituida por células redondas de los espacios porta, contorno nítido de los mismos, lobulillos con necrosis focales y aumento de la celularidad sinusoidal; si está en fase de hepatitis crónica activa encontraremos necrosis parcelar periférica y diversos grados de necrosis e infiltrado linfocitario.

*Clínica sugerente: la mayoría son asintomáticos; astenia; molestias en hipocondrio derecho; dispepsia.

*Patrón bioquímico sugerente: hipertransaminasemia moderada, aumento de la GGT, hipergammaglobulinemia policlonal.

*Se excluyen otras posibles causas de hepatitis crónica, especialmente la toma de alcohol.

3- *Manejo de los pacientes:* además de la ADA se determinará en suero las actividades de las transaminasas (AST y ALT), fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y bilirrubina total para ver si existe asociación de dichos parámetros de disfunción hepática con la actividad de ADA sérica.

Cirrosis hepática por virus B.-

1- *Características de la muestra:* 11 pacientes, de los cuales 8 son hombres y 3 mujeres, con un intervalo de edad entre 55 y 79 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Serología positiva para el virus B de la hepatitis.

*Histología compatible: patrón postnecrótico con áreas de colapso; frecuente hepatonecrosis activa.

*Clínica sugerente (no se excluye a los sujetos asintomáticos): estigmas cirróticos; molestias digestivas; complicaciones (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática).

*Patrón bioquímico sugerente (sin excluir casos normales pero con histología o clínica compatibles): aumento de transaminasas, enzimas de colestasis y bilirrubina; hipergammaglobulinemia policlonal; trastornos de coagulación.

*Se excluyen otras posibles causas de cirrosis hepática, especialmente la toma de alcohol.

3- *Estadía de los pacientes:* Se clasifican según los grados de insuficiencia hepática de Child-Pugh y se dosifican en suero las transaminasas, FA y GGT.

Hepatitis crónica por virus C.-

1- *Características de la muestra:* 28 pacientes, de los cuales 13 son hombres y 15 mujeres, con un intervalo de edad entre 42 y 91 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Serología positiva para el virus C de la hepatitis.

*Histología hepática compatible: si está en fase de hepatitis crónica persistente encontraremos reacción inflamatoria constituida por células redondas de los espacios porta, contorno nítido de los mismos, lobulillos con necrosis focales y aumento de la celularidad sinusoidal; si está en fase de hepatitis crónica activa encontraremos necrosis parcelar periférica y diversos grados de necrosis e infiltrado linfocitario.

*Clínica sugerente: la mayoría son asintomáticos; astenia; molestias en hipocondrio derecho; dispepsia.

*Patrón bioquímico sugerente: hipertransaminasemia moderada.

*Se excluyen otras posibles causas de hepatitis crónica, especialmente la toma de alcohol y la debida al virus B de la hepatitis.

3- *Manejo de los pacientes:* Además de la ADA se determina en suero las actividades de transaminasas (AST y ALT), fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y concentración de bilirrubina total, con el fin de ver si existe asociación entre alguno de estos marcadores de daño hepático y la ADA.

Cirrosis hepática por virus C.-

1- *Características de la muestra:* 29 pacientes, de los cuales 9 son hombres y 20 mujeres, con un intervalo de edad entre 42 y 91 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Serología positiva para el virus C de la hepatitis.

*Histología hepática compatible: patrón postnecrótico con áreas de colapso, frecuente hepatonecrosis activa.

*Clínica sugerente (no se excluye a los sujetos asintomáticos): estigmas cirróticos; molestias digestivas; complicaciones (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática).

*Patrón bioquímico sugerente (sin excluir casos normales pero con histología o clínica compatibles): aumento de transaminasas, enzimas de colestasis y bilirrubina; hipergammaglobulinemia policlonal; trastornos de coagulación.

*Se excluyen otras posibles causas de cirrosis hepática, especialmente la toma de alcohol y la debida al virus B de la hepatitis.

3- *Estadíaje de los pacientes:* se clasifican según los grados de Child-Pugh y se mide en suero la actividad de las transaminasas, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa, así como la concentración total de bilirrubina.

Conectivopatías.-

52 enfermos que se subdividen en los siguientes grupos según su patología:

-Síndrome seco: 13 pacientes con síndrome de Sjögren y 16 enfermos con queratoconjuntivitis seca.

-Arteritis de la arteria Temporal: 6 pacientes.

-Artritis reumatoide: 9 pacientes.

-Lupus eritematoso sistémico: 8 pacientes.

Síndrome seco.-

1- *Características de la muestra:* 29 pacientes, que se subdividen en 2 grupos: síndrome de Sjögren y queratoconjuntivitis seca; en el primer grupo 4 son hombres y 9 mujeres, con un intervalo de edad entre 58 y 80 años; en el grupo queratoconjuntivitis seca 4 hombres y 12 mujeres, entre 43 y 67 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Clínica de al menos sequedad ocular y bucal durante un mínimo de un año.

*Biopsia labial, si positiva (infiltración linfoide y atrofia acinar) se considera al paciente dentro del grupo síndrome de Sjögren, si negativa se considera dentro del grupo de la queratoconjuntivitis seca.

Arteritis de la arteria Temporal.-

1- *Características de la muestra:* 6 pacientes, de los cuales 2 son hombres y 4 mujeres, con un intervalo de edad entre 67 y 89 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Clínica sugerente: cefalea unilateral; arteria temporal dura y sin pulso; claudicación intermitente de la masticación.

*Biopsia de la arteria Temporal compatible.

*Velocidad de sedimentación globular superior a 100 mm en la primera hora.

Artritis reumatoide.-

1- *Características de la muestra:* 9 Pacientes, de los cuales 4 son hombres y 5 mujeres, con un intervalo de edad entre 60 y 79 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*HLA D4.

*Anatomía patológica compatible en alguna de las articulaciones afectas.

*Clínica sugerente desde hace al menos un año: rigidez matutina; artritis simétrica; nódulos reumatoideos; etc.

*Alteraciones radiológicas presentes: erosiones o descalcificaciones en zonas adyacentes a las articulaciones afectas.

*Factor reumatoide positivo.

Lupus eritematoso sistémico.-

1- *Características de la muestra:* 8 pacientes, todos ellos mujeres, con un intervalo de edad entre 21 y 42 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Criterios de la ARA (American Rheumatism Association): exantema malar; exantema discoide; fotosensibilidad; úlceras orales; serositis; afección renal; afección neurológica; alteración hematológica; alteración inmunológica (células LE o anticuerpos anti ADN o anticuerpos anti-Sm o serología luética falsamente positiva durante 6 meses); anticuerpos antinucleares. Para el diagnóstico de LES se requieren por lo menos 4 de los 11 criterios expuestos, simultáneamente o bien durante la evolución de la enfermedad.

*Al menos un año desde el diagnóstico inicial.

Hemopatías.-

76 enfermos que se subdividen en los siguientes grupos según su patología:

- Gammapatía monoclonal: 24 pacientes.
- Linfoma no Hodgkin: 13 pacientes.
- Leucemia linfoide crónica B: 22 pacientes.
- Leucemia mieloide crónica: 17 pacientes.

Gammapatías monoclonales.-

1- *Características de la muestra:* 24 pacientes, de los cuales 9 son hombres y 15 mujeres, con un intervalo de edad entre 59 y 62 años. Se dividen en dos grupos: mieloma múltiple (todos ellos son de tipo IgG) y gammapatía monoclonal de significado incierto tipo IgA.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

- Como mieloma múltiple:
 - *Plasmocitosis medular mayor del 20%.
 - *Lesiones osteolíticas múltiples (u osteoporóticas).
 - *Componente monoclonal con IgG > 3'5 g%.

-Como gammapatía monoclonal de significado incierto tipo IgA:

*Plasmocitosis medular < 10%.

*Ausencia de lesiones óseas.

*Componente monoclonal tipo IgA < 2 g%.

3- *Manejo de los pacientes:* en los sujetos encuadrados en el grupo mieloma múltiple se han determinado los niveles de hemoglobina, calcio, cifras de IgG sérica y proteinuria de Bence Jones con el fin de aplicar el estadiaje de Durie y Salmon tal y como se expresa en la **tabla V**.

Tabla V

Sistema de estadiaje del mieloma múltiple de Durie y Salmon

Estadio	Criterios
I	Todos los siguientes: -Hb > 10 g/dl. -Calcio sérico normal. -Radiología ósea normal o lesión única. -Ig G < 0'5 g/dl. -Proteinuria BJ < 4 g/24 h.
II	Casos no clasificables como I o II.
III	Uno o más de los siguientes: -Hb < 8'5 g/dl. -Calcio sérico > 12 mg/dl. -Lesiones óseas avanzadas. -IgG > 7 g/dl. -Proteinuria BJ > 12 g/24 h.

Linfoma no Hodgkin.-

1- *Características de la muestra:* 13 pacientes, todos ellos con el diagnóstico anatomopatológico de linfomas difusos de malignidad intermedia, de los cuales 12 son hombres y 1 mujer, con un intervalo de edad entre 48 y 72 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Biopsia compatible.

*Clínica sugerente.

Leucemia linfoide crónica B.-

1- *Características de la muestra:* 22 pacientes, de los cuales 14 son hombres y 8 mujeres, con un intervalo de edad entre 60 y 90 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Linfocitosis mantenida en sangre periférica $\leq 10 \times 10^9 / L$.

*Morfología típica de los linfocitos.

*Biopsia medular compatible.

*Clínica sugerente (sin excluir a los asintomáticos).

Leucemia mieloide crónica.-

1- *Características de la muestra:* 17 pacientes, de los cuales 8 son hombres y 9 mujeres, con un rango de edad entre 47 y 95 años.

2- *Criterios de ingreso en el estudio:*

*Leucocitosis entre 50 y 300 $\times 10^9 / L$ a base de granulocitos en todos los estadios madurativos.

*Biopsia medular compatible.

*Clínica sugerente (sin excluir a los asintomáticos).

III/ “OTROS MÉTODOS”

Método estadístico.-

Los resultados de la actividad ADA se expresan como la media \pm la desviación estandar. El estudio estadístico se realizó aplicando el programa informático PRIMER 1.0.

Se compara la media de la actividad ADA de cada una de las patologías estudiadas con la media en el grupo control, para lo cuál se realizó la prueba no paramétrica “U” de Mann-Whitney para muestras independientes. Dentro de cada uno de los tres grupos de enfermedades estudiadas se compararon las medias de cada entidad patológica mediante el test de Kruskal-Wallis para varias muestras independientes. Los valores de p que resultaron inferiores a 0’05 se consideraron con significación estadística. Para conocer si existía correlación entre las cifras de actividad ADA y otros parámetros se empleó el test de correlación no paramétrica de Spearman, considerando en el mismo que existe correlación si el coeficiente (r_s) adquiere valores superiores a 0’5.

Métodos bibliográficos.-

Las referencias bibliográficas se han expresado siguiendo las normas de Estilo de Vancouver.

Se realizó una búsqueda en los Indices (Index Medicus, Excerpta Médica, Indice Médico Español) y en el Medline correspondiente al tema entre los años 1983 y 1995.

Método deontológico.-

Todas las muestras de sangre se tomaron con otros fines diagnósticos relacionados con la enfermedad de cada paciente, salvo en los controles. Tanto a los controles como a los pacientes se les informó de la finalidad del estudio y de los resultados obtenidos, siguiendo los criterios de ética y deontología del Comité de Helsinki.

RESULTADOS

I/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO CONTROL”

En la **tabla VI** se muestran los resultados obtenidos en el grupo control. La cifra media de ADA es de $12'99 \pm 1'83$ U/L a 37° C. Al comparar los hombres con las mujeres no se ha apreciado que exista diferencia estadísticamente significativa entre ellos; de la misma forma, al comparar a los sujetos menores de 40 años con los que superan esta edad tampoco hemos encontrado diferencias significativas. El resumen de todos estos datos se expresa en la **tabla VII**.

Tabla VI

Resultados de la medida de ADA en el grupo control por sexo y edad

<i>Total (U/L)</i>	$12'99 \pm 1'83$	<i>n=40</i>	<i>límites=11'1-18'1</i>
<i>Varones (U/L)</i>	$14'03 \pm 1'79$	<i>n=20</i>	<i>límites=11'2-18'1</i>
<i>Mujeres (U/L)</i>	$11'93 \pm 3'69$	<i>n=20</i>	<i>límites=11'1-17'0</i>
<i><40 años (U/L)</i>	$12'80 \pm 1'74$	<i>n=27</i>	<i>límites=11'1-18'1</i>
<i>>40 años (U/L)</i>	$13'35 \pm 2'65$	<i>n=13</i>	<i>límites=11'1-17'0</i>

Tabla IV
Datos obtenidos en el grupo control

Nº de muestra	Sexo	Edad	ADA(U/L)
1	hombre	26	14'2
2	mujer	26	14'0
3	hombre	26	16'0
4	mujer	25	16'0
5	hombre	26	14'7
6	hombre	26	12'6
7	hombre	25	13'9
8	mujer	28	11'1
9	mujer	25	11'9
10	hombre	27	12'6
11	mujer	24	11'7
12	hombre	25	13'3
13	hombre	24	15'4
14	hombre	24	13'4
15	mujer	30	12'0
16	mujer	27	13'3
17	mujer	24	11'8
18	hombre	24	14'6
19	mujer	15	12'9
20	hombre	26	11'2
21	mujer	27	12'0
22	mujer	27	11'5
23	hombre	27	13'7
24	hombre	30	18'1
25	hombre	26	12'7
26	mujer	25	11'1
27	hombre	51	14'2
28	hombre	60	13'3
29	hombre	70	14'6
30	mujer	45	13'7
31	hombre	63	11'1
32	mujer	65	14'2
33	mujer	60	14'6
34	mujer	64	13'7
35	hombre	55	14'8
36	hombre	58	17'0
37	hombre	57	16'5
38	mujer	60	15'9
39	mujer	60	11'1
40	mujer	54	12'0

II/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO HEPATITIS CRÓNICA ALCOHÓLICA”

En las **tablas VIII** y **IX** se muestran los resultados obtenidos en los pacientes con hepatitis crónica alcohólica. La actividad media de ADA fué de $22'56 \pm 9'72$ U/L a 37°C . No se encontró diferencia significativa al comparar a los hombres con las mujeres, si bién debe tenerse en cuenta el bajo número de estas incluido en la muestra; y no se ha realizado comparación entre grupos de edad al estar todos los pacientes comprendidos en edades superiores a los 40 años. Existe una clara significación estadística al comparar este grupo con el grupo control ($p < 0'0001$) (**figura 9**).

Tabla VIII

Resultados de la medida de ADA en el grupo hepatitis crónica alcohólica

<i>Total</i>	$22'56 \pm 9'72$	$n=31$	<i>límites=8'4-35'5</i>
<i>Varones</i>	$22'48 \pm 10'01$	$n=27$	<i>límites=8'4-35'5</i>
<i>Mujeres</i>	$23'10 \pm 9'17$	$n=4$	<i>límites=13'0-31'6</i>

Tabla IX

Datos obtenidos en el grupo hepatitis crónica alcohólica

Nº muestra	Sexo	Edad	ADA U/L	AST U/L	ALT U/L	FA U/L	GGT U/L	Bilirrubí mg/dL
8	hombre	62	14'3	150	100	115	50	0'7
29	mujer	62	17'8	50	34	95	30	0'3
30	hombre	71	21'4	73	70	150	64	7'0
36	hombre	51	15'1	84	70	150	35	2'0
81	hombre	62	11'3	48	32	110	31	0'2
88	hombre	66	22'9	60	57	105	15	0'1
89	hombre	62	22'5	35	35	110	30	0'3
132	hombre	62	19'1	40	41	80	28	0'8
145	hombre	66	12'8	150	140	140	35	1'0
167	hombre	63	35'5	300	290	150	52	0'9
168	hombre	70	16'6	200	150	145	32	3'0
174	hombre	59	25'0	160	150	140	27	3'0
175	hombre	80	35'9	45	40	80	28	0'8
176	hombre	65	30'1	78	71	114	46	1'0
183	mujer	66	13'0	305	291	130	51	1'5
208	hombre	51	28'5	40	40	179	49	1'0
212	hombre	64	8'4	52	39	104	37	0'6
225	hombre	53	25'0	110	90	130	55	1'0
231	mujer	63	31'6	35	30	80	32	0'9
235	hombre	82	44'3	35	35	110	34	0'5
270	hombre	62	16'2	150	75	130	57	5'0
287	hombre	52	35'2	120	70	140	60	3'0
289	hombre	53	30'8	40	35	88	25	0'2
306	hombre	64	12'6	38	35	90	29	0'5
307	hombre	62	13'4	79	70	115	48	1'0
357	hombre	59	25'0	45	40	145	60	3'0
377	hombre	59	25'0	78	73	150	64	2'0
378	mujer	65	30'1	43	41	80	28	0'8
384	hombre	66	13'9	85	70	150	35	5'0
392	hombre	67	17'8	202	110	129	39	0'9
396	hombre	52	28'5	49	34	110	31	0'2

Tabla IX (Bis)

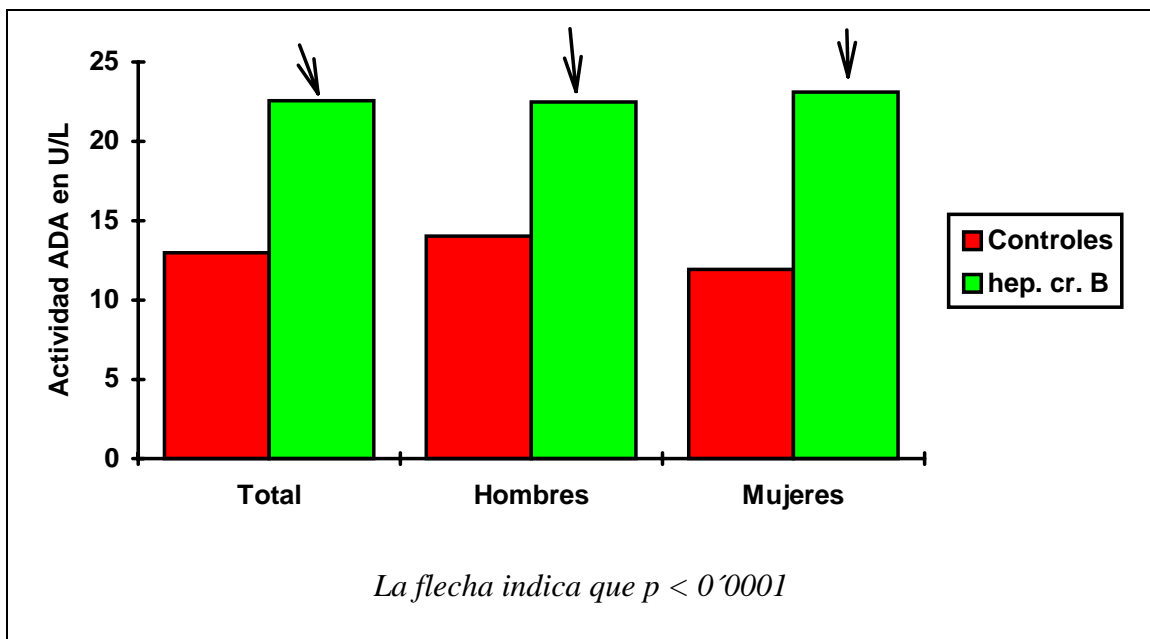
Datos obtenidos en el grupo hepatitis crónica alcohólica (Unidades S.I)

Nº muestra	Sexo	Edad	ADA µkat/L	AST µkat/L	ALT µkat/L	FA µkat/L	GGT µkat/L	Bilirrubini µmol/L
8	hombre	62	0.23	2.50	1.66	1.91	0.83	11.97
29	mujer	62	0.29	0.83	0.56	1.58	0.50	5.13
30	hombre	71	0.35	1.21	1.16	2.50	1.06	119.70
36	hombre	51	0.25	1.40	1.16	2.50	0.58	34.20
81	hombre	62	0.18	0.80	0.53	1.83	0.56	3.42
88	hombre	66	0.38	1.00	0.95	1.75	0.25	1.71
89	hombre	62	0.32	0.58	0.58	1.83	0.50	5.13
132	hombre	62	0.31	0.66	0.68	1.33	0.46	13.68
145	hombre	66	0.21	2.50	2.33	2.33	0.58	17.10
167	hombre	63	0.59	5.00	4.83	2.50	0.86	15.39
168	hombre	70	0.27	3.33	2.50	2.41	0.53	51.30
174	hombre	59	0.41	2.66	2.50	2.33	0.45	51.30
175	hombre	80	0.59	0.75	0.66	1.33	0.46	13.68
176	hombre	65	0.50	1.30	1.18	1.90	0.76	17.10
183	mujer	66	0.21	5.08	4.85	2.16	0.85	25.65
208	hombre	51	0.47	0.66	0.66	2.98	0.81	17.10
212	hombre	64	0.14	0.86	0.65	1.73	0.61	10.26
225	hombre	53	0.41	1.83	1.50	2.16	0.91	17.10
231	mujer	63	0.52	0.58	0.50	1.33	0.53	15.39
235	hombre	82	0.73	0.58	0.58	1.83	0.56	8.55
270	hombre	62	0.27	2.50	1.25	2.16	0.95	85.50
287	hombre	52	0.58	2.00	1.16	2.33	1.00	51.30
289	hombre	53	0.51	0.66	0.58	1.46	0.41	3.42
306	hombre	64	0.21	0.63	0.58	1.50	0.48	8.55
307	hombre	62	0.22	1.31	1.16	1.91	0.80	17.10
357	hombre	59	0.41	0.75	0.66	2.41	1.00	51.30
377	hombre	59	0.41	1.30	1.21	2.50	1.06	34.20
378	mujer	65	0.50	0.71	0.68	1.33	0.46	13.68
384	hombre	66	0.23	1.41	1.16	2.50	0.58	85.50
392	hombre	67	0.29	3.36	1.83	2.15	0.65	15.39
396	hombre	52	0.47	0.81	0.56	1.83	0.51	3.42

Al aplicar el test de correlación de Spearman no hemos obtenido asociación entre ADA y AST ($r_s = -0.286$; $p < 0.20$), entre ADA y ALT ($r_s = -0.146$; $p < 0.44$), ni entre ADA y FA ($r_s = -0.093$; $p < 0.62$), ni entre ADA y GGT ($r_s = -0.053$; $p < 0.78$), y tampoco entre ADA y bilirrubina total ($r_s = -0.055$; $p < 0.77$).

Figura 9

ADA en la hepatitis crónica alcohólica



III/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA”

Se exponen los resultados obtenidos en las **tablas X y XI**. La actividad media de ADA sérica en la cirrosis alcohólica fué de $31'85 \pm 2'76$ U/L a 37°C. No se encontró diferencia entre sexos, pero también aquí hay que considerar el pequeño número de mujeres integrado en la muestra. No hemos comparado a los menores de 40 años con los sujetos de más edad ya que todos los pacientes estarían dentro de ese segundo grupo. Hemos encontrado una clara significación estadística al comparar este grupo con el grupo control ($p < 0'0001$) (**figura 10**).

Tabla X

Resultados de la medida de ADA en el grupo cirrosis hepática alcohólica

<i>Total</i>	$31'85 \pm 2'76$	$n=42$	<i>límites=10'20-92'00</i>
<i>Hombres</i>	$32'19 \pm 3'12$	$n=37$	<i>límites=10'20-92'00</i>
<i>Mujeres</i>	$29'36 \pm 3'47$	$n=5$	<i>límites=17'30-37'50</i>

La actividad media de ADA sérica en el grupo A de Chil-Pugh fué de $32'74 \pm 4'25$ U/L; en el grupo B de $29'27 \pm 4'42$ y de $32'84 \pm 5'19$ en el grupo C. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al aplicar el test de Kruskal-Wallis para comparar las actividades medias de ADA en los tres grupos.

Tabla XI

Datos obtenidos en el grupo cirrosis hepática alcohólica

N° muestr	Sexo	Edad	ADA U/L	AST U/L	ALT U/L	FA U/L	GGT U/L	Bilirru mg/dL	Encefalopatía	Ascitis	Albúm g/dL	Protro %	Grado Child
39	H	58	18'4	25	26	115	28	1'5	no	no	4	70	A
53	M	58	32'2	13	15	110	35	1	no	no	3'6	80	A
94	H	65	20'8	43	35	200	40	6	I	ligera	3'5	60	B
103	H	55	16'2	30	28	100	30	0'8	no	no	3'8	95	A
140	M	60	26'7	150	110	118	50	0'7	no	no	4'5	65	A
165	H	58	29'8	32	33	90	25	2'5	no	no	4'0	92	A
169	H	51	30'6	100	80	130	55	1'0	I	ligera	3'2	48	B
170	M	58	33'1	28	28	80	32	0'9	no	no	4'0	98	A
180	H	55	24'8	27	30	110	34	0'5	I	no	5'0	65	A
186	H	48	13'0	32	33	111	21	0'7	no	no	4'5	70	A
187	H	54	14'7	150	72	130	56	5'0	II	masiva	2'0	29	C
189	H	64	11'1	110	60	140	60	3'0	no	no	3'0	58	B
201	H	55	18'2	33	30	88	25	0'2	no	no	4'0	95	A
203	H	58	27'1	29	25	90	29	0'5	no	no	4'5	97	A
214	H	60	42'6	78	70	115	47	1'0	I	no	3'0	65	B
215	H	52	55'0	33	34	145	60	4'0	no	no	2'8	69	B
216	H	67	50'0	12	15	110	18	0'3	no	no	3'9	100	A
223	M	70	17'3	73	70	150	64	7'0	II	masiva	1'5	95	C
230	H	62	35'0	30	30	110	30	0'3	no	no	3'8	97	A
234	H	67	28'4	33	32	200	55	0'2	no	ligera	2'8	60	B
236	H	67	37'9	29	28	108	18	2'5	no	no	4'0	93	A
253	H	69	34'4	28	28	120	20	0'1	no	no	4'5	96	A
271	H	59	42'2	250	325	130	52	1'0	I	ligera	2'5	55	C
274	H	55	21'3	30	30	95	30	0'4	no	no	3'9	98	A
280	H	52	28'2	29	31	70	29	0'5	no	no	4'0	98	A
281	H	52	25'3	40	41	80	28	0'8	no	no	3'8	97	A
295	H	58	24'9	85	70	150	35	5'0	III	masiva	1'5	15	C
296	M	77	37'5	200	110	130	40	0'9	I	ligera	2'5	45	C
301	H	62	14'9	50	35	95	28	0'3	no	no	3'9	100	A
309	H	62	10'3	49	34	110	31	0'2	no	no	4'5	100	A
310	H	62	45'0	150	140	140	35	1'0	no	ligera	3'0	85	B
311	H	55	10'2	51	48	80	27	4'0	no	no	3'5	100	B
330	H	56	85'0	66	53	110	40	0'9	no	no	3'7	100	A
331	H	52	92'0	70	69	110	41	0'8	no	no	4'2	98	A
333	H	72	13'0	40	40	180	50	1'0	I	no	2'9	60	B
335	H	51	30'3	300	280	150	52	0'9	II	ligera	2'7	55	B
359	H	60	35'0	50	49	105	36	0'5	I	no	2'5	98	B
365	H	55	45'0	150	200	145	32	4'0	no	no	3'2	28	C
366	H	54	50'0	34	35	104	35	0'2	no	no	3'7	79	A
369	H	47	48'3	150	160	140	28	3'5	II	masiva	2'0	32	C
371	H	58	30'0	60	58	105	15	0'1	no	no	3'7	100	A

Tabla XI (Bis)

Datos obtenidos en el grupo cirrosis hepática alcohólica (Unidades S.I.)

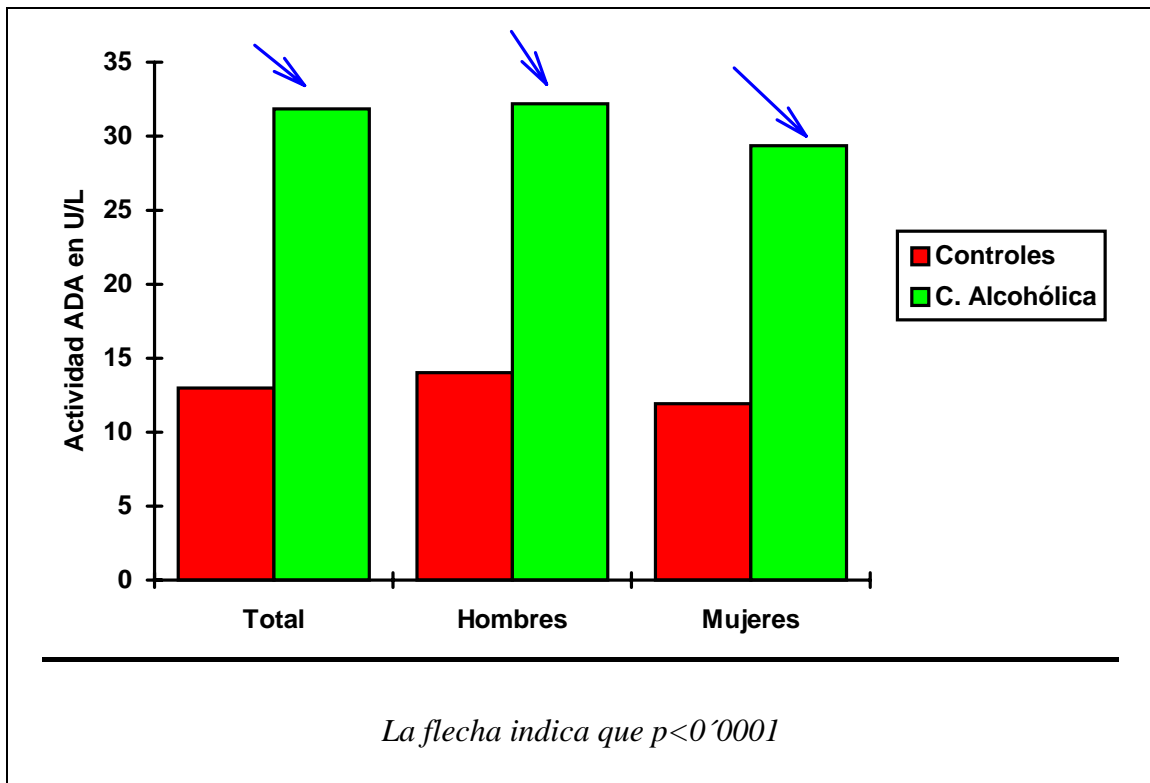
N° muestr	Sexo	Edad	ADA μ kat/L	AST μ kat/L	ALT μ kat/L	FA μ kat/L	GGT μ kat/L	Bilir μ mol/L	Ence	Ascit	Albú g/L	Prot %	Grad Chil
39	H	58	0.30	0.41	0.43	1.91	0.46	25.65	no	no	40	70	A
53	M	58	0.53	0.21	0.25	1.83	0.58	17.10	no	no	36	80	A
94	H	65	0.34	0.71	0.58	3.33	0.66	102.60	I	ligera	35	60	B
103	H	55	0.91	0.50	0.46	1.66	0.50	13.68	no	no	38	95	A
140	M	60	0.44	2.50	1.83	1.96	0.83	11.97	no	no	45	65	A
165	H	58	0.49	0.53	0.55	1.50	0.41	42.75	no	no	40	92	A
169	H	51	0.51	1.66	1.33	2.16	0.91	17.10	I	ligera	32	48	B
170	M	58	0.55	0.46	0.46	1.33	0.53	15.39	no	no	40	98	A
180	H	55	0.41	0.45	0.50	1.83	0.56	8.55	I	no	50	65	A
186	H	48	0.21	0.53	0.55	1.85	0.35	11.97	no	no	45	70	A
187	H	54	0.24	2.50	1.20	2.16	0.93	85.50	II	masi v	20	29	C
189	H	64	0.18	1.83	1.00	2.33	1.00	51.30	no	no	30	58	B
201	H	55	0.30	0.55	0.50	1.46	0.41	3.42	no	no	40	95	A
203	H	58	0.45	0.48	0.41	1.50	0.48	8.55	no	no	45	97	A
214	H	60	0.71	1.30	1.16	1.91	0.78	17.10	I	no	30	65	B
215	H	52	0.91	0.55	0.56	2.41	1.00	68.40	no	no	28	69	B
216	H	67	0.83	0.20	0.25	1.83	0.30	5.13	no	no	39	100	A
223	M	70	0.28	1.21	1.16	2.50	1.06	119.70	II	masi v	15	95	C
230	H	62	0.58	0.50	0.50	1.83	0.50	5.13	no	no	38	97	A
234	H	67	0.47	0.55	0.53	3.33	0.91	3.42	no	ligera	28	60	B
236	H	67	0.63	0.48	0.46	1.80	0.30	42.75	no	no	40	93	A
253	H	69	0.57	0.46	0.46	2.00	0.33	1.70	no	no	45	96	A
271	H	59	0.70	4.16	5.41	2.16	0.86	17.10	I	ligera	25	55	C
274	H	55	0.35	0.50	0.50	1.58	0.50	6.84	no	no	39	98	A
280	H	52	0.47	0.48	0.51	1.16	0.48	8.55	no	no	40	98	A
281	H	52	0.42	0.66	0.68	1.33	0.46	13.68	no	no	38	97	A
295	H	58	0.41	1.41	1.16	2.50	0.58	85.50	III	masi v	15	15	C
296	M	77	0.62	3.33	1.83	2.16	0.66	15.39	I	ligera	25	45	C
301	H	62	0.24	0.83	0.58	1.58	0.46	5.13	no	no	39	100	A
309	H	62	0.17	0.81	0.56	1.83	0.51	3.42	no	no	45	100	A
310	H	62	0.75	2.50	2.33	2.33	0.58	17.10	no	ligera	30	85	B
311	H	55	0.17	0.85	0.80	1.33	0.45	68.40	no	no	35	100	B
330	H	56	1.41	1.10	0.88	1.83	0.66	15.39	no	no	37	100	A
331	H	52	1.53	1.16	1.15	1.83	0.68	13.68	no	no	42	98	A
333	H	72	0.21	0.66	0.66	3.00	0.83	17.10	I	no	29	60	B
335	H	51	0.50	5.00	4.66	2.50	0.86	15.39	II	ligera	27	55	B
359	H	60	0.58	0.83	0.81	1.75	0.60	8.55	I	no	25	98	B
365	H	55	0.75	2.50	3.33	2.41	0.53	68.40	no	no	32	28	C
366	H	54	0.83	0.56	0.58	1.73	0.58	3.42	no	no	37	79	A
369	H	47	0.80	2.50	2.66	2.33	0.46	59.85	II	masi v	20	32	C
371	H	58	0.50	1.00	0.96	1.75	0.25	1.70	no	no	37	100	A

Al aplicar el test de correlación de Spearman no hemos obtenido asociación entre ADA y AST ($r_s = 0.095$; $p < 0.6$), ni con ADA y ALT ($r_s = 0.117$; $p < 0.117$), ni con

ADA y FA ($r_s=0'084$; $p<0'6$), ni con ADA y GGT ($r_s=0'162$; $p<0'4$), y tampoco entre ADA y bilirrubina ($r_s=0'038$).

Figura 10

ADA en la cirrosis hepática alcohólica



IV/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS B”

Los resultados de la determinación de la actividad de ADA en este grupo aparecen en las **tablas XII y XIII**. La media de ADA sérica en las hepatitis crónicas por virus B fué de $19'31 \pm 4'09$ U/L a 37°C. No encontramos diferencia entre sexos y no disponemos de datos para ver si la actividad de ADA cambia con la edad, ya que todos los sujetos son mayores de 40 años. La diferencia con el grupo control es claramente significativa ($p < 0'0001$) (**figura 11**).

Tabla XII

Resultados de la medida de ADA en el grupo hepatitis crónica por virus B

<i>Total</i>	$19'31 \pm 4'09$	$n=9$	<i>límites=14'4-24'9</i>
<i>Varones</i>	$22'07 \pm 5'14$	$n=4$	<i>límites=16'2-24'9</i>
<i>Mujeres</i>	$17'10 \pm 4'00$	$n=5$	<i>límites=14'4-18'9</i>

Tabla XIII

Datos obtenidos en el grupo hepatitis crónica por virus B

Nº muestra	Sexo	Edad	ADA U/L	AST U/L	ALT U/L	FA U/L	GGT U/L	Bilirrubí mg/dL
5	mujer	62	14'4	40	48	100	25	0'8
54	mujer	54	21'0	30	38	95	20	0'7
55	hombre	58	22'7	100	125	105	14	0'5
101	mujer	30	15'5	36	42	85	18	0'3
102	mujer	59	15'7	34	49	105	11	0'4
103	hombre	55	16'2	38	45	92	23	0'7
104	hombre	61	24'5	140	150	110	25	1'0
205	mujer	60	18'9	152	225	130	33	2'0
385	hombre	79	24'9	70	80	104	21	0'9

Tabla XIII (Bis)

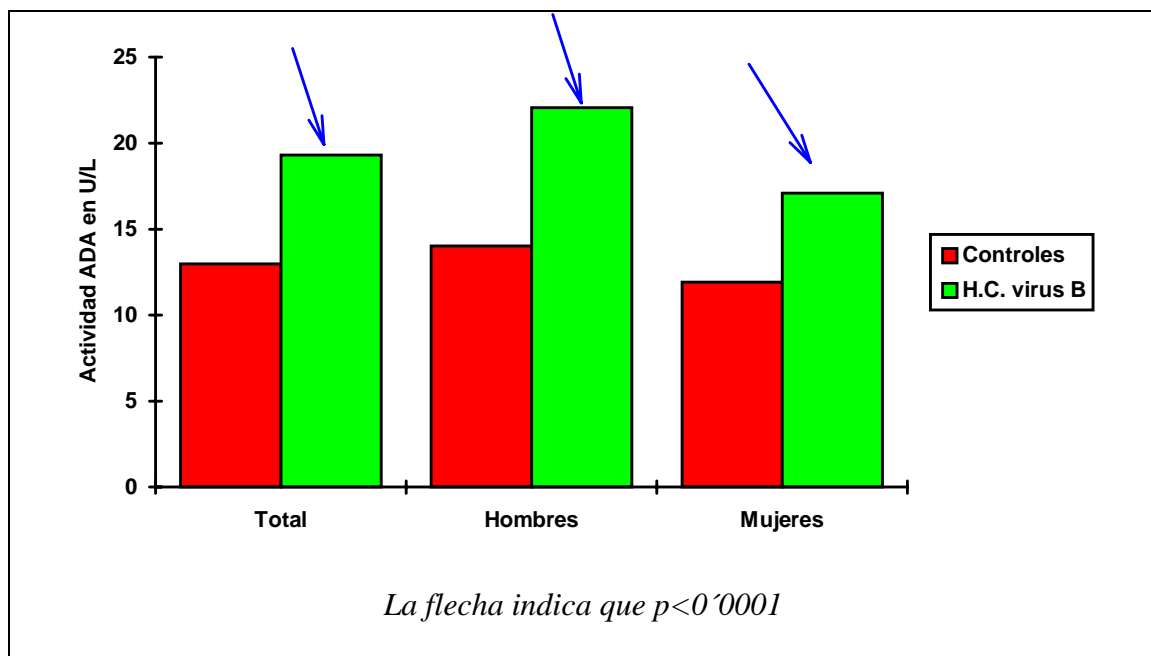
Datos obtenidos en el grupo hepatitis crónica por virus B (Unidades S.I.)

Nº muestra	Sexo	Edad	ADA µkat/L	AST µkat/L	ALT µkat/L	FA µkat/L	GGT µkat/L	Bilirrubina µmol/L
5	mujer	62	0.24	0.66	0.80	1.66	0.41	13.6
54	mujer	54	0.35	0.50	0.63	1.58	0.33	11.9
55	hombre	58	0.96	1.66	2.08	1.75	0.23	8.5
101	mujer	30	0.50	0.25	0.70	1.41	0.30	5.1
102	mujer	59	0.26	0.56	0.81	1.75	0.18	6.8
103	hombre	55	0.27	0.63	0.75	1.53	0.38	11.9
104	hombre	61	0.40	2.33	2.50	1.83	0.41	17.1
205	mujer	60	0.31	2.53	3.75	2.16	0.55	34.2
385	hombre	79	0.41	1.16	1.33	1.73	0.35	15.3

No hay asociación entre ADA y AST ($r_s = 0.433$; $p < 0.23$), ni entre ADA y ALT ($r_s = 0.467$; $p < 0.2$), ni entre ADA y FA ($r_s = 0.438$; $p < 0.23$), ni entre ADA y GGT ($r_s = 0.063$; $p < 0.85$), ni entre ADA y bilirrubina total ($r_s = 0.454$; $p < 0.22$).

Figura 11

ADA en la hepatitis crónica por virus B



V/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS B”

Expresamos los resultados obtenidos en las **tablas XIV y XV**. La actividad media de ADA en los casos de cirrosis hepática por virus B fué de $20'87 \pm 6'52$ U/L a 37°C . Existe diferencia significativa al comparar este grupo con el grupo control ($p < 0'0001$) (**figura 12**). No existen diferencias significativas al comparar por sexos, aunque debe tenerse en cuenta la escasa cuantía de mujeres incluidas en la muestra.

Tabla XIV

Resultados de la medida de ADA en el grupo cirrosis hepática por virus B

<i>Total</i>	$20'87 \pm 6'52$	$n=11$	<i>límites=11'90-35'50</i>
<i>Varones</i>	$22'10 \pm 6'52$	$n=8$	<i>límites=13'70-35'50</i>
<i>Mujeres</i>	$17'60 \pm 7'23$	$n=3$	<i>límites=11'90-23'90</i>

La cifra media de ADA sérica en el grupo A de Child-Pugh ha sido $23'45 \pm 2'75$ U/L, en el grupo B $16'10 \pm 3'34$ U/L y en el grupo C $20'45 \pm 3'45$ U/L; no hubo diferencia estadística al aplicar el test de Kruskal-Wallis.

No existe correlación entre ADA y AST ($r_s = -0'516$; $p < 0'1$), ni entre ADA y ALT ($r_s = -0'470$; $p < 0'14$), ni entre ADA y FA ($r_s = -0'270$; $p < 0'45$), ni entre ADA y GGT ($r_s = 0'175$; $p < 0'6$), ni entre ADA y bilirrubina ($r_s = -0'175$; $p < 0'6$).

Tabla XV

Datos obtenidos en el grupo cirrosis hepática por virus B

Nº muestr r	Sexo	Edad	ADA U/L	AST U/L	ALT U/L	FA U/L	GGT U/L	Bilirru mg/dL	Encef alopatía	Ascitis	Albú m g/dL	Protr %	Grado Child
107	H	55	18'1	31	33	100	5	0'5	no	no	4'0	95	A
109	H	62	22'4	30	38	100	20	0'8	no	no	3'8	97	A
150	H	60	13'7	100	120	140	15	3'0	no	no	3'0	58	B
151	H	60	22'7	35	40	200	18	0'2	no	ligera	2'8	60	B
156	H	66	16'3	34	35	104	10	0'2	no	no	3'7	79	A
167	H	63	35'5	25	29	90	21	0'5	no	no	4'5	97	A
185	H	79	24'5	29	28	108	18	1'0	no	no	4'0	98	A
188	M	73	11'9	140	150	140	21	1'5	no	ligera	3'0	85	B
213	M	63	23'9	150	200	145	30	4'0	I	moder a	3'2	27	C
224	H	70	23'9	40	41	80	15	0'8	no	no	3'8	97	A
297	M	58	17'0	70	80	150	35	5'0	III	masiva	1'5	20	C

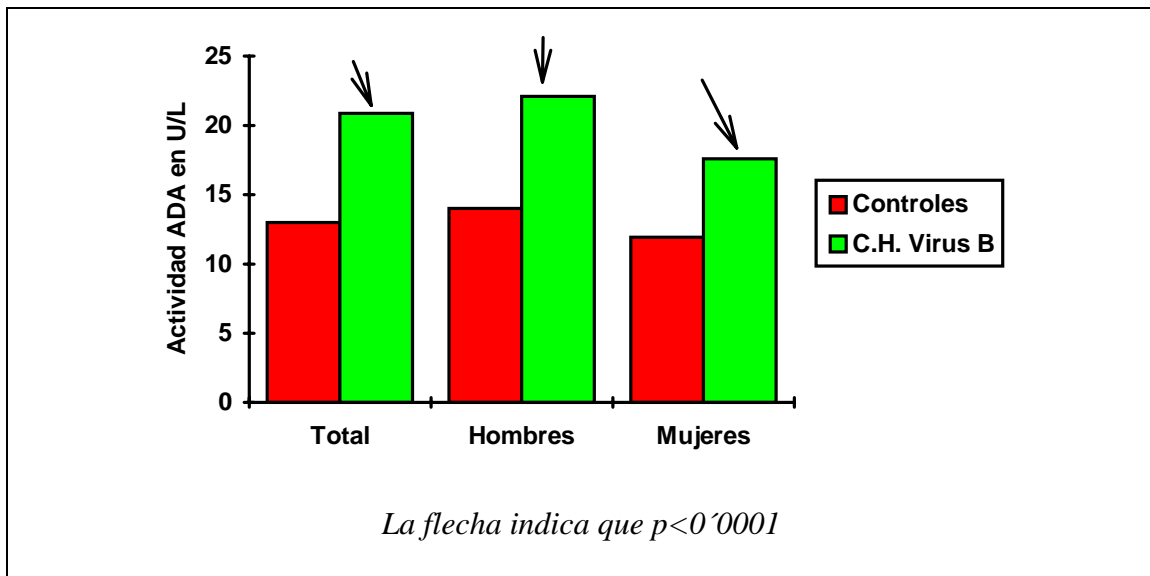
Tabla XV (Bis)

Datos obtenidos en el grupo cirrosis hepática por virus B (Unidades S.I.)

Nº muestr r	Sex	Eda	ADA µkat/L	AST µkat/L	ALT µkat/L	FA µkat/L	GGT µkat/L	Bilirru µmol/L	Encef	Asciti	Albú g/L	Protr %	Grad Child
107	H	55	0.30	0.51	0.55	1.66	0.08	8.55	no	no	40	95	A
109	H	62	0.37	0.50	0.63	1.66	0.33	13.68	no	no	38	97	A
150	H	60	0.22	1.66	2.00	2.33	0.25	51.30	no	no	30	58	B
151	H	60	0.37	0.58	0.66	3.33	0.30	3.42	no	ligera	28	60	B
156	H	66	0.27	0.56	0.58	1.73	0.16	3.42	no	no	37	79	A
167	H	63	0.59	0.41	0.48	1.50	0.35	8.55	no	no	45	97	A
185	H	79	0.40	0.48	0.46	1.80	0.30	17.10	no	no	40	98	A
188	M	73	0.19	2.33	2.50	2.33	0.35	25.65	no	ligera	30	85	B
213	M	63	0.39	2.50	3.33	2.41	0.50	68.40	I	mode r	32	27	C
224	H	70	0.39	0.66	0.68	1.33	0.25	13.68	no	no	38	97	A
297	M	58	0.28	1.16	1.33	2.50	0.58	85.50	III	masiv	15	20	C

Figura 12

ADA en la cirrosis hepática por virus B



VI/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C”

En las **tablas XVI y XVII** se muestran los resultados obtenidos en los pacientes con hepatitis crónica secundaria a infección por el virus C de la hepatitis. La cifra media de actividad ADA fué de $20'66 \pm 7'96$ U/L a 37°C. Existe diferencia significativa respecto al grupo control ($p < 0'0001$) (**figura 13**). No existe diferencia en cuanto a sexos. No hemos investigado si hay diferencias en cuanto a edad por ser todos los enfermos mayores de 40 años.

Tabla XVI

Resultados de la medida de ADA en el grupo hepatitis crónica por virus C

<i>Total</i>	$20'66 \pm 7'96$	$n=28$	<i>límites=8'4-43'7</i>
<i>Varones</i>	$21'90 \pm 10'31$	$n=13$	<i>límites=8'4-43'7</i>
<i>Mujeres</i>	$19'54 \pm 5'58$	$n=15$	<i>límites=11'2-27'5</i>

Al aplicar el test de correlación de Spearman no hemos encontrado asociación entre ADA y AST ($r_s = 0'130$; $p < 0'51$), ni entre ADA y ALT ($r_s = 0'190$; $p < 0'33$), ni entre ADA y FA ($r_s = -0'311$; $p < 0'11$), ni entre ADA y GGT ($r_s = -0'185$; $p < 0'343$), ni tampoco entre ADA y bilirrubina total ($r_s = -0'263$; $p < 0'18$).

Tabla XVII

Datos obtenidos en el grupo hepatitis crónica por virus C

Nº muestra	Sexo	Edad	ADA U/L	AST U/L	ALT U/L	FA U/L	GGT U/L	Bilirrubí mg/dL
37	mujer	61	11´2	77	85	100	20	0´8
38	mujer	52	16´4	160	202	145	30	0´9
40	hombre	77	13´7	33	40	115	38	1´5
42	mujer	73	16´6	39	50	107	17	1´0
46	mujer	42	27´5	75	90	104	35	0´2
111	mujer	62	17´3	55	60	200	55	0´2
134	hombre	60	19´2	81	99	100	14	0´5
155	hombre	63	18´3	110	149	115	15	0´7
159	hombre	60	23´8	47	53	200	18	0´2
205	mujer	60	18´9	70	80	145	35	3´0
207	hombre	67	30´5	149	210	130	30	2´0
221	hombre	70	35´0	34	49	100	29	0´2
232	hombre	63	43´7	77	82	99	20	0´8
245	hombre	62	8´4	55	71	105	28	0´7
265	hombre	91	17´2	28	33	110	18	1´0
267	hombre	64	14´4	102	135	200	40	3´0
288	mujer	58	22´2	81	87	100	15	0´9
292	mujer	62	27´3	225	300	120	28	1´5
302	mujer	64	13´2	71	74	151	19	2´0
322	hombre	68	18´7	120	150	140	35	1´5
339	mujer	53	16´0	40	50	80	30	0´9
340	mujer	60	17´6	75	152	130	26	0´8
344	mujer	84	13´0	37	38	110	30	0´3
346	hombre	63	12´0	200	204	140	40	0´9
354	mujer	90	30´0	65	78	108	15	0´8
360	mujer	78	24´0	82	99	80	28	0´5
372	mujer	43	22´0	50	60	100	25	0´8
395	hombre	67	30´5	71	89	70	24	0´2

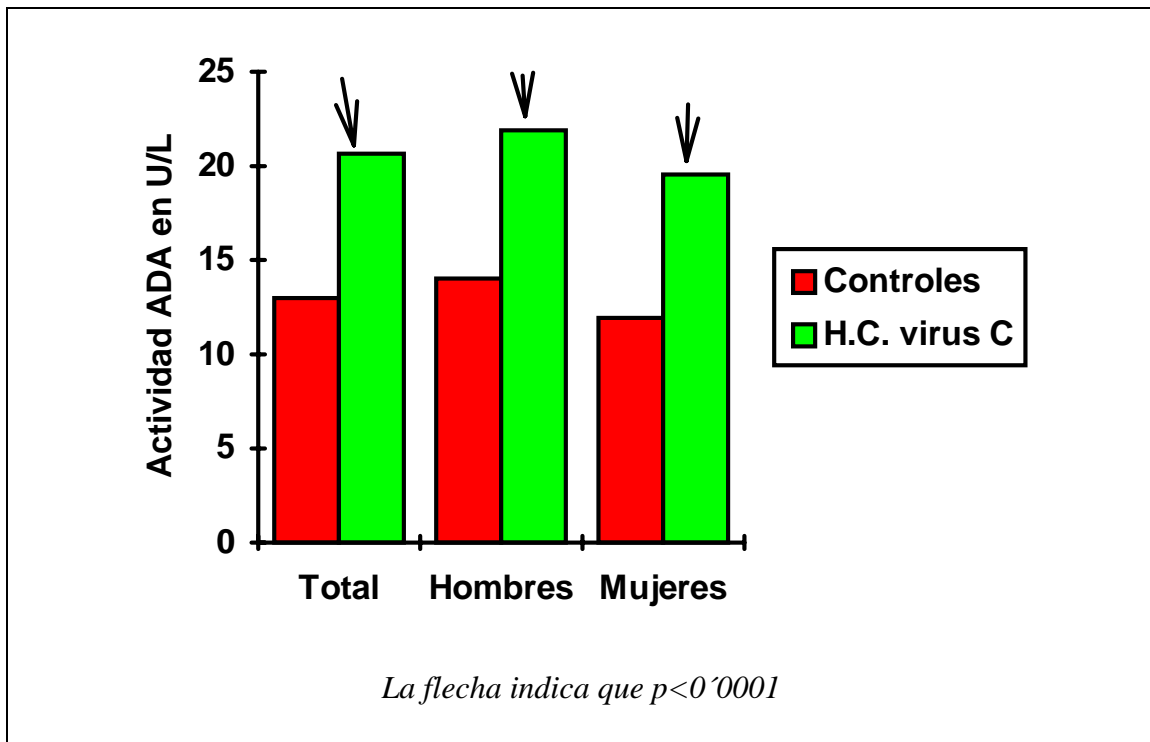
Tabla XVII (Bis)

Datos obtenidos en el grupo hepatitis crónica por virus C (Unidades S.I.)

Nº muestra	Sexo	Edad	ADA µkat/L	AST µkat/L	ALT µkat/L	FA µkat/L	GGT µkat/L	Bilirrubí µmol/L
37	mujer	61	0.18	1.28	1.41	1.66	0.33	13.62
38	mujer	52	0.27	2.66	3.36	2.41	0.50	15.35
40	hombre	77	0.22	0.55	0.66	1.91	0.63	25.64
42	mujer	73	0.27	0.65	0.83	1.78	0.28	17.10
46	mujer	42	0.45	1.25	1.50	1.73	0.58	3.40
111	mujer	62	0.28	0.91	1.00	3.33	0.91	3.46
134	hombre	60	0.32	1.35	1.65	1.66	0.23	8.54
155	hombre	63	0.30	1.83	2.48	1.91	0.25	11.96
159	hombre	60	0.39	0.78	0.88	3.33	0.30	3.43
205	mujer	60	0.31	1.16	1.33	2.41	0.58	51.37
207	hombre	67	0.50	2.48	3.50	2.16	0.50	34.25
221	hombre	70	0.58	0.56	0.81	1.66	0.48	3.40
232	hombre	63	0.72	1.28	1.36	1.65	0.33	13.67
245	hombre	62	0.14	0.91	1.18	1.75	0.46	11.96
265	hombre	91	0.28	0.46	0.55	1.83	0.30	27.12
267	hombre	64	0.24	1.70	2.25	3.33	0.66	51.35
288	mujer	58	0.37	1.35	1.45	1.66	0.25	15.30
292	mujer	62	0.45	3.75	5.00	2.00	0.46	25.65
302	mujer	64	0.22	1.18	1.23	2.51	0.31	34.20
322	hombre	68	0.31	2.00	2.50	2.33	0.58	25.65
339	mujer	53	0.26	0.66	0.83	1.33	0.50	15.34
340	mujer	60	0.29	1.25	2.53	2.16	0.43	13.68
344	mujer	84	0.21	0.61	0.63	1.83	0.50	5.13
346	hombre	63	0.20	3.33	3.40	2.33	0.66	15.31
354	mujer	90	0.50	1.08	1.30	1.80	0.25	13.61
360	mujer	78	0.40	1.36	1.65	1.33	0.46	8.58
372	mujer	43	0.36	0.83	1.00	1.66	0.41	13.64
395	hombre	67	0.50	1.18	1.48	1.16	0.40	3.48

Figura 13

ADA en la hepatitis crónica por virus C



VII/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS C”

En las **tablas XVIII y XIX** se reflejan los resultados de la medida de ADA en los enfermos con cirrosis hepática debida a la infección por virus C de la hepatitis. La actividad media de ADA fué de $23'04 \pm 6'95$ U/L a 37°C. Existen diferencias significativas respecto al grupo control ($p < 0'0001$) (**figura 14**) y no existen diferencias entre los dos sexos. Todos los enfermos son mayores de 40 años, por lo que no hemos estudiado sí hay diferencia de actividad de ADA en cuanto a la edad de los pacientes.

Tabla XVIII

Resultados de la actividad de ADA en el grupo cirrosis hepática por virus C

<i>Total</i>	$23'04 \pm 6'95$	$n=29$	<i>límites=12'0-40'0</i>
<i>Varones</i>	$25'85 \pm 8'40$	$n=9$	<i>límites=18'0-40'0</i>
<i>Mujeres</i>	$21'63 \pm 6'45$	$n=20$	<i>límites=12'0-33'4</i>

La media de actividad ADA en el grupo A de Child-Pugh es de $23'18 \pm 1'86$, en el grupo B $24'69 \pm 1'25$, y en el grupo C $20'94 \pm 2'07$ U/L. No hay diferencia estadística entre los tres grupos.

No hay asociación estadística entre ADA y AST ($r_s = -0'211$; $p < 0'27$), ni entre ADA y ALT ($r_s = -0'196$; $p < 0'35$), ni entre ADA y FA ($r_s = 0'02$; $p < 0'1$), ni entre ADA y GGT ($r_s = -0'161$; $p < 0'41$), ni entre ADA y bilirrubina ($r_s = -0'002$; $p < 0'1$).

Tabla XIX

Datos obtenidos en el grupo cirrosis hepática por virus C

Nº muestr r	Sexo	Edad	ADA U/L	AST U/L	ALT U/L	FA U/L	GGT U/L	Bilirru mg/dL	Encefá lopatía	Ascitis	Albúm g/dL	Protro %	Grado Child
11	M	62	24´4	25	26	115	28	1´5	no	no	4´0	70	A
35	H	77	19´5	35	41	108	18	2´5	no	no	4´0	93	A
64	M	57	23´1	75	90	104	35	0´2	no	no	3´7	79	A
99	H	60	30´0	50	55	200	55	0´2	no	ligera	2´8	60	B
122	M	60	15´0	80	100	150	64	7´0	II	masiva	1´5	95	C
133	H	58	18´0	110	150	118	15	0´7	no	no	4´5	65	A
153	M	60	26´8	45	50	200	18	0´2	no	ligera	2´8	60	B
160	H	61	18´0	70	80	150	35	5´0	III	masiva	1´5	20	C
161	H	60	25´4	150	200	145	30	4´0	I	moder a	3´2	27	C
166	M	79	21´7	34	49	110	31	0´2	no	no	4´5	100	A
177	H	65	23´0	71	82	180	35	0´2	no	no	3´7	79	A
182	M	79	18´0	75	80	100	20	0´8	no	no	3´8	97	A
206	M	63	14´0	50	49	105	36	0´5	I	no	2´5	98	B
226	M	52	33´4	28	29	108	18	1´0	no	no	4´0	98	A
227	M	60	26´6	100	125	200	40	6´0	I	ligera	3´5	60	B
229	H	59	26´6	80	85	200	35	4´0	no	no	5´0	95	B
233	M	86	28´4	90	93	110	40	0´9	no	no	3´8	100	A
275	M	58	15´0	70	73	150	64	7´0	II	masiva	1´5	95	C
285	M	52	27´8	12	15	110	18	0´3	no	no	3´9	100	A
286	M	58	25´7	110	115	140	60	3´0	no	no	3´0	58	B
290	H	95	35´2	35	40	80	30	0´9	no	no	4´0	98	A
293	M	58	31´3	72	150	130	56	5´0	II	masiva	2´0	29	C
298	M	58	17´8	37	38	110	30	0´3	no	no	3´8	97	A
332	M	64	12´8	200	205	140	40	0´2	no	no	3´7	79	A
338	M	48	12´0	66	71	110	40	0´9	no	no	3´7	100	A
353	M	59	20´0	80	91	80	28	0´8	no	no	3´8	97	A
364	H	65	40´0	50	35	95	28	0´3	no	no	3´9	100	A
368	M	90	20´0	50	53	105	36	0´5	I	no	2´5	98	B
383	M	79	18´9	70	83	88	25	0´2	no	no	4´0	95	A

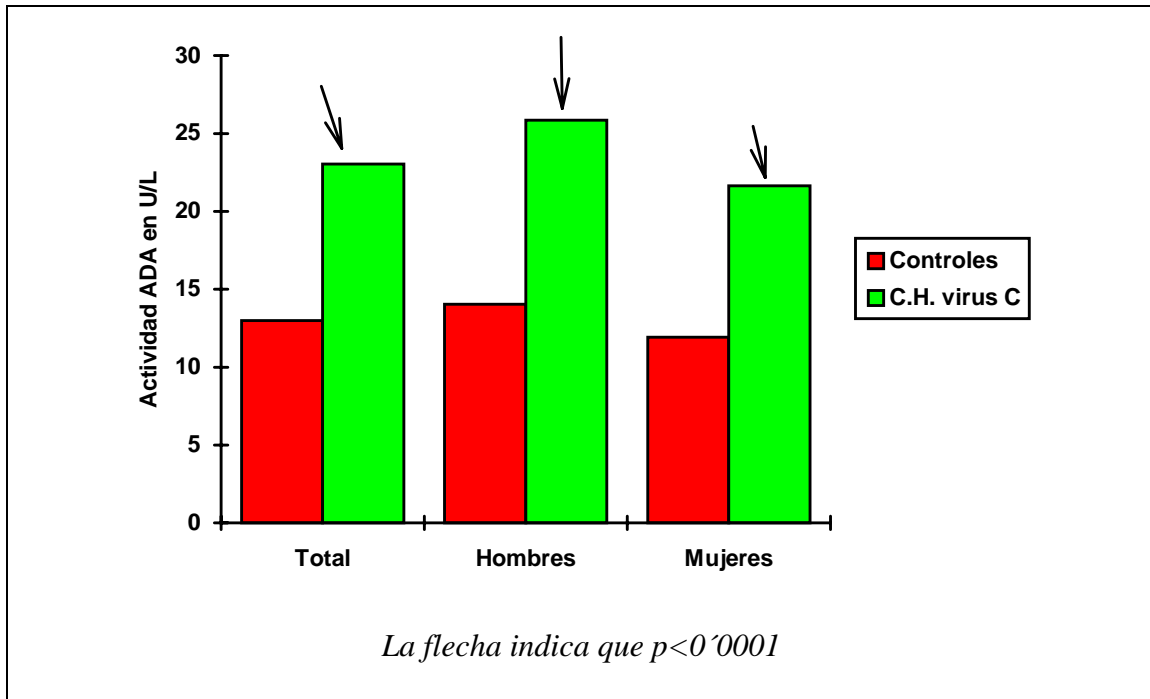
Tabla XIX (Bis)

Datos obtenidos en el grupo cirrosis hepática por virus C (Unidades S.I.)

Nº muestr r	Sex	Eda	ADA µkat/L	AST µkat/L	ALT µkat/L	FA µkat/L	GGT µkat/L	Bilirru µmol/L	Encef	Ascit	Albú g/L	Protr %	Grad Child
11	M	62	0.40	0.41	0.43	1.91	0.46	25.60	no	no	40	70	A
35	H	77	0.32	0.58	0.68	1.80	0.30	42.76	no	no	40	93	A
64	M	57	0.38	1.25	1.50	1.73	0.58	3.42	no	no	37	79	A
99	H	60	0.50	0.83	0.91	3.33	0.91	3.41	no	ligera	28	60	B
122	M	60	0.25	1.33	1.66	2.50	1.06	119.72	II	masiv	15	95	C
133	H	58	0.30	1.83	2.50	1.96	0.25	11.98	no	no	45	65	A
153	M	60	0.44	0.75	0.83	3.33	0.30	3.40	no	ligera	28	60	B
160	H	61	0.30	1.17	1.33	2.50	0.58	85.53	III	masiv	15	20	C
161	H	60	0.42	2.50	3.33	2.41	0.50	68.40	I	mode r	32	27	C
166	M	79	0.36	0.56	0.81	1.83	0.51	3.42	no	no	45	100	A
177	H	65	0.38	1.18	1.36	3.00	0.58	3.40	no	no	37	79	A
182	M	79	0.30	1.25	1.33	1.66	0.33	13.62	no	no	38	97	A
206	M	63	0.23	0.83	0.81	1.75	0.60	8.50	I	no	25	98	B
226	M	52	0.55	0.46	0.81	1.80	0.01	17.10	no	no	40	98	A
227	M	60	0.44	1.66	2.08	3.33	0.66	102.62	I	ligera	35	60	B
229	H	59	0.44	1.33	1.41	3.33	0.58	68.41	no	no	50	95	B
233	M	86	0.47	1.50	1.55	1.83	0.66	15.30	no	no	38	100	A
275	M	58	0.25	1.16	1.21	2.50	1.06	119.71	II	masiv	15	95	C
285	M	52	0.46	0.20	0.25	1.83	0.30	5.10	no	no	39	100	A
286	M	58	0.42	1.83	1.91	2.33	1.00	51.33	no	no	30	58	B
290	H	95	0.58	0.58	0.66	1.33	0.50	15.36	no	no	40	98	A
293	M	58	0.52	1.20	2.50	2.16	0.93	88.50	II	masiv	20	29	C
298	M	58	0.29	0.61	0.63	1.83	0.50	5.10	no	no	38	97	A
332	M	64	0.21	3.33	3.41	2.33	0.66	3.41	no	no	37	79	A
338	M	48	0.20	1.10	1.18	1.83	0.66	15.38	no	no	37	100	A
353	M	59	0.33	1.33	1.51	1.33	0.46	13.65	no	no	38	97	A
364	H	65	0.66	0.83	0.58	1.58	0.46	5.10	no	no	39	100	A
368	M	90	0.33	0.83	0.88	1.75	0.60	8.53	I	no	25	98	B
383	M	79	0.31	1.16	1.38	1.46	0.41	3.49	no	no	40	95	A

Figura 14

ADA en la cirrosis hepática por virus C



VIII/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO SÍNDROME SECO (SÍNDROME DE SJÖGREN Y QUERATOCONJUNTIVITIS SECA)”

En las **tablas XX, XXI, XXII y XXIII** se exponen los resultados de la actividad de ADA en pacientes con síndrome seco. La actividad media de ADA en síndrome de Sjögren fué de $11'50 \pm 1'09$ U/L a 37°C, no existiendo diferencia significativa con respecto al grupo control (**figura 15**); no hemos encontrado diferencias significativas en la comparación de sexos; no hemos realizado estudio para ver si hay diferencias en cuanto a la edad, ya que todos los pacientes superan los 40 años. En cuanto a la queratoconjuntivitis seca, la media es $11'67 \pm 0'7$ U/L a 37°C, sin diferencias con el grupo control (**figura 16**); tampoco hay diferencia significativa en cuanto a sexo o edad. No hay diferencia significativa al comparar ambos grupos de síndrome seco.

Tabla XX

Resultados de la medida de ADA en el grupo síndrome de Sjögren

<i>Total</i>	$11'50 \pm 1'09$	<i>n=13</i>	<i>límites=5'90-18'50</i>
<i>Varones</i>	$9'27 \pm 2'03$	<i>n=3</i>	<i>límites=5'90-18'50</i>
<i>Mujeres</i>	$11'87 \pm 1'35$	<i>n=10</i>	<i>límites=9'50-17'10</i>

Tabla XXI**Resultados de la medida de ADA en el grupo queratoconjuntivitis seca**

<i>Total</i>	$11'67 \pm 0'71$	$n=16$	<i>límites=6'70-17'10</i>
<i>Varones</i>	$9'38 \pm 0'94$	$n=4$	<i>límites=6'70-11'60</i>
<i>Mujeres</i>	$13'04 \pm 0'90$	$n=12$	<i>límites=9'50-17'10</i>

Tabla XXII**Datos obtenidos en el grupo síndrome de Sjögren**

Nº de muestra	Sexo	Edad	Actividad ADA U/L
195	mujer	62	7'7
197	hombre	80	5'9
261	mujer	64	7'8
263	mujer	58	15'2
268	hombre	58	12'9
348	mujer	79	18'5
356	mujer	61	10'0
361	hombre	63	15'0
391	mujer	63	17'0
393	mujer	80	9'0
398	mujer	45	14'6
400	mujer	64	7'8
401	mujer	58	15'2

Tabla XXIII**Datos obtenidos en el grupo queratoconjuntivitis seca**

Nº de muestra	Sexo	Edad	Actividad ADA U/L
7	mujer	63	17'1
24	mujer	58	11'0
32	mujer	66	11'3
41	mujer	56	14'5
44	mujer	58	10'7
77	hombre	43	11'4
82	mujer	63	11'7
83	mujer	62	11'7
100	mujer	58	13'7
135	mujer	60	11'1
210	hombre	67	8'4
240	hombre	63	6'7
266	hombre	45	8'8
320	mujer	45	11'6
341	mujer	54	11'8
362	mujer	61	17'0

Figura 15

ADA en el síndrome de Sjögren

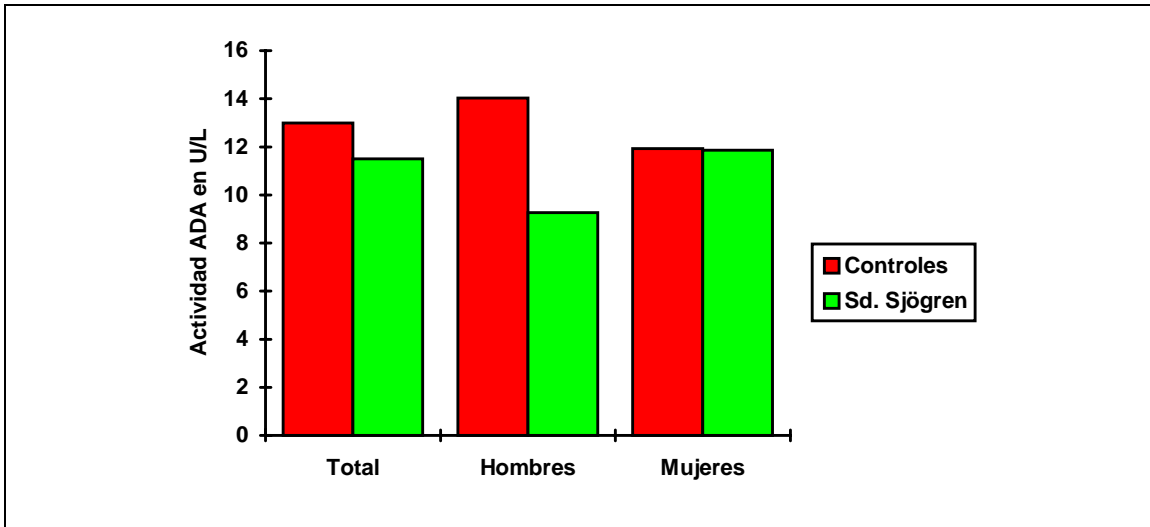
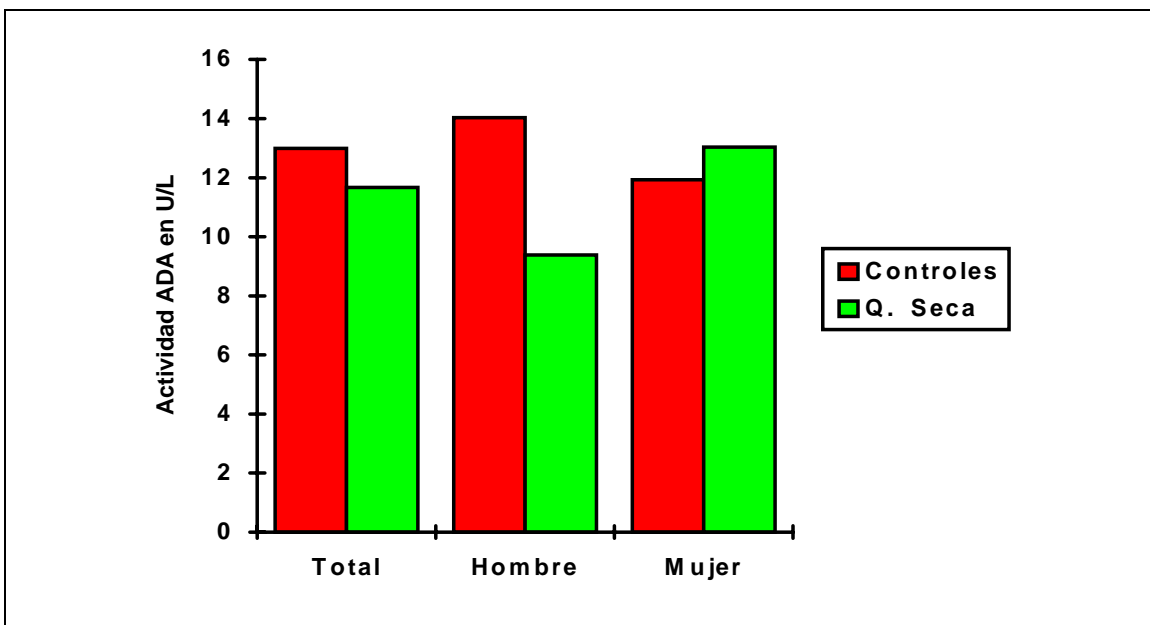


Figura 16

ADA en la queratoconjuntivitis seca



**IX/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO ARTERITIS
DE LA ARTERIA TEMPORAL”**

Se exponen los resultados en las **tablas XXIV y XXV**. La cifra media de actividad ADA en el grupo arteritis de la Temporal ha sido de $11'6 \pm 0'75$ U/L a 37°C. No existe diferencia estadística con respecto al grupo control (**figura 17**), y no hemos encontrado tampoco diferencia en cuanto al sexo de los sujetos estudiados.

Tabla XXIV

Resultados de la medida de ADA en el grupo arteritis de la Temporal

<i>Total</i>	$11'6 \pm 0'75$	<i>n=6</i>	<i>límites=11'0-12'8</i>
<i>Varones</i>	$12'55 \pm 1'38$	<i>n=2</i>	<i>límites=12'3-12'8</i>
<i>Mujeres</i>	$11'12 \pm 0'56$	<i>n=4</i>	<i>límites=11'0-11'3</i>

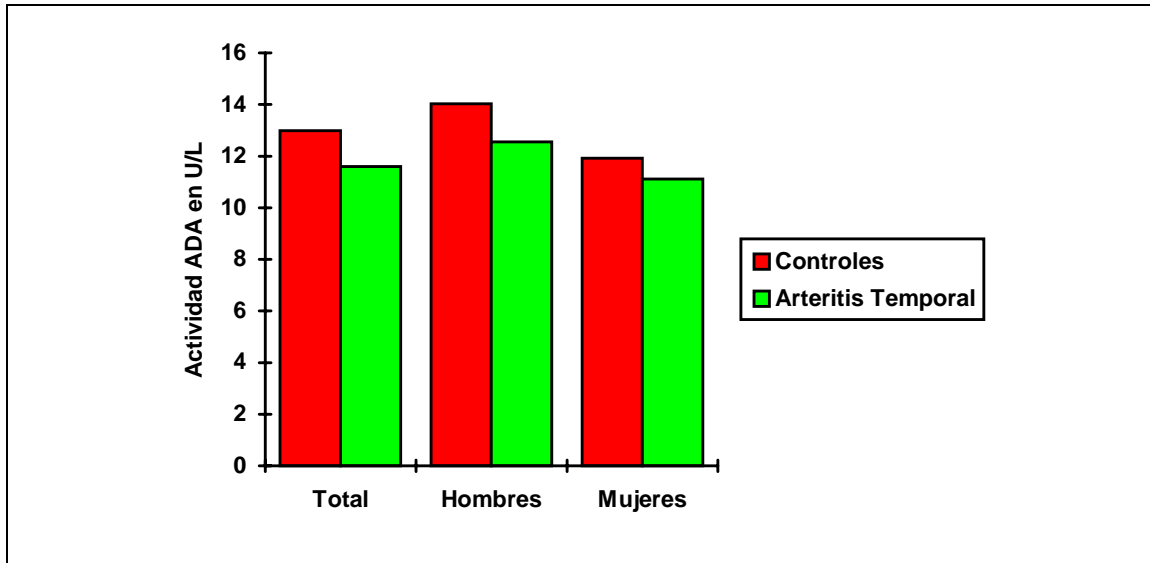
Tabla XXV

Datos obtenidos en el grupo arteritis de la Temporal

Sexo	Nº de muestra	Edad	Nivel de ADA
hombre	34	78	12'8
mujer	179	82	11'1
mujer	381	67	11'1
hombre	403	82	12'3
mujer	404	85	11'0
mujer	405	89	11'3

Figura 17

ADA en la arteritis de la arteria Temporal



X/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO ARTRITIS REUMATOIDE”

Los resultados obtenidos están reflejados en las **tablas XXVI y XXVII**. La cifra media de ADA en nuestros pacientes con artritis reumatoide ha sido de $15'14 \pm 4'86$ U/L a 37 °C. Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar este grupo con el grupo control ($p < 0'05$) (**figura 18**), y no existe diferencia en cuanto a los sexos, si bien hemos de tener en cuenta el pequeño tamaño de la muestra.

Tabla XXVI

Resultados de la medida de ADA en el grupo artritis reumatoide

<i>Total</i>	$15'14 \pm 4'86$	$n=9$	<i>límites=7'80-22'40</i>
<i>Varones</i>	$15'20 \pm 0'94$	$n=4$	<i>límites=13'90-16'20</i>
<i>Mujeres</i>	$15'10 \pm 6'83$	$n=5$	<i>límites=7'80-22'40</i>

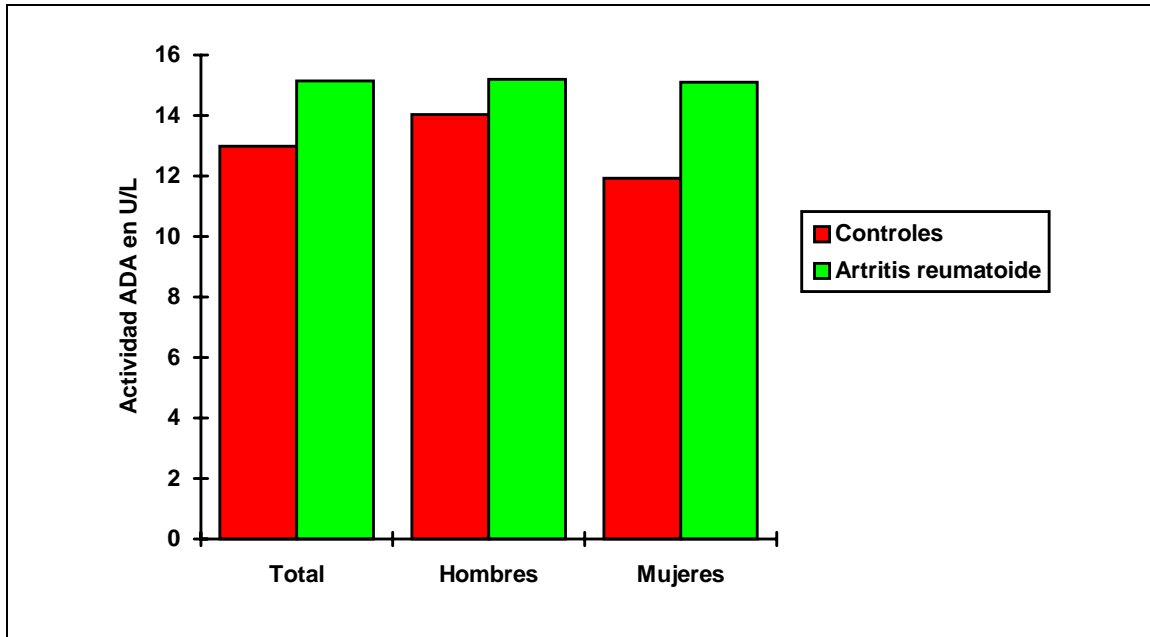
Tabla XXVII

Datos obtenidos en el grupo artritis reumatoide

Nº de muestra	Sexo	Edad	Actividad ADA U/L
110	mujer	79	22'4
131	hombre	60	15'0
139	hombre	60	15'7
195	mujer	62	7'8
261	mujer	64	7'8
276	hombre	71	16'2
300	hombre	58	13'9
348	mujer	79	18'5
358	mujer	63	19'0

Figura 18

ADA en la artritis reumatoide



XI/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”

En la **tabla XXVIII** se exponen los datos obtenidos en pacientes con lupus. La media obtenida de los niveles de actividad ADA en nuestros pacientes con lupus ha sido de 18.87 ± 4.76 U/L a 37°C. Existe diferencia estadísticamente significativa al comparar este grupo con el grupo control ($p < 0.005$) (**figura 19**), si bien hemos de tener en cuenta el pequeño tamaño de la muestra.

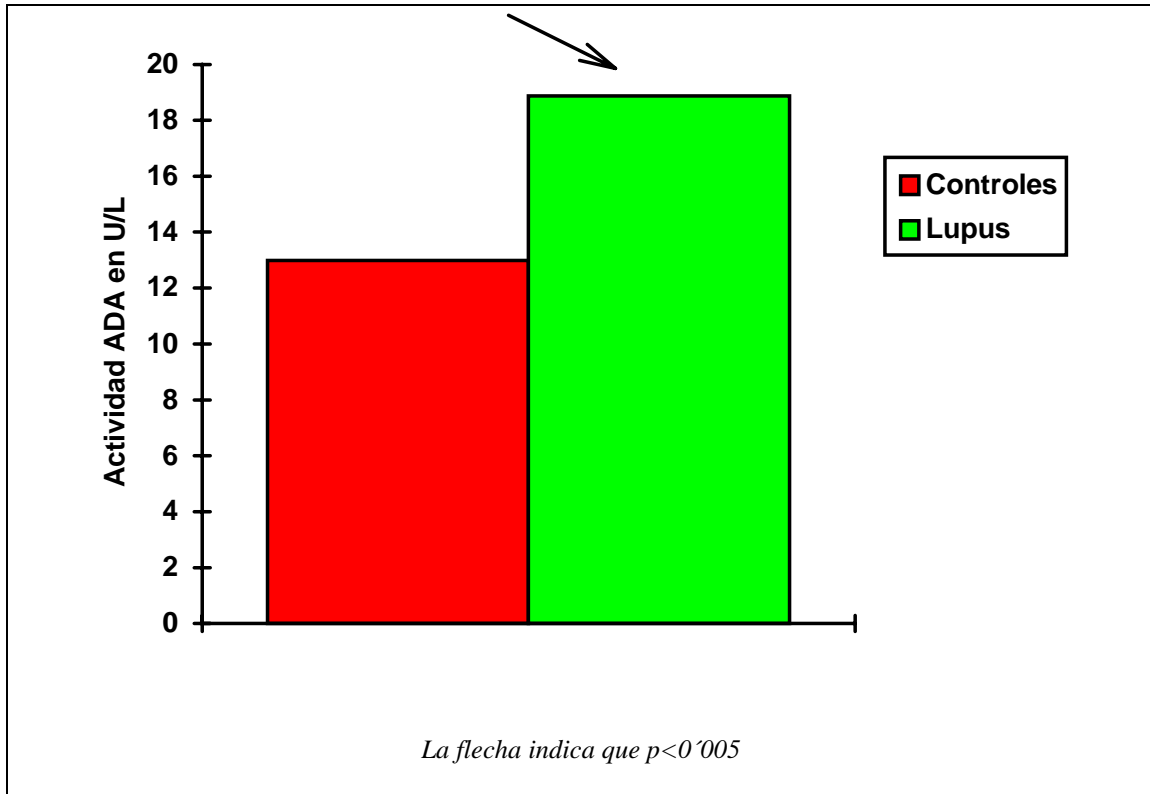
Tabla XXVIII

Datos obtenidos en el grupo lupus eritematoso sistémico

Nº de muestra	Sexo	Edad	Actividad ADA U/L
123	mujer	42	17.8
129	mujer	21	25.9
406	mujer	38	16.0
407	mujer	40	15.8
411	mujer	43	25.8
412	mujer	49	16.1
413	mujer	38	17.9
414	mujer	41	15.7

Figura 19

ADA en el lupus eritematoso sistémico



XII/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO GAMMAPATÍAS MONOCLONALES”

En la **tabla XXIX** mostramos los resultados de nuestra medida de actividad ADA en pacientes con gammapatía monoclonal. La media en nuestro grupo de enfermos fué de $12'50 \pm 6'10$ U/L a 37°C. No hemos encontrado diferencia estadística al comparar este grupo con el grupo control, y no hemos visto diferencia en cuanto al sexo.

Tabla XXIX

Resultados de la medida de ADA en el grupo gammapatía monoclonal

<i>Total</i>	$12'50 \pm 6'10$	$n=24$	<i>límites=3'60-18'20</i>
<i>Varones</i>	$12'52 \pm 2'62$	$n=9$	<i>límites=9'51-18'10</i>
<i>Mujeres</i>	$12'40 \pm 7'56$	$n=15$	<i>límites=3'80-18'20</i>

Los datos obtenidos en el subgrupo mieloma múltiple se expresan en la **tabla XXX**, siendo la actividad media de ADA de $12'39 \pm 0'95$ (**figura 20**), aplicando el estadiaje de Durie y Salmon, de los 13 enfermos 6 entran en el estadio III, 5 en el I y 2 en el II.

Los datos en el subgrupo gammapatía monoclonal de significado incierto tipo IgA están expuestos en la **tabla XXXI**, siendo la media de actividad ADA de $12'64 \pm 1'14$ U/L (**figura 21**).

No hay diferencias significativas al comparar las cifras de ADA sérica en los subgrupos mieloma múltiple y gammapatía monoclonal de significado incierto tipo IgA (**figura 22**).

Dentro del subgrupo mieloma múltiple, si comparamos las cifras de ADA entre los distintos estadios de Durie y Salmon (test de Kruskal-Wallis) no se encuentran tampoco diferencias significativas.

Tabla XXX

Datos obtenidos en pacientes con mieloma múltiple

Nº muestra	Sexo	Edad	ADA U/L	Hb g/dL	Calcio mg/dL	Ig G mg/dL	Prot.BJ g/24 h	Estadio
33	Mujer	92	7'8	12	8'7	300	2	I
50	Hombre	88	9'51	7	8'5	400	2	III
55	Mujer	88	15'2	11	13	2000	5	III
57	Mujer	89	12'0	11	9'1	400	3'2	I
58	Mujer	59	12'6	6	12	6000	8	III
78	Hombre	89	10'6	12	10	200	1'8	I
142	Hombre	88	13'4	10	13	7000	15	III
305	Hombre	88	12'7	12	8'8	400	7	II
308	Hombre	89	10'0	11	8	400	8	II
334	Mujer	85	19'2	7	8'5	3000	5	III
342	Hombre	83	18'1	10	8'8	180	3'2	I
380	Mujer	85	8'9	11	10'2	400	2'5	I
388	Mujer	88	11'1	7	8	3500	6	III

Tabla XXX (Bis)

Datos obtenidos en pacientes con mieloma múltiple (Unidades S.I.)

Nº muestra	Sexo	Edad	ADA μ kat/L	Hb mmol/L	Calcio mmol/L	Ig G g/L	Prot.BJ g/24 h	Estadio
33	Mujer	92	0.13	7.4	2.1	3	2	I
50	Hombre	88	0.15	4.3	2.1	4	2	III
55	Mujer	88	0.21	6.8	3.2	20	5	III
57	Mujer	89	0.22	6.8	2.2	4	3.2	I
58	Mujer	59	0.21	3.7	3.0	60	8	III
78	Hombre	89	0.17	7.4	2.5	2	1.8	I
142	Hombre	88	0.22	6.2	3.2	70	15	III
305	Hombre	88	0.21	7.4	2.2	4	7	II
308	Hombre	89	0.16	6.8	2.0	4	8	II
334	Mujer	85	0.32	4.3	2.1	30	5	III
342	Hombre	83	0.30	6.2	2.2	1.8	3.2	I
380	Mujer	85	0.14	6.8	2.5	4	2.5	I
388	Mujer	88	0.18	4.3	2.0	35	6	III

Tabla XXXI

Datos obtenidos en pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto IgA

Nº de muestra	Sexo	Edad	Actividad ADA U/L
66	Mujer	62	13'1
93	Mujer	75	10'9
96	Mujer	75	13'5
108	Mujer	69	12'6
126	Hombre	85	14'4
138	Hombre	60	12'3
152	Hombre	80	11'7
157	Mujer	89	17'4
178	Mujer	83	18'2
194	Mujer	86	3'8
257	Mujer	83	11'1

Figura 20

ADA en el mieloma múltiple



Figura 21

ADA en la gammapatía monoclonal de significado incierto IgA

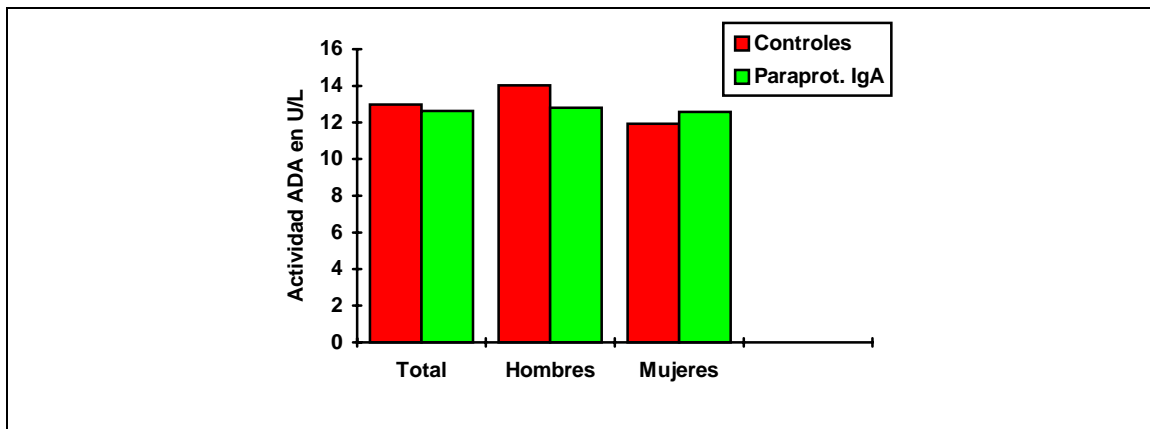
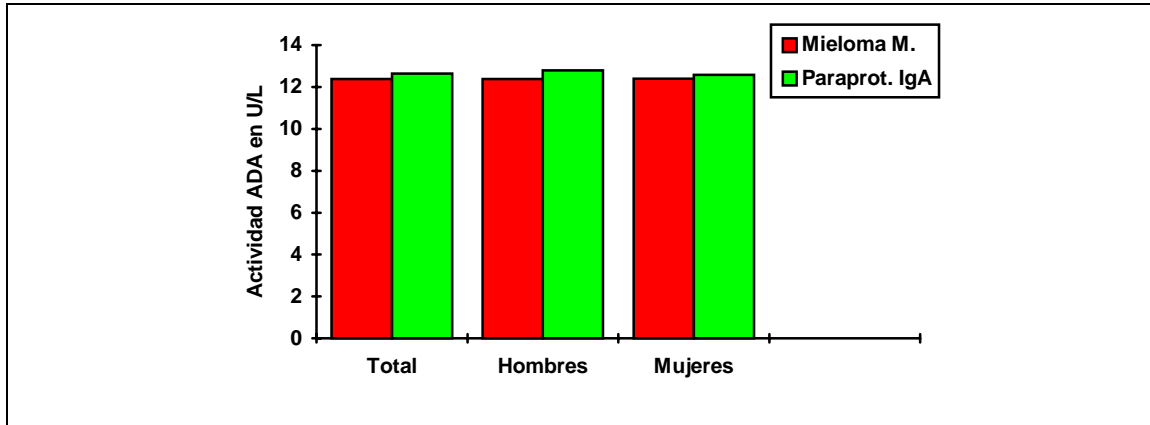


Figura 22

Comparación de la actividad ADA entre mieloma múltiple y gammapatía monoclonal de significado incierto IgA



XIII/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO LINFOMA NO HODGKIN”

Los resultados obtenidos se exponen en la **tabla XXXII**. La cifra media de ADA en nuestro grupo de pacientes con linfoma no Hodgkin fué de $12'36 \pm 5'16$ U/L a 37°C. No hemos encontrado diferencias significativas al comparar con el grupo control (**figura 23**); al ser todos los pacientes varones salvo una mujer no hemos investigado si existen diferencias en cuanto a sexo.

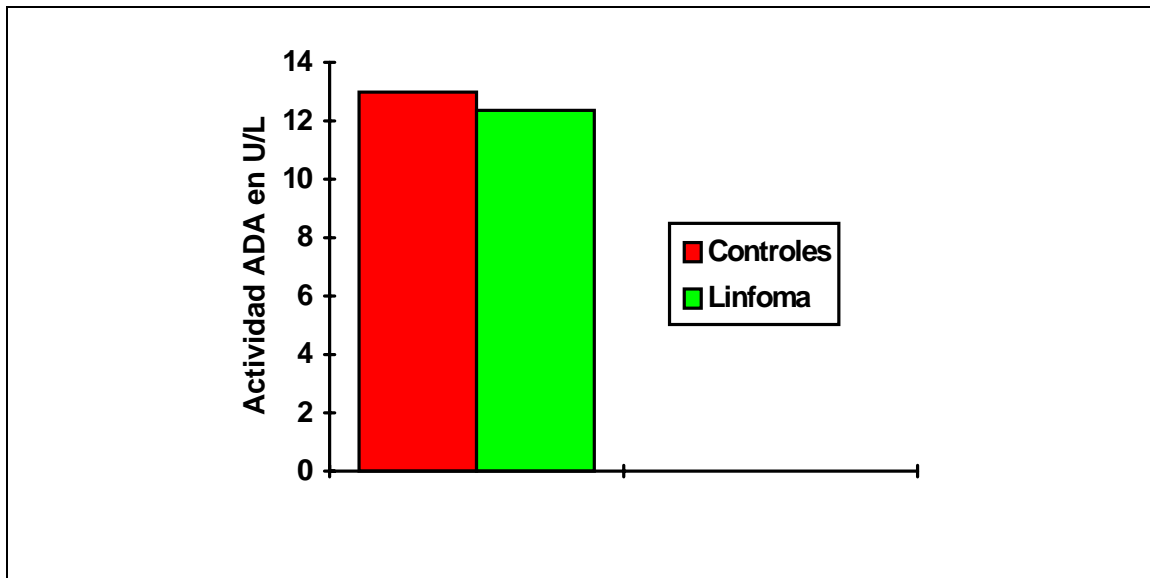
Tabla XXXII

Datos obtenidos en el grupo linfoma no Hodgkin

Nº de muestra	Sexo	Edad	Actividad ADA U/L
10	hombre	62	20'9
79	hombre	60	11'8
119	hombre	62	15'1
130	hombre	60	19'4
273	hombre	61	15'8
312	hombre	70	8'2
313	hombre	62	6'5
314	hombre	62	6'2
315	hombre	72	7'5
336	hombre	48	10'8
337	hombre	54	6'5
350	hombre	60	17'0
402	hombre	61	15'0

Figura 23

ADA en linfomas no Hodgkin



XIV/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA B”

Se exponen los resultados obtenidos en las **tablas XXXIII y XXXIV**. La cifra media de ADA ha sido de $13'38 \pm 4'78$ U/L a 37°C. No existe diferencia estadística con respecto al grupo control y tampoco al comparar los dos sexos (**figura 24**).

Tabla XXXIII

Resultados de la medida de ADA en el grupo leucemia linfoide crónica B

<i>Total</i>	$13'38 \pm 4'78$	<i>n=22</i>	<i>límites=7'3-28'6</i>
<i>Varones</i>	$11'87 \pm 3'31$	<i>n=14</i>	<i>límites=7'3-16'0</i>
<i>Mujeres</i>	$16'02 \pm 6'94$	<i>n=8</i>	<i>límites=10'6-28'6</i>

Figura 24

ADA en la leucemia linfoide crónica B

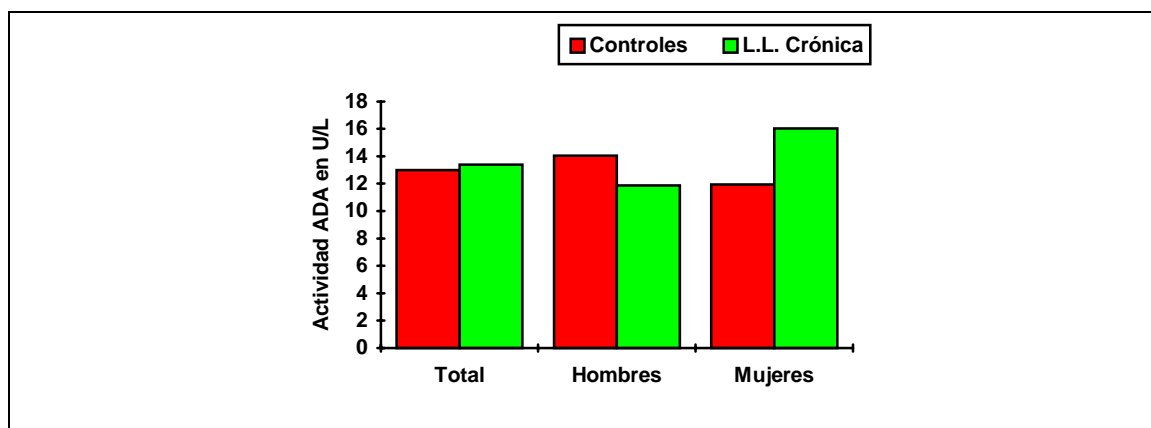


Tabla XXXIV

Datos obtenidos en el grupo leucemia linfoide crónica B

Nº de muestra	Sexo	Edad	Actividad ADA U/L
9	hombre	61	12'9
62	mujer	76	17'2
80	hombre	83	10'6
87	mujer	76	11'3
91	hombre	88	10'0
95	hombre	61	12'0
117	mujer	60	13'4
120	mujer	67	22'0
121	hombre	82	15'5
127	mujer	62	13'9
137	hombre	61	15'2
181	hombre	93	16'5
191	hombre	90	16'0
238	mujer	86	11'2
259	mujer	78	10'6
294	mujer	92	28'6
321	hombre	92	11'6
324	hombre	94	7'3
345	hombre	72	9'0
347	hombre	58	9'0
367	hombre	70	10'0
370	hombre	78	10'6

XV/ “DE LA ACTIVIDAD ADA EN EL GRUPO LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA”

Pueden ser vistos los resultados obtenidos en las **tablas XXXV y XXXVI**. La cifra media de actividad ADA en el grupo pacientes afectados de leucemia mieloide crónica ha sido de $14'83 \pm 6'58$ U/L a 37°C . No hay diferencia estadísticamente significativa al comparar a estos enfermos con el grupo control, ni tampoco en la comparación entre sexos (**figura 22**).

Tabla XXXV

Resultados de la medida de ADA en el grupo leucemia mieloide crónica

<i>Total</i>	$14'83 \pm 6'58$	<i>n=17</i>	<i>límites=6'3-35'57</i>
<i>Varones</i>	$13'25 \pm 4'27$	<i>n=8</i>	<i>límites=6'3-16'8</i>
<i>Mujeres</i>	$16'24 \pm 8'41$	<i>n=9</i>	<i>límites=9'0-35'5</i>

Figura 25

ADA en la leucemia mieloide crónica

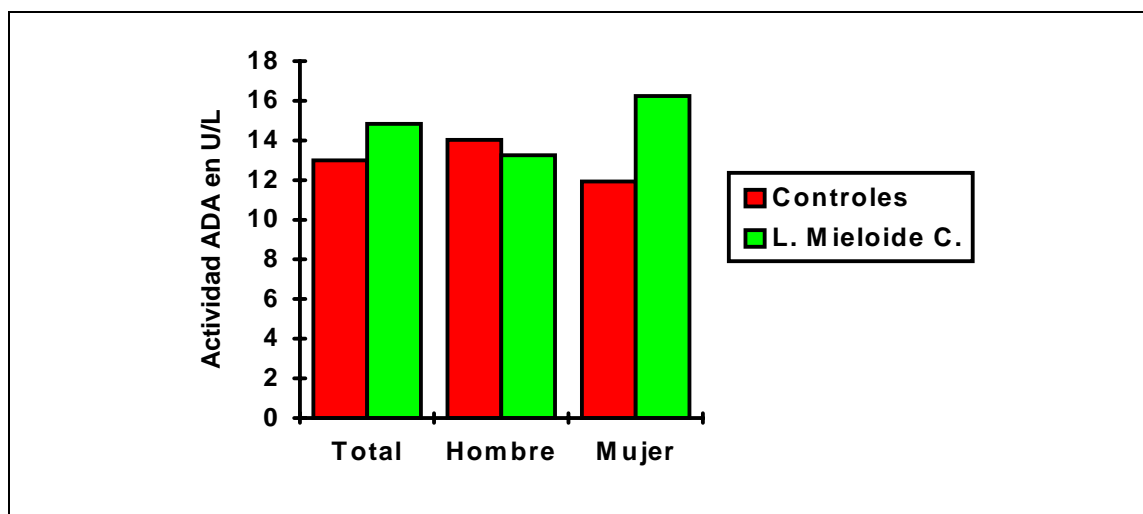


Tabla XXXVI

Datos obtenidos en el grupo leucemia mieloide crónica

Nº de muestra	Sexo	Edad	Actividad ADA U/L
1	hombre	73	13'8
47	hombre	83	8'15
60	hombre	67	14'1
83	mujer	68	12'1
116	mujer	62	35'5
125	mujer	60	17'7
136	hombre	61	14'9
144	hombre	65	14'9
146	hombre	60	16'8
147	mujer	60	13'4
150	hombre	62	17'1
154	mujer	76	11'4
158	mujer	62	22'7
164	mujer	47	12'5
188	mujer	73	11'9
262	hombre	95	6'3
363	mujer	57	9'0

DISCUSIÓN

I/ “SOBRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL GRUPO CONTROL”

Las cifras de actividad ADA en suero que hemos encontrado en nuestro grupo control difieren ligeramente de las dadas por Giusti en 1974 (cuyo método hemos seguido), ya que frente a la media obtenida por este autor, que es de 17.05 ± 3.7 U/L a 37°C , nosotros hemos dado un valor de 12.99 ± 1.83 U/L a 37°C ; no obstante el mismo autor admite que existen grandes divergencias a la hora de asignar los valores de la normalidad de esta enzima en suero por parte de la comunidad científica, aún cuando se use el mismo método o similares, y así encontramos cifras de actividad tan lejanas a la nuestra como 2.38 ± 1.43 U/L (Goldberg, 1965) o 5.4 ± 1.12 U/L (Secchi et al, 1967) y cifras mucho más parecidas a las que hemos aportado en nuestro trabajo tales como 12.49 ± 2.5 U/L (Schwartz et al, 1959), 15.8 ± 3.7 (Giusti y Gakis, 1971), o 22.8 ± 3.35 U/L (Sánchez et al, 1989).

Al observar nuestros datos hemos encontrado gran disparidad en las cifras obtenidas, como puede verse en las **tablas VI y VII** los niveles de actividad de ADA oscilan entre 11.1 U/L y 18.1 U/L, estando la mayoría de los datos obtenidos en torno a 12 U/L.

Coincidimos con el resto de los autores en que no hay diferencia en el nivel medio de ADA sérica entre hombres y mujeres (Kaplan et al, 1952; Van der Weyden et al, 1976; Daddona et al, 1977) y que tampoco se alteran las cifras con el paso de los

años, al menos en lo que respecta a la edad adulta, que es la que hemos estudiado (Ribera et al, 1987; Sorribas et al, 1987).

Por último podríamos hacer hincapié aquí de que la determinación de ADA sérica nos ha resultado una prueba simple, fácil de realizar en cualquier laboratorio y cuyo coste por determinación no nos ha superado las 100 pesetas, o sea, económicamente muy asequible.

II/ “SOBRE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE ADA SÉRICA EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS DE HEPATITIS CRÓNICA”

Introducción.-

La hepatitis crónica se define como una enfermedad inflamatoria crónica del hígado de más de 6 meses de duración cuyo sustrato morfológico se caracteriza por la asociación de fenómenos inflamatorios, necrosis celular y, en algunos casos, fibrosis. Una amplia variedad de causas pueden ocasionar el desarrollo de una hepatitis crónica, siendo las principales las siguientes: virus de la hepatitis (B, C, D); fármacos; reacciones autoinmunes; alcoholismo crónico; causa no conocida. Con algunas excepciones, las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica son comunes a las distintas etiologías, siendo la mayoría de los pacientes asintomáticos e identificándose la enfermedad al explorar por otro motivo, como un examen de salud, una donación voluntaria de sangre o alguna enfermedad intercurrente; la elevación de las transaminasas es el dato que suele revelar la existencia de enfermedad hepática. En los exámenes de laboratorio, la alteración más constante es dicho ascenso de las transaminasas, que suele ser moderado y acostumbran a fluctuar a lo largo de la enfermedad; las demás pruebas hepáticas por lo común son normales, con excepción de

la gammaglutamiltranspeptidasa y de la gammaglobulina, que se eleva con carácter policlonal en los pacientes con hepatitis crónica activa. La determinación en suero de los anticuerpos frente a los distintos virus de la hepatitis es fundamental si sospechamos una hepatitis crónica por esta etiología. Entre los exámenes instrumentales, la biopsia hepática es la única que posee auténtico valor diagnóstico (Sánchez-Tapias, 1992; Knauer, 1994).

En cuanto a la patogenia, aunque difiere esta con cada etiología, está claro que hay una alteración franca de la inmunidad celular. Así, en la hepatitis crónica autoinmune la capacidad citotóxica reside principalmente en linfocitos no T y se cree que obedece al mecanismo de citotoxicidad linfocitaria mediada por anticuerpos; la citotoxicidad celular y la producción de anticuerpos serían facilitadas por el defecto de la función T supresora que presentan estos enfermos. En las hepatitis crónicas virales se cree que la actividad de la enfermedad está en relación con el ataque inmunitario mediado, en este caso, por los linfocitos T citotóxicos contra los hepatocitos (Kuo et al, 1989; Sánchez-Tapias et al, 1990).

Es precisamente esta respuesta inmune de tipo celular la que ha hecho que la enzima ADA sea tomada en cuenta a la hora del diagnóstico de la hepatitis crónica, en la que se han descrito elevaciones de ADA en suero al igual que en otras hepatopatías crónicas como la cirrosis y el hepatoma (Krawczynski et al, 1965; Raczynska et al, 1966; Kobayashi et al, 1993).

En nuestro estudio hemos considerado tres grupos de pacientes según la causa de la hepatitis crónica: alcoholismo; virus B de la hepatitis y virus C de la hepatitis.

Hepatitis crónica por virus B de la hepatitis.-

Nuestro estudio mostró una actividad media de ADA en los pacientes con hepatitis crónica debida a virus B de $19'31 \pm 4'09$ U/L, superior a la del grupo control ($p < 0'0001$). Toda la bibliografía consultada hace referencia a la elevación de la ADA en las hepatitis virales agudas pero no tenemos referencias en cuanto a las formas crónicas, por ello no podemos comparar nuestros datos con los de otros autores. La **tabla XIII** refleja una menor dispersión en los datos obtenidos que en el caso de la hepatitis crónica por alcohol, siendo sus límites de 14'4 y 24'9 U/L en sus rangos inferior y superior respectivamente, estando la mayoría de los valores por encima de 17 U/L.

Si tomamos como valor discriminativo el valor por encima de la media de nuestro grupo control (14U/L) tendríamos una sensibilidad máxima (1), una especificidad del 75%, un valor predictivo positivo del 90% y un valor predictivo negativo del 100%, por lo que pensamos que la determinación de ADA en suero puede ser una excelente prueba en el diagnóstico de la hepatitis crónica por el virus B (**Tabla XXXIX**).

Tabla XXXIX

Valoración de la determinación de ADA en el diagnóstico de la hepatitis crónica por virus B

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	9	1	10
Test ADA (-)	0	3	3
Total	9	4	13

S=9/9=1=100%; E=3/4=0'75=75%; VPP=9/10=0'9=90%; VPN=3/3=1=100%

No hemos tenido correlación entre ADA sérica y otros parámetros de afectación hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa y bilirrubina),

por lo que todo lo dicho en el apartado correspondiente a la hepatitis crónica alcohólica con respecto a este mismo tema es aplicable aquí.

Hepatitis crónica por virus C de la hepatitis.-

La actividad de ADA que damos como media en el suero de los pacientes con hepatitis crónica secundaria a la infección por el virus C es de $20'66 \pm 7'96$ U/L a 37°C, la cuál es claramente mayor que la de los controles sanos ($p < 0'0001$). Sólo hemos encontrado una referencia bibliográfica sobre este tema y es la dada por Fernández et al (1995), quién además de coincidir con nosotros en la falta de estudios previos sobre la influencia del virus C de la hepatitis en la concentración de ADA da una cifras medias de actividad ADA semejantes a las nuestras ($32'0 \pm 11'8$ U/L de actividad media). Nuestros valores de ADA oscilan ampliamente (**tabla XVII**), siendo el mínimo de 8'4 U/L y el máximo encontrado de 43'7 U/L (el valor más alto encontrado en los 3 grupos de hepatitis crónica estudiados); la mayoría de los valores gira en torno a las 20 U/L.

Si consideramos el valor de 14 U/L como valor discriminativo tendríamos una sensibilidad de 0'78, una especificidad de 1, un valor predictivo positivo de 1 y un valor predictivo negativo de 0'14, lo que hace de la determinación de ADA en estos enfermos una prueba de valor bastante aceptable a nuestro juicio (**tabla XL**).

Tabla XL

Valor de la determinación de ADA en el diagnóstico de la hepatitis crónica por virus C

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	22	0	22
Test ADA (-)	6	1	7
Total	28	1	29
	Sensibilidad=22/28=0.78=78%	Especificidad=1/1=1=100%	
	Valor predictivo positivo=22/22=1=100%	Valor predictivo negativo=1/7=0.14=14%	

Al igual que en los otros tipos de hepatitis crónica estudiados, tampoco aquí hemos encontrado correlación entre las actividades de ADA y las de fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa o de transaminasas, ni tampoco con la concentración total de bilirrubina, por lo que podemos considerar a la ADA como independiente de otros marcadores de afectación hepática.

Comparación entre los tres grupos de hepatitis crónica.-

Al aplicar el test estadístico de Kruskal-Wallis para comparar varias muestras independientes no se obtuvieron diferencias entre las medias de ADA de los tres grupos, si bien la mayor de ellas es la de la hepatitis alcohólica con 22.55 U/L frente a la más pequeña dada en la hepatitis por el virus B, que es de 19.31 U/L (**figura 26**).

En conclusión.-

La determinación de ADA en las hepatitis crónicas posee una utilidad relativa ya que un valor dentro de límites normales (<12.99) no puede excluir la ausencia de

enfermedad ya que la sensibilidad de la prueba no es demasiado grande (para un valor discriminativo de 14 U/L no supera el 80%); pero cifras superiores a 20 U/L deben hacernos apoyar el diagnóstico, que se confirmará con las técnicas habituales, dependiendo de cada etiología.

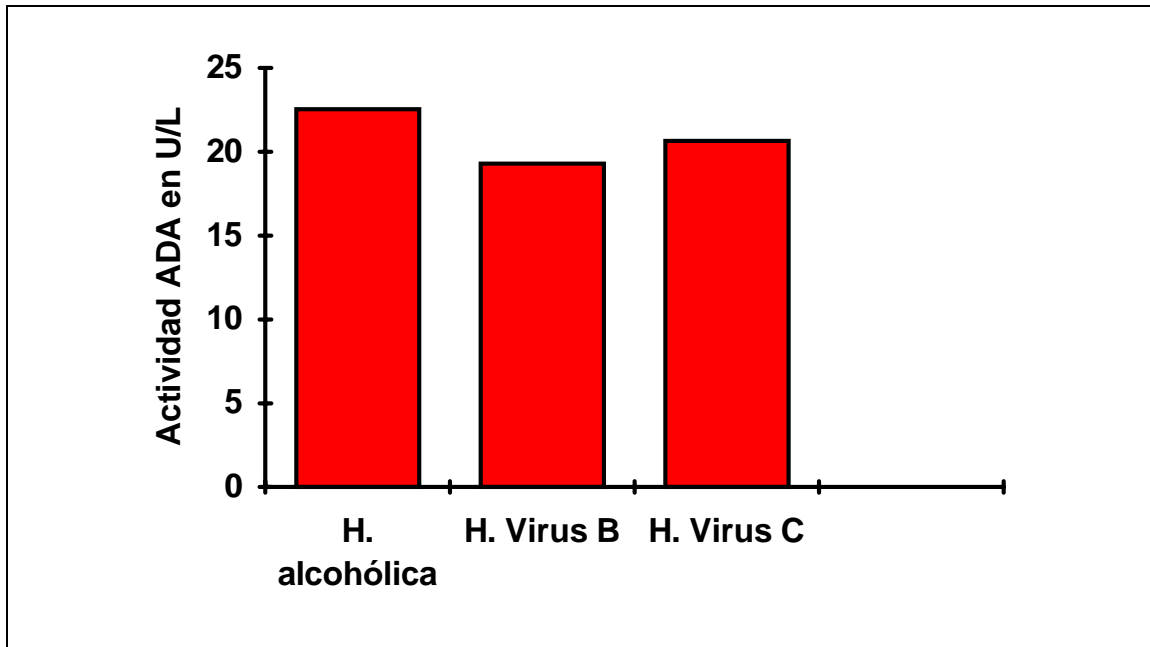
Vemos pues que se trata de una prueba poco sensible pero bastante específica. Esto, lejos de ser un contratiempo nos parece que puede dar utilidad a la determinación de ADA en estos enfermos, ya que según las normas epidemiológicas interesa que un test sea lo más específico posible en los siguientes casos: 1- enfermedad importante, pero difícil de curar o incurable; 2- importancia psicológica y sanitaria del hecho de saber que no se padece la enfermedad y 3- los falsos positivos puedan suponer un trauma psicológico y económico para los individuos examinados. Esos tres postulados pueden aplicarse sin duda a los enfermos con hepatitis crónica sea cuál sea su causa, por lo que nos parece adecuada la realización de determinación de ADA ante la sospecha del diagnóstico, aunque tenga que confirmarse con otros métodos.

Por otro lado, la actividad de ADA no se ha mostrado útil en el diagnóstico diferencial entre las distintas causas de hepatitis crónica, al ser los valores obtenidos semejantes en los tres grupos estudiados (alcohólicos, virus B y virus C).

Otra limitación de la determinación de ADA es que no nos habla del grado de función hepática, siendo sus niveles totalmente independientes de los marcadores habituales de afectación hepática como son las transaminasas, la fosfatasa alcalina, la gammaglutamiltranspeptidasa y la bilirrubina.

Figura 26

ADA en los tres grupos de hepatitis crónica



III/ “SOBRE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE ADA EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS DE CIRROSIS HEPÁTICA”

Introducción.-

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la existencia de fibrosis y nódulos de regeneración que conducen a una alteración de la arquitectura vascular. En nuestro medio las causas más frecuentes son el alcohol, el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C. Afecta a los dos sexos, pero es más frecuente en el varón, posiblemente porque la frecuencia de sus dos causas más comunes, el alcohol y los virus, es mayor en el sexo masculino. A veces su diagnóstico es casual, investigando por otro motivo se descubre una hepatomegalia palpable con o sin esplenomegalia, es la cirrosis compensada; otras veces la enfermedad se manifiesta por alteraciones expresivas que traducen el fallo de una o más funciones del hígado, es la cirrosis descompensada; la cirrosis puede también expresarse en forma de algunas de sus complicaciones tales como ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática e infecciones bacterianas. En las pruebas de laboratorio encontramos elevación de la bilirrubina; las transaminasas, que suelen mostrar una elevación moderada, pueden ser normales en las cirrosis poco activas, pero

también estar elevadas como expresión de una citolisis acusada; fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa y gammaglobulinas también se elevan; los trastornos de la coagulación y de las concentraciones de colesterol son característicos (Arroyo et al, 1992).

En lo que se refiere a la patogenia, la hepatitis crónica alcohólica puede evolucionar a cirrosis; la posibilidad de que ciertos aspectos inmunológicos estén implicados en el desarrollo de la enfermedad hepática se está empezando a tener en cuenta (Isselbacher, 1977), y así se han encontrado anticuerpos antihialina circulante en la sangre de sujetos con hepatopatía alcohólica; además se han observado transformación linfocitaria y producción de diversas linfoquinas, entre las que se encuentran el factor de transferencia, el factor fibrogénico, un inhibidor de la migración leucocitaria y un factor de citotoxicidad (Zatterman et al, 1981). En cuanto a la cirrosis de origen viral la patogenia es la misma que comentamos al hablar de las hepatitis crónicas de esta misma causa, es decir, la actividad de la enfermedad está en relación con el ataque inmunitario mediado por linfocitos T citotóxicos contra los hepatocitos (Kuo et al, 1989).

Vemos pues que hay una respuesta inmune de tipo celular, al menos en las tres etiologías que vamos a estudiar, por lo cuál hemos de esperar en todas ellas una elevación de ADA al igual que ocurría con las hepatitis crónicas (Kobayashi et al, 1993).

En nuestro estudio las etiologías de cirrosis estudiadas han sido tres: alcoholismo crónico, infección por virus B e infección por virus C.

59% (sensibilidad); la probabilidad de que la prueba sea negativa (< 30 U/L en un sujeto que no padece cirrosis alcohólica es de un 75% (especificidad); la probabilidad de que un sujeto con resultado positivo tenga realmente la enfermedad es de un 96% (valor predictivo positivo) y la probabilidad de no tener la enfermedad cuando la prueba es negativa es del 12%.

Se trata, por tanto, de un test poco sensible pero bastante específico. Veamos ahora que ocurre si tomamos como valor discriminativo una cifra tal que supere en una unidad a la media de ADA de nuestro grupo control, o sea 14 U/L. Como se aprecia en la **tabla XLII** la sensibilidad ahora es de 0´87, la especificidad 0´75, el valor predictivo positivo 0´97 y el valor predictivo negativo 0´37, con ello puede decirse que la determinación de ADA es una prueba diagnóstica con un valor aceptable para el diagnóstico de la cirrosis hepática de origen alcohólico.

Tabla XLII

Valoración de la determinación de ADA en el diagnóstico de la cirrosis hepática alcohólica (II)

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	36	1	37
Test ADA (-)	5	3	8
Total	41	4	45

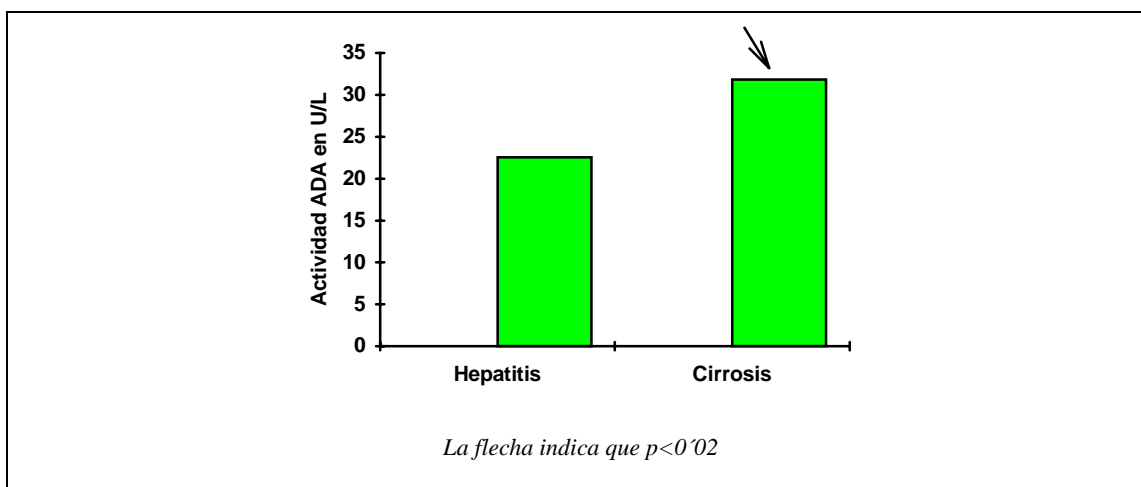
Sensibilidad=36/41=0´87=87% Especificidad=3/4=0´75=75%
 Valor predictivo positivo=36/37=0´97=97% Valor predictivo negativo=3/8=0´37=37%

Si comparamos a estos enfermos con los afectos de hepatitis crónica por la misma causa (alcohol) se obtiene una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0´02$), con lo que se demuestra que las cifras de ADA son mayores en la cirrosis que en la hepatitis crónica secundaria a la toma de alcohol (**figura 27**); ello puede tener utilidad clínica ya que ante una actividad elevada de ADA (> 30 U/L) en un paciente con

hepatopatía alcohólica crónica en ausencia de biopsia que confirme el diagnóstico, podríamos afirmar que estamos ante un cirrótico más que ante un paciente con hepatitis crónica con bastante seguridad. Con ello estamos de acuerdo con otros autores que dicen que es en la cirrosis hepática donde la ADA sérica ofrece los valores más altos de las hepatopatías crónicas (Raczynska et al, 1966; Sánchez et al, 1989).

Figura 27

ADA en hepatitis y cirrosis alcohólicas



En cuanto a los grados de insuficiencia hepática (valoración clínica de Child-Pugh), al comparar las medias de ADA sérica en los tres grupos (A, B y C) con el test de Kruskal-Wallis, no hemos encontrado ninguna diferencia, por lo que debemos concluir que las actividades de ADA en suero no se correlacionan con el grado de deterioro de la función hepática ni resultan útiles a la hora de valorar la patocronia de la enfermedad. Con ello discernimos de autores como Goldberg (1965), quién afirma que en la cirrosis descompensada (estadío C de Child-Pugh) existe aumento de la actividad ADA, sin explicar los motivos de dicha elevación.

Al buscar si existe asociación entre las actividades séricas de ADA y de otros marcadores de disfunción hepática tales como las transaminasas, la fosfatasa alcalina, la gammaglutamiltranspeptidasa y la bilirrubina total, no hemos encontrado tal

correlación. Coincidimos con Goldberg (1965) en que no es una sorpresa que los valores de ADA no se correlacionen con los de la fosfatasa alcalina, al ser este marcador un índice de obstrucción biliar, mientras que dicha obstrucción juega un escaso valor en la elevación de ADA; el mismo razonamiento podríamos aplicar a la no correlación ADA-gammaglutamiltranspeptidasa, ya que se trata igualmente de otro marcador de colestasis. Las transaminasas son un índice de extensión del daño celular, no existiendo una correlación absoluta entre la actividad enzimática y el grado de lesión histológica, particularmente en las hepatopatías crónicas y en las lesiones alcohólicas; incluso en la hepatopatía alcohólica puede haber grave lesión histológica con normalidad enzimática, lo que se debe a un proceso de “agotamiento enzimático”; al no ser indicadores del daño inmunitario tampoco es de extrañar su no correlación con las actividades de ADA. Con la bilirrubina tampoco hemos obtenido correlación, y aquí tampoco coincidimos con los estudios de Goldberg (1965); dicho autor afirma que la correlación entre ADA sérica y bilirrubina dependen del proceso en cuestión y del estadio del mismo, y así tendríamos que mientras que en las cirrosis compensadas no habría correlación sí que la habría en las cirrosis descompensadas o terminales, en las que habría un ascenso de la ADA paralelo a la elevación de la bilirrubina; nosotros, no obstante, no hemos encontrado tal correlación.

Cirrosis hepática por virus B de la hepatitis.-

En nuestro estudio la actividad media de ADA sérica en pacientes afectos de cirrosis hepática secundaria a infección por el virus B de la hepatitis fué de $20'87 \pm$

6'52 U/L a 37°C, mayor que la media del grupo control ($p < 0'0001$). No hemos encontrado bibliografía para contrastar nuestros datos con los de otros autores, pero Kobayashi et al (1993) comentan de pasada que hay elevación de ADA en estos enfermos pero sin dar cifras al respecto. Nuestros datos se reflejan en las **tablas XIV y XV**, en ellas se vé que existe cierta dispersión de los mismos, con un valor mínimo de 11'9 U/L y un máximo de 35'5 U/L de actividad ADA, la mayoría de los enfermos supera las 14 U/L.

Si tomamos como valor discriminativo el de 14 U/L, la sensibilidad de la determinación de ADA sería 0'81, la especificidad 0'50, el valor predictivo positivo 0'90 y el valor predictivo negativo 0'33 (**tabla XLIII**). La prueba tiene por tanto una buena sensibilidad, aunque no es demasiado específica.

Tabla XLIII

Valoración de la determinación de ADA en el diagnóstico de la cirrosis por virus B

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	9	1	10
Test ADA (-)	2	1	3
Total	11	2	13

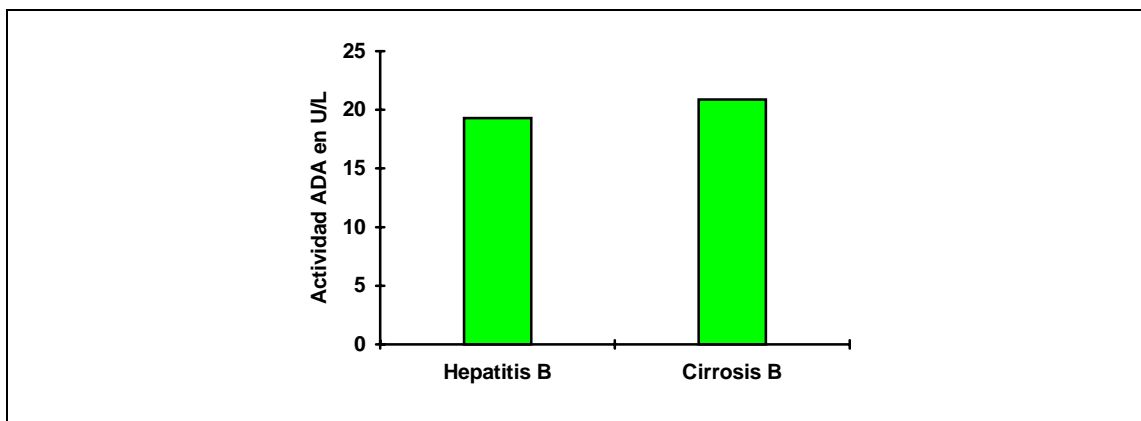
Sensibilidad=9/11=0'81=81% Especificidad=1/2=0'50=50%

Valor predictivo positivo=9/10=0'90=90% Valor predictivo negativo=1/3=0'33=33%

Si comparamos las actividades de ADA obtenidas en pacientes con cirrosis secundaria a infección por virus B con las obtenidas en los enfermos con hepatitis crónica por la misma causa no encontramos diferencia estadísticamente significativa (**figura 28**); en consecuencia al determinar la actividad de ADA en un sujeto infectado por virus B no podremos saber si un valor alto de esta corresponde a una hepatitis crónica o a una cirrosis.

Figura 28

ADA en hepatitis crónica y cirrosis por virus B



Tampoco hemos obtenido diferencias al comparar la media de actividad ADA en los tres grupos de Child-Pugh, por lo que consideramos que la ADA no puede utilizarse como indicador pronóstico de la enfermedad. Igualmente no hemos tenido correlación con otros parámetros de afectación hepática (transaminasas, FA, GGT, bilirrubina), por lo que todo lo dicho en el apartado de cirrosis alcohólica a la hora de hablar de este tema es aplicable aquí.

Cirrosis hepática por virus C de la hepatitis.-

Nuestra media de ADA sérica en los pacientes con cirrosis hepática secundaria a infección por virus C de la hepatitis ha sido de $23'04 \pm 6'95$ U/L a 37°C, que es una actividad superior a la del grupo control ($p < 0'0001$) (**tablas XVIII y XIX**). Al igual que con la infección por el virus B tampoco disponemos de datos de otros autores para comparar estas actividades de ADA, aunque todos coinciden en que debe existir

elevación de la ADA sérica en esta infección (Sánchez et al, 1989; Kobayashi et al, 1993).

En cuanto al rango de valores obtenido, este es bastante variable ya que oscila entre un valor mínimo de 12 U/L y uno máximo de 40 U/L; casi todos superan las 14 U/L, por lo que si consideramos a este como valor discriminativo la detección de ADA en estos enfermos tiene una sensibilidad de 0'93, una especificidad de 1, un valor predictivo positivo de 1 y un valor predictivo negativo de 0'33 (**tabla XLIV**). Sería por tanto una prueba muy sensible y con máxima especificidad.

Tabla XLIV

Valoración de la determinación de ADA en el diagnóstico de la cirrosis por virus C

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	27	0	27
Test ADA (-)	2	1	3
Total	29	1	30

Sensibilidad= $27/29=0'93=93\%$ Especificidad= $1/1=1=100\%$

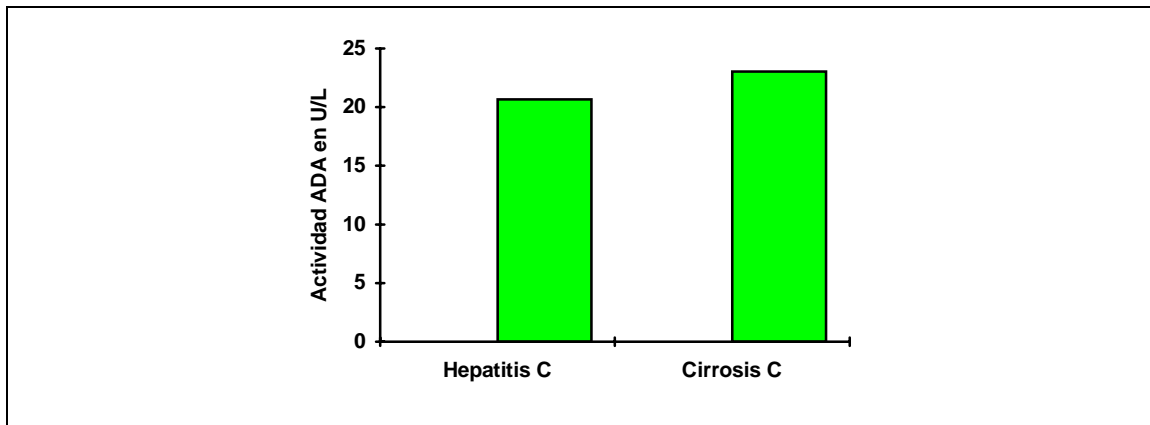
Valor predictivo positivo= $27/27=1=100\%$ Valor predictivo negativo= $1/3=0'33=33\%$

Al igual que ocurría con la cirrosis B, los valores de la cirrosis C tampoco se diferencian estadísticamente de los valores que se registran en la hepatitis crónica por la misma causa, por lo que no sirve la determinación de ADA en el diagnóstico diferencial entre ambas entidades patológicas (**figura 29**).

No hay diferencia al comparar la actividad media de ADA en los distintos grupos de Child-Pugh y no hay correlación entre ADA sérica y otros marcadores de daño hepático.

Figura 29

ADA en hepatitis crónica y cirrosis por virus C

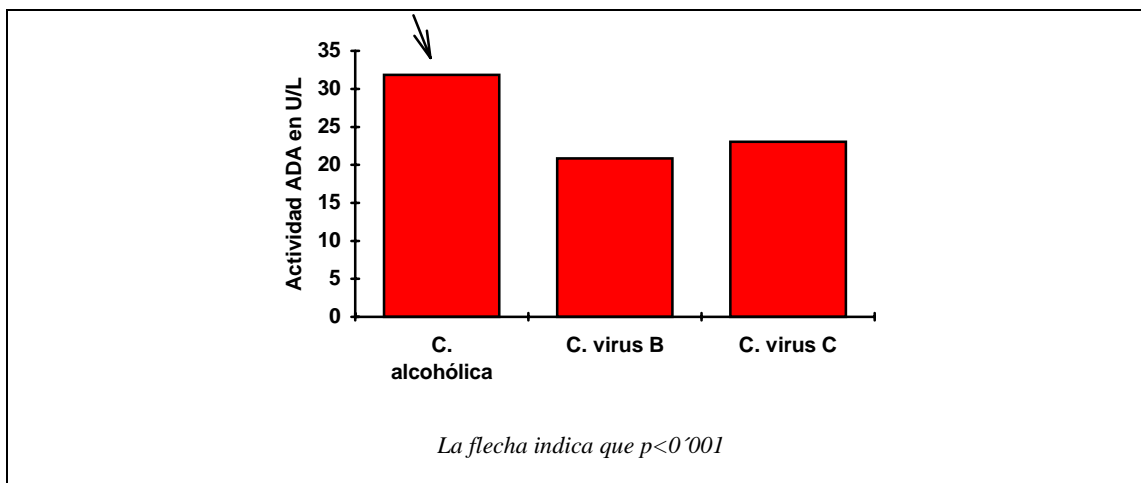


Comparación entre los tres grupos de cirrosis hepática.-

Al aplicar el test de Kruskal-Wallis existen diferencias significativas al comparar las medias de los tres grupos de cirrosis ($p < 0.001$); ello se debe a que las actividades de ADA son mayores en el grupo cirrosis alcohólica que en las debidas a virus de la hepatitis; no hay diferencias al comparar entre cirrosis por virus B y cirrosis por virus C (**figura 30**).

Figura 30

ADA en los tres grupos de cirrosis hepática estudiados



En conclusión.-

Aunque un valor normal de ADA (<12'99 U/L) se puede encontrar en un sujeto con cirrosis hepática confirmada, lo habitual es que esta enzima esté elevada en el suero de estos pacientes, siendo lo más frecuente que la actividad de ADA sea superior a 20 U/L, teniendo esta prueba una sensibilidad alta (superior al 80%) y una especificidad también elevada, lo que hace útil su determinación en un sujeto con hepatopatía crónica.

En cuanto al diagnóstico diferencial de las hepatopatías, en general, una actividad ADA mayor de 40 U/L nos deberá hacer pensar siempre en una cirrosis de origen alcohólico; cifras inferiores no nos permitirán distinguir entre hepatitis crónicas de cualquiera de las etiologías estudiadas y cirrosis de origen viral, así como tampoco nos permiten conocer si estas últimas son debidas al virus B o al C.

En ninguno de los tipos de cirrosis hepáticas estudiado la actividad sérica de ADA es marcador de enfermedad compensada o descompensada (grados de Child-Pugh), por lo que no resulta útil para valorar la funcionalidad hepática.

Por último comentar que las actividades séricas de ADA son independientes de las de otros parámetros de daño hepatocelular o de colestasis como son la fosfatasa alcalina, las transaminasas, la gammaglutamiltranspeptidasa o la bilirrubina medidas en suero.

IV/ “SOBRE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE ADA EN LAS CUATRO CONECTIVOPATÍAS ESTUDIADAS”

Síndrome seco.-

Síndrome de Sjögren.-

El síndrome de Sjögren es un trastorno autoinmune debido a la disfunción crónica de glándulas exocrinas en muchas áreas del cuerpo. Se caracteriza por sequedad de boca, ojos y otras áreas recubiertas por mucosas y suele acompañarse de alguna enfermedad reumática, con mayor frecuencia artritis reumatoide. El trastorno es predominantemente una enfermedad que se presenta en las mujeres, con relación de 9:1 y la mayor frecuencia es entre los 40 y los 60 años. Los trastornos con los que por lo general se asocia el síndrome de Sjögren incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, cirrosis biliar primaria, esclerodermia, polimiositis, tiroiditis de Hashimoto, poliarteritis y fibrosis pulmonar intersticial. A nivel de laboratorio se encuentran anticuerpos contra antígenos citoplásmicos SS-A y SS-B, y cuando se acompaña de artritis reumatoide hay anticuerpos contra conductos salivales y antígeno ARN (St Clair, 1992).

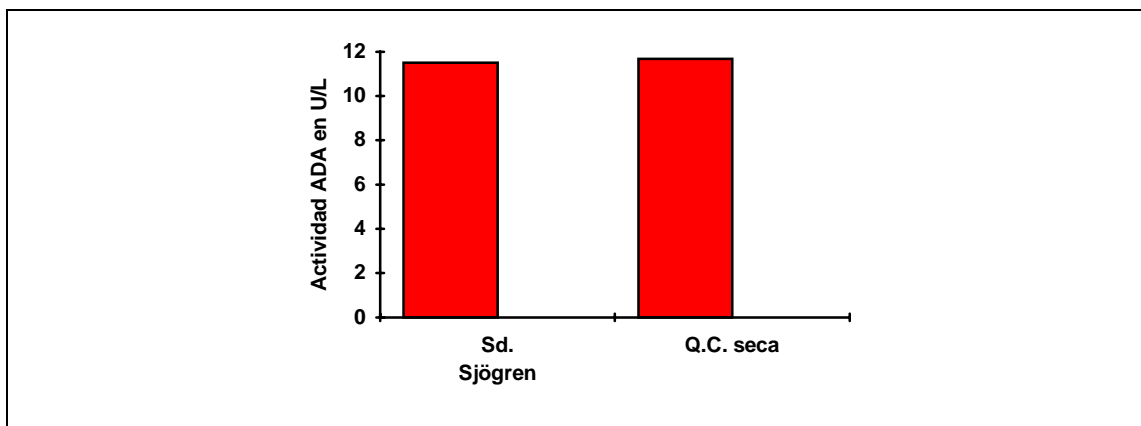
En lo que respecta a la patogenia se desconoce la etiología de esta enfermedad, aunque hay datos suficientes para considerar el síndrome de Sjögren como una enfermedad autoinmune con una probable base genética. En el síndrome de Sjögren primario existe una asociación con los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8 y HLA-DR3, mientras que en los pacientes con síndrome de Sjögren secundario y artritis reumatoide la asociación es con el HLA-DR4. Los enfermos con síndrome de Sjögren primario presentan en sangre periférica una disminución de los linfocitos CD8 con cifras normales de CD4. Esta disminución no se debe a la existencia de anticuerpos anti T, como ocurre en el lupus eritematoso sistémico, sino a un bloqueo de los receptores Fc mediado por inmunocomplejos. En el síndrome de Sjögren primario existe también una depresión de las células citolíticas (NK o natural killer) debido a un defecto primario de las mismas. En recientes estudios se ha demostrado la presencia de linfocitos B CD5 positivos que se han relacionado con la actividad de la enfermedad y con un probable papel, junto a la ausencia de NK, en el desarrollo de linfomas (Fox et al, 1984; Coll et al, 1987; Coll, 1992).

Es todo este intrincado trastorno de la inmunidad, especialmente a nivel de linfocitos B, el que nos ha movido a investigar el nivel de actividad ADA en estos enfermos y su posible aplicación clínica.

La media de ADA en suero de los pacientes con síndrome de Sjögren que hemos estudiado es de $11'50 \pm 1'09$ U/L a 37°C. Con esta actividad no hay diferencia estadística con el grupo control. No podemos contrastar este dato con los de otros autores al no encontrar ninguna referencia en la literatura científica sobre la ADA en esta enfermedad. Los datos oscilan ampliamente (**tabla XXII**), ya que el paciente con menos ADA sérica tenía 5'90 U/L mientras que el máximo lo dió un enfermo con 18'50 U/L.

Figura 31

ADA en síndrome de Sjögren y en queratoconjuntivitis seca



En conclusión.-

La determinación de ADA en el síndrome seco no parece tener utilidad, ya que prácticamente la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren o con queratoconjuntivitis seca presentan actividades séricas de ADA dentro de la normalidad (<12´99 U/L), o sea es poco sensible, pero además la especificidad también es baja, no superando el 50% en ambas entidades patológicas. La prueba tampoco es útil para diferenciar ambas causas de síndrome seco, pues los datos obtenidos son similares en las dos patologías.

Arteritis de la arteria Temporal.-

La arteritis de células gigantes es una vasculitis que afecta a arterias de gran calibre y en especial a las ramas del Tronco Supraaórtico y, concretamente, a la arteria Temporal y que a menudo se acompaña de afección del estado general y dolor en la cintura pelviana y escapular (polimialgia reumática). No está claro si se trata o no del

mismo proceso, pero muy a menudo coinciden clínicamente. En el laboratorio es muy constante la elevación de la velocidad de sedimentación globular por encima de 50 mm en la primera hora, y con mucha frecuencia por encima de 100 mm; también es común una elevada concentración de fibrinógeno y un aumento de las globulinas α_2 y β en el proteinograma. La biopsia es particularmente importante en el diagnóstico (Esteban, 1992).

En cuanto a la patogenia, se desconoce por completo la etiología del síndrome, y se ha sugerido una susceptibilidad genética (Hunder et al, 1985). No hay acuerdo sobre la relación íntima entre las dos expresiones clínicas, aunque es evidente que muy a menudo aparecen en el mismo paciente. Hay casos familiares descritos de la enfermedad y también se han observado parejas de cónyuges afectados, lo que sugiere tanto la intervención de factores genéticos como ambientales (Hunder et al, 1985).

Estudiamos esta enfermedad por la implicación de la inmunidad celular en la misma y por tanto de una posible alteración en la actividad de ADA sérica. En nuestros seis enfermos (**tablas XXIV y XXV**) la cifra media de actividad ADA ha sido de $11\text{'}6 \pm 0\text{'}75$ U/L a 37°C , la cual puede considerarse dentro de los límites normales (**figura 17**), habiendo poca diferencia de unos sujetos a otros (valor mínimo de 11 U/L frente a un máximo de $12\text{'}8$ U/L).

Si estudiamos los parámetros de validez de esta determinación para un valor discriminativo de 14 U/L tendríamos que la sensibilidad es de 0, la especificidad de $0\text{'}6$, el valor predictivo positivo 0 y el valor predictivo negativo $0\text{'}25$ (**tabla XLVIII**).

Tabla XLVIII

Valor de la determinación de ADA en el diagnóstico de la arteritis de la Temporal

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	0	1	1
Test ADA (-)	6	2	8
Total	6	3	9

Sensibilidad=0/6=0 Especificidad=2/3=0'06=6%
 Valor predictivo positivo=0/1=0 Valor predictivo negativo=2/8=0'25=25%

Consideramos, en base a estos datos, que la determinación de ADA en enfermos con arteritis de la Temporal carece de interés clínico per se. No podemos contrastar nuestros datos con los de otros autores al no encontrar ningún trabajo previo al respecto.

Artritis reumatoide.-

La artritis reumatoide es una afección poliarticular, inflamatoria, no supurada, con tendencia a la simetría, localizada preferentemente en las pequeñas articulaciones de manos y pies, de curso variable, pero habitualmente crónico, con oscilaciones en su actividad, y evolución hacia deformidades y rigideces articulares. El diagnóstico se basa en la clínica, las alteraciones radiológicas y de laboratorio. En más del 75% de los sueros de los pacientes existe factor reumatoide, un anticuerpo IgM dirigido contra otras globulinas (Roig Escofet, 1992).

En la patogenia se considera que la enfermedad reumatoide es el resultado de la acción de un antígeno en un sujeto que tiene una base genética adecuada; la naturaleza

del factor desencadenante es desconocida, podría tratarse de un antígeno exógeno o de un autoantígeno. El antígeno provoca una respuesta inmune en el huésped, de la cual se deriva una reacción inflamatoria; una vez presentado el antígeno a los linfocitos T estos, a su vez, activan las clonas de los linfocitos B y estos secretan anticuerpos, entre ellos el factor reumatoide (Lawrence et al, 1989).

Durante estas reacciones inflamatorias la ADA es liberada al líquido extracelular; este aumento de ADA se correlaciona con el número de células nucleadas, particularmente los linfocitos T y los macrófagos. Esto ocurre en la artritis reumatoide a nivel de derrames pleurales y articulares; queremos aquí ver si esta elevación de ADA se puede detectar también en el suero de estos pacientes.

En nuestros enfermos con artritis reumatoide la actividad media de ADA en suero ha sido de $15'14 \pm 4'86$ U/L a 37°C , cifra ligeramente superior a la del grupo control ($p < 0'05$) (**tablas XXVI y XXVII; figura 18**), variando ampliamente los resultados de la determinación de unos pacientes a otros ya que el rango va desde $7'80$ U/L a $22'40$ U/L.

Nuestros resultados contradicen los datos por Yuksel et al en 1988, pues estos autores consideran que no hay diferencias entre el nivel de ADA sérico en los pacientes de artritis reumatoide y el de los sujetos sanos, pero coinciden con los datos de Petterson et al (1988), quienes dan un valor medio de ADA en suero de $16'7$ U/L; por el contrario todos los investigadores coinciden en la elevación de ADA tanto en líquido articular como en líquido pleural (en el caso de derrame pleural reumatoideo), dato que nosotros no hemos estudiado en nuestro trabajo por ceñirnos sólo a los valores de ADA en suero.

Al evaluar la validez de la determinación de ADA sérica en estos pacientes con un valor discriminativo de 14 U/L tendríamos una sensibilidad de $0'66$, una

especificidad de 0'5, un valor predictivo positivo de 0'85 y un valor predictivo negativo de 0'25 (tabla XLIX).

Tabla XLIX

Valoración de la determinación de ADA en el diagnóstico de la artritis reumatoide

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	6	1	7
Test ADA (-)	3	1	4
Total	9	2	11

Sensibilidad= $6/9=0'66=66\%$ Especificidad= $1/2=0'50=50\%$

Valor predictivo positivo= $6/7=0'85=85\%$ Valor predictivo negativo= $1/4=0'25=25\%$

Con lo que dada su escasa sensibilidad y especificidad no nos parece una prueba demasiado rentable.

Lupus eritematoso sistémico.-

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria de causa desconocida que tiene predilección por el sexo femenino y puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones, el sistema nervioso, las serosas, el tubo digestivo y el aparato cardiocirculatorio. Es, posiblemente, el paradigma de las enfermedades autoinmunes: los enfermos lúpicos desarrollan un sinnúmero de alteraciones inmunológicas, entre las que destacan los anticuerpos antinucleares. El curso es crónico y, aunque el pronóstico ha mejorado, no se dispone de tratamiento resolutivo (Vilardell et al, 1992).

El proceso crucial en la patogenia de la enfermedad es el trastorno en la regulación de la inmunidad. En el lupus se pueden detectar alteraciones de casi todos los componentes del sistema inmunológico, tanto humoral como celular. En sentido amplio puede indicarse que existe una hiperactividad de los linfocitos B junto a una supresión de algunas funciones reguladoras de los linfocitos T y de los macrófagos. Esto se traduce fundamentalmente en una gran producción de anticuerpos y en la imposibilidad, además, de que se module esta exagerada respuesta policlonal (Klippel, 1988).

A pesar de tan llamativa alteración de la inmunidad los autores se han limitado a estudiar la actividad ADA del lupus tan sólo en los derrames pleurales de esta enfermedad (Halla et al, 1980; Petterson et al, 1984) pero no hemos encontrado a ninguno que la halla investigado en suero. Cuando nosotros lo hemos hecho encontramos una actividad media de $18'87 \pm 4'76$ U/L a 37°C, cifra netamente superior a la del grupo control; todos los resultados han estado por encima de la media de los sujetos sanos, siendo el valor más pequeño $15'7$ U/L y el más alto $25'9$ (**tabla XXVIII; figura 19**).

Al evaluar la determinación de ADA sérica en nuestros enfermos de lupus encontramos: sensibilidad 1, especificidad 0, valor predictivo positivo 1 y valor predictivo negativo 0 (**tabla L**). O sea, tendríamos una sensibilidad máxima y una nula especificidad. De todas formas nuestros resultados deben ponerse en duda debido al pequeño tamaño de la muestra (n=8), pero no obstante parece bastante probable que la actividad de ADA sérica, en general, se encuentre elevada en el lupus.

Tabla L

Valoración de la determinación de ADA en el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	8	0	8
Test ADA (-)	0	0	0
Total	8	0	8

Sensibilidad= $8/8=1=100\%$ Especificidad= $0/0=0$
 Valor predictivo positivo= $8/8=1=100\%$ Valor predictivo negativo= $0/0=0$

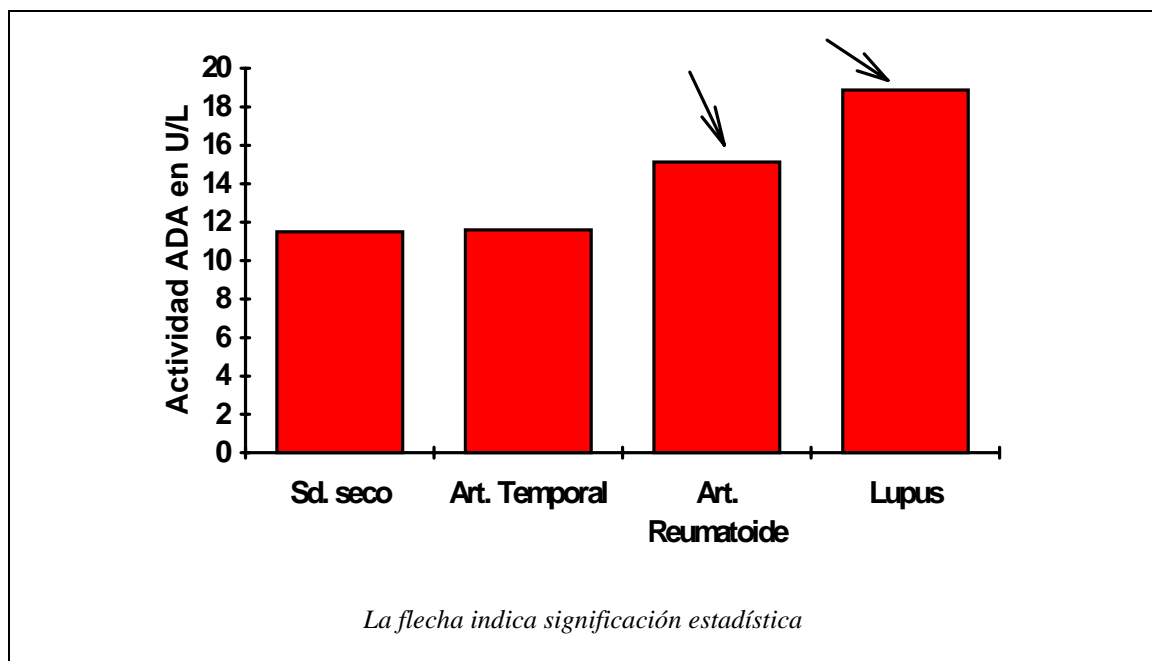
En conclusión.-

En las conectivopatías estudiadas la actividad ADA sérica sólo parece estar elevada en la artritis reumatoide (de forma muy discreta) y en el lupus eritematoso sistémico (**figura 32**). Esto puede tener utilidad en la clínica, ya que como sabemos todas las conectivopatías comparten ciertas características clínicas y con frecuencia es difícil diferenciarlas entre sí, por lo que si ante un sujeto que sospechamos padece una enfermedad del colágeno obtenemos un valor elevado de ADA en suero ($>12'99$ U/L) este dato nos puede orientar, al menos, hacia una artritis reumatoide o un lupus; tengamos en cuenta que no hemos investigado la actividad de ADA sérica en otras

conectivopatías. De todas formas serán las pruebas diagnósticas específicas de cada enfermedad las que nos den el diagnóstico definitivo.

Figura 32

ADA en las cuatro conectivopatías estudiadas



V/ “SOBRE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA
DETERMINACIÓN DE ADA EN LAS CUATRO
HEMOPATÍAS (SÍNDROMES PROLIFERATIVOS
CRÓNICOS) ESTUDIADAS”

Gammapatías monoclonales.-

Introducción.-

La existencia en la electroforesis de proteínas de una banda estrecha que en la lectura densitométrica tiene una morfología de base pequeña y gran altura “picuda” es lo que se conoció inicialmente con el término de paraproteína y posteriormente con los términos de gammapatía o componente “M” de monoclonal.

Por inmunolectroforesis este componente M puede ser de 5 tipos según la inmunoglobulina en cuestión: G, A, D, E y M; en los cuatro primeros casos se trata de la enfermedad de Kahler o mieloma múltiple, muy raro el D y excepcional el E, y cuando el ascenso se hace a expensas de la IgM se trata de la enfermedad de Waldemstrom, pero para que ello ocurra tiene que haber ciertas características de la médula ósea y esqueleto en el caso del mieloma y del tejido linfoide en la enfermedad de Waldemstrom. Cuando se excretan cadenas ligeras por orina se trata del mieloma de Bence-Jones. Gran número de sujetos de edad avanzada presentan exclusivamente el

componente monoclonal sin cumplir los otros criterios, es entonces cuando a esta gammapatía se le conoce como componente monoclonal benigno, gammapatía lantánica o gammapatía de significado incierto.

Mieloma múltiple.-

El mieloma múltiple es una afección maligna de células plasmáticas caracterizada por sustitución de la médula ósea, destrucción del hueso y formación de paraproteína. La sustitución de la médula ósea (y quizá la supresión humoral de la mielopoyesis) origina al inicio anemia y más tarde insuficiencia general de la médula ósea. La destrucción del hueso causa dolor, osteoporosis, lesiones líticas y fracturas patológicas. Es común la hipercalcemia. Las células plasmáticas malignas pueden formar tumores (plasmocitomas) que tienen predilección por comprimir la médula espinal (Bladé et al, 1984).

Las paraproteínas secretadas por las células plasmáticas malignas pueden causar problemas por sí mismas. Las concentraciones muy altas (sean de IgG o de IgA) quizás originen el síndrome de hiperviscosidad. El componente de cadena ligera de la inmunoglobulina tal vez cause insuficiencia renal (que con frecuencia se agrava por la hipercalcemia). Las paraproteínas pueden ser catabolizadas en amiloide, empeorando la insuficiencia renal y causando un grupo considerable de síntomas sistémicos (Bladé, 1988).

Los pacientes con mieloma están propensos a infecciones recurrentes por varias razones, que incluyen neutropenia y los efectos inmunosupresores de la quimioterapia. Además hay falta de producción de anticuerpos en respuesta a restos antigénicos y estos

enfermos están en especial propensos a infecciones por microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (Mandelli et al, 1992).

En todo este conjunto de alteraciones inmunológicas ¿se modifica la actividad de ADA sérica?. Si hacemos caso a nuestros datos obtenidos en 13 pacientes con mieloma múltiple IgG no parece que así sea, ya que la media obtenida fué de $12'39 \pm 0'95$ U/ a 37°C , que no se diferencia estadísticamente de la media de nuestro grupo control. Los datos en general están bastante agrupados, aunque los límites se distancian notablemente ya que frente a un valor mínimo de $7'8$ U/L tenemos un máximo de $19'20$ U/L (**tabla XXX**).

Para un valor discriminativo de 14 U/L el test tiene una sensibilidad de $0'23$, una especificidad de $0'50$, un valor predictivo positivo de $0'75$ y un valor predictivo negativo de $0'09$ (**tabla LI**). La prueba por tanto carece tanto de sensibilidad como de especificidad, por lo que a nuestro juicio no tiene interés diagnóstico en el mieloma múltiple. No disponemos de datos de otros autores.

Tabla LI

Valoración de la determinación de ADA sérica en el diagnóstico del mieloma múltiple IgG

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	3	1	4
Test ADA (-)	10	1	11
Total	13	2	15

Gammapatía monoclonal de significado incierto tipo IgA.-

Las paraproteinemias reciben también el nombre de gammapatías monoclonales de significación incierta, denominación recomendada por Kyle (1980) dado el incierto significado que tiene el hallazgo de paraproteínas en individuos que no reúnen criterios

para el diagnóstico de mieloma, enfermedad de Waldenström, plasmocitomas extramedulares o enfermedad de cadenas pesadas. Pueden ser IgG, IgA o IgM, habiéndose descrito también casos aislados IgE, biclonales y eliminación de proteína BJ en cuantía significativa, de más de 1 g / día, como única alteración. La probabilidad de que las paraproteinemias sean de carácter benigno es tanto menor cuanto más sobrepase la paraproteína el límite de 2 g / dl para las IgG e IgM y de 1 g / dl para las IgA (Somer, 1987).

Nuestro objetivo a la hora de determinar los niveles de ADA en estos enfermos ha sido sobre todo ver si existían diferencias con respecto a los niveles observados en pacientes con mieloma múltiple. Como ya expusimos en la sección de resultados no hemos encontrado diferencias en los dos grupos de enfermos. El valor medio ha sido de 12.64 ± 1.14 U/L, pero los valores oscilan ampliamente, siendo el mínimo encontrado de 3.8 U/L y el máximo de 18.20 (tabla XXXI).

Para 14 U/L como valor discriminativo la sensibilidad del test es 0.27, la especificidad 0.50, el valor predictivo positivo 0.75 y el valor predictivo negativo 0.11 (tabla LII). La determinación de ADA en esta enfermedad, por tanto, no posee interés diagnóstico.

Tabla LII

Valoración de la determinación de ADA sérica en el diagnóstico de la gammopatía IgA

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	3	1	4
Test ADA (-)	8	1	9
Total	11	2	13

En conclusión.-

En las gammapatías monoclonales estudiadas (mieloma múltiple y gammapatía monoclonal de significado incierto IgA) la determinación de ADA sérica carece de utilidad a pesar de la evidente alteración del sistema inmune. Tal vez sea debido a que dicha alteración radique sobre todo a nivel humoral y no en la inmunidad celular. Además hemos visto que no sirve para diferenciar ambas patologías ni es tampoco parámetro pronóstico en la clasificación del mieloma según los estadios de Durie y Salmon.

Linfomas no Hodgkin.-

Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de cánceres de los leucocitos. Los trastornos son variables en cuanto a presentación y evolución clínica, y varían desde la enfermedad indolente hasta las afecciones devastadoras rápidamente progresivas.

Los resultados de estudios utilizando técnicas de biología molecular han proporcionado indicios sobre la patogenia de estos procesos. El ejemplo mejor estudiado es el linfoma de Burkitt, en el que se ha identificado una anomalía citogenética característica de translocación entre los brazos largos de los cromosomas 8 y 14. El protooncogén c-myc está traslocado de su posición normal en el cromosoma 8 al locus de cadena pesada en el cromosoma 14. Es posible que las células B tengan mayor expresión de este locus de cadena pesada, y es factible que la sobreexpresión de c-myc (en su nueva posición anómala) se relacione con la transformación maligna. En

linfomas foliculares pueden tener una función similar las translocaciones oncógenas bcl-2 del cromosoma al locus de cadena pesada en el cromosoma 14 (Ersboll et al, 1989).

Los linfomas en los que hemos medido la actividad sérica de ADA son todos ellos linfomas difusos de malignidad intermedia y en ellos la media de ADA ha sido 12.36 ± 5.16 U/L a 37°C, no diferenciándose del grupo control (**tabla XXXII; figura 23**). Tampoco en este grupo podemos comparar nuestros datos con los de otros autores por no haber encontrado referencias bibliográficas que hablen de la ADA sérica en estos linfomas, aunque sí se conocía que tanto en eritrocitos como en linfocitos de estos pacientes hay un descenso en la actividad de ADA (Storch et al, 1981).

La determinación de ADA en estos enfermos para un valor discriminativo de 14 U/L tiene una sensibilidad de 0.46, especificidad 0.5, valor predictivo positivo 0.85 y un valor predictivo negativo de 0.12 (**tabla LIII**). Ante estos datos consideramos que la determinación de ADA sérica en enfermos con linfoma no Hodgkin, al menos en el tipo histológico que hemos estudiado, carece de utilidad.

Tabla LIII

Valoración de la determinación de ADA sérica en el diagnóstico de linfomas no Hodgkin

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	6	1	7
Test ADA (-)	7	1	8
Total	13	2	15

Sensibilidad=6/13=0.46=46% Especificidad=1/2=0.5=50%

Valor predictivo positivo=6/7=0.85=85% Valor predictivo negativo=1/8=0.12=12%

Leucemia linfoide crónica B.-

La leucemia linfoide crónica es una afección clonal maligna de los linfocitos B. La enfermedad suele ser indolente, con acumulación lentamente progresiva de pequeños linfocitos de vida prolongada; estas células son inmunocompetentes y responden mal a la estimulación antigénica. La leucemia linfoide crónica se manifiesta clínicamente por inmunosupresión, insuficiencia de la médula ósea e infiltración de órganos con linfocitos. Estas características explican casi todas las manifestaciones clínicas. La inmunodeficiencia también se relaciona con producción inadecuada de anticuerpos por las células B anormales. Con la enfermedad avanzada, la leucemia linfocítica crónica puede causar daño por infiltración tisular directa (Rozman et al, 1989; Foon et al, 1990).

En nuestros pacientes el nivel medio de actividad ADA en suero ha sido $13'38 \pm 4'78$ U/L a 37°C, que no se diferencia del grupo control, con límites entre 7'3 y 28'6 U/L (tablas XXXIII y XXXIV; figura 24). Estas cifras no coinciden con las dadas por otros autores como Ramot et al (1977) o Corral Alonso et al (1983); ellos dicen que la actividad ADA es uniformemente baja en la práctica totalidad de enfermos con leucemia linfoide crónica B en relación con sujetos sanos, y esa disminución aseguran que es entre un 30 y un 50% de las cifras normales; aunque hay que tener en cuenta que dichos autores han investigado fundamentalmente la ADA del interior de los linfocitos, no refiriéndose expresamente a la actividad de la misma en suero.

Para un valor discriminativo de 14 U/L la determinación de ADA en estos enfermos tiene una sensibilidad de 0'31, una especificidad de 0'5, un valor predictivo

positivo de 0'87 y un valor predictivo negativo de 0'06 (**tabla LIV**), con lo que pensamos que no tiene utilidad la determinación de ADA en esta leucemia.

Tabla LIV

Valoración de la determinación de ADA sérica en el diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica B

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	7	1	8
Test ADA (-)	15	1	16
Total	22	2	23

Sensibilidad= $7/22=0'31=31\%$ Especificidad= $1/2=0'50=50\%$
 Valor predictivo positivo= $7/8=0'87=87\%$ Valor predictivo negativo= $1/16=0'06=6\%$

Leucemia mieloide crónica.-

La leucemia mieloide crónica es un trastorno mieloproliferativo caracterizado por la producción excesiva de células mieloides, que conservan la capacidad de diferenciación y durante las fases iniciales se mantiene la función normal de la médula ósea. La enfermedad permanece estable durante años y después se transforma en una afección más abiertamente maligna (Cervantes et al, 1983).

La leucemia mieloide crónica se acompaña de una anormalidad cromosómica característica, el cromosoma Filadelfia; hoy en día se sabe que el cromosoma Filadelfia es una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22; la enfermedad negativa a cromosoma Filadelfia tiene mal pronóstico. La leucemia mieloide crónica temprana (fase crónica) no se comporta como una enfermedad maligna; se conserva la función normal de la médula ósea, se diferencian los leucocitos y, a pesar de ciertas anormalidades cualitativas (fosfatasa alcalina leucocitaria baja), los

neutrófilos combaten la infección normalmente; sin embargo, la leucemia mieloide crónica es inherentemente inestable y la afección progresa hasta la fase acelerada y, por último, después de varios años, hasta la crisis de blastos, que es un proceso abiertamente maligno que no puede diferenciarse de la leucemia aguda (Kantarjian, 1990).

Nosotros hemos medido la ADA en el suero de 17 pacientes en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica, y la media de actividad obtenida ha sido de 14.83 ± 6.58 U/L, con lo que no hay diferencia con el grupo control; los valores han oscilado ampliamente ya que frente a un valor mínimo de 6.3 U/L tenemos un valor máximo de 35.5 U/L, casi todos giraban en torno a las 14 U/L (tablas XXXV y XXXVI; figura 25). No tenemos referencias para comparar con otros autores, ya que las citas encontradas hacen referencia a la leucemia mieloide aguda, en donde hay elevación de la actividad ADA (Storch et al, 1981).

La sensibilidad de la determinación de ADA ha sido 0.47 , la especificidad 0.5 , el valor predictivo positivo 0.88 y el valor predictivo negativo 0.10 (tabla LV), por lo que creemos que no tiene prácticamente interés su determinación.

Tabla LV

Valoración de la determinación de ADA sérica en el diagnóstico de la leucemia mieloide crónica

	Enfermedad (+)	Enfermedad (-)	Total
Test ADA (+)	8	1	9
Test ADA (-)	9	1	10
Total	17	2	19

Sensibilidad= $8/17=0.47=47\%$ Especificidad= $1/2=0.50=50\%$

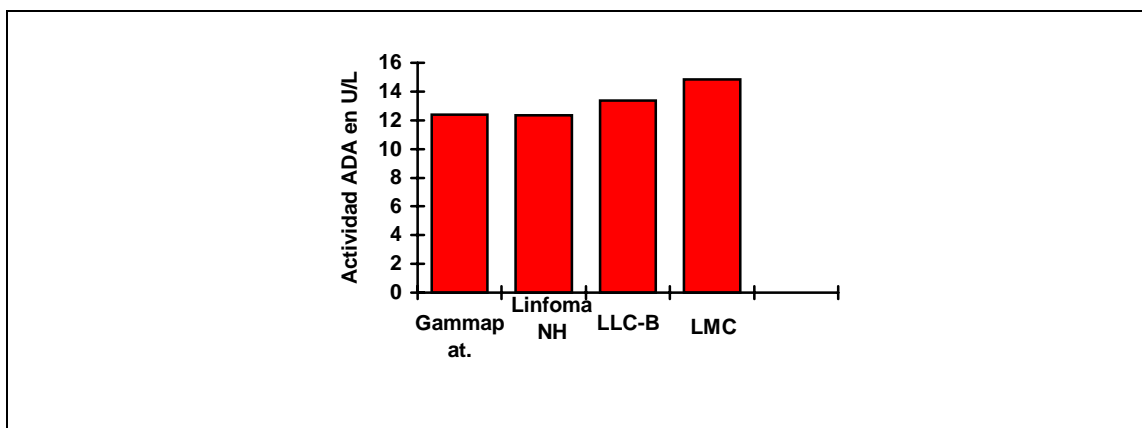
Valor predictivo positivo= $8/9=0.88=88\%$ Valor predictivo negativo= $1/10=0.1=10\%$

Comparación entre los cuatro síndromes proliferativos estudiados.-

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de actividad ADA en los cuatro grupos entre sí ni tampoco al enfrentarlas al grupo control (**figura 33**)

Figura 33

ADA en las cuatro hemopatías estudiadas



En conclusión.-

En los cuatro grupos de síndromes proliferativos crónicos que hemos visto la actividad de ADA sérica se mantiene dentro de límites normales. esto podría ser útil a la hora de hacer un diagnóstico diferencial frente a un proceso leucémico agudo, en donde según varios autores la elevación de ADA es franca (Storch et al, 1981; Corral Alonso et al, 1983; Morisaki et al, 1985; Morisaki et al, 1988).

CONCLUSIONES

“CONCLUSIONES”

1^a.- La determinación de ADA en suero es una prueba de fácil realización en cualquier laboratorio y es de bajo coste.

2^a.- La actividad de ADA sérica se encuentra elevada en pacientes afectados de hepatitis crónica por alcohol o por infección con virus de la hepatitis B o C, siendo una prueba más específica que sensible, y no permite distinguir entre una etiología u otra de dicha hepatitis crónica.

3^a.- En las cirrosis hepáticas por alcohol o por virus de la hepatitis B o C, la actividad de ADA sérica está aumentada, especialmente en el caso de la etiología enólica, lo que puede ayudar a conocer la etiología de la hepatopatía crónica que estudiemos.

4^a.- La ADA sérica no nos permite distinguir entre hepatitis crónica y cirrosis secundaria a infección por virus de la hepatitis B o C.

5^a.- La determinación de la actividad ADA no tiene utilidad en el diagnóstico del síndrome seco, al estar dentro de los límites normales en el suero de estos enfermos. Tampoco es útil en la distinción entre síndrome de Sjögren y queratoconjuntivitis seca.

6ª.- La ADA sérica está dentro de los valores normales en sujetos afectados de arteritis de la Temporal y/o polimialgia reumática.

7ª.- En la artritis reumatoide hay una discreta elevación de la actividad de ADA en suero, pero es un test con baja sensibilidad y especificidad.

8ª.- En el lupus eritematoso sistémico la determinación de actividad ADA sérica parece ser una prueba sensible, encontrándose la enzima por encima de los valores normales para un sujeto sano.

9ª.- En los síndromes proliferativos sanguíneos crónicos estudiados (gammapatía monoclonal, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica B y leucemia mieloide crónica) la actividad de la ADA no presenta modificaciones séricas.

BIBLIOGRAFÍA

“BIBLIOGRAFÍA”

1. Akeson AI, Wiginton DA, States JC, Perme CM, Dusing MR, Hutton JJ. Mutations in the human adenosine deaminase gene that affect protein structure and RNA splicing. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 5947.
2. Alonso JJ, Canovas A, Aguirre C. Síndrome de cauda equina con adenosindeaminasa elevada en pacientes con infección por HIV. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 444-445.
3. Allepuz Llop N, Pellejá Pellejá J. Inmunodeficiencia severa combinada con déficit de adenosin desaminasa. *An Esp Pediatr* 1982; 16: 421-425.
4. Allison AC, Houi T, Watts B, Webster A. Immunological observations on patients with Lesch-Nyhan syndrome on the role of the novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *Lancet*; 2: 1179-1182.
5. Alvarez L, De Miguel e, Calvet E, Ramón F. Enzimas en LCR Y. Valores de referencia de aspartato aminotransferasa, ADA, lactato-deshidrogenasa e isoenzima de lactato-deshidrogenasa de una población infantil. *An Esp Pediat* 1979; 12: 779-784.
6. Anderson SE, Remington JS. The diagnosis of toxoplasmosis. *South Med J* 1975; 68: 1433-1443.
7. Anderson BD, Morgan ME, Sngal D. Enhanced oral bioquaility of DDI after administration of 6-c1-ddP, an adenosine deaminase activated prodrug, to catheterized rats. *Pharmaceutical Research* 1995; 12: 1126-1133.

8. Appelboom t, Maadelbaum Y, Vertongen F. Purine enzyme levels in rheumatoid arthritis. *J Reumatol* 1985; 12: 1075-1078.
9. Ariga T, Sakiyama Y. Gene therapy for ADA deficiency. *Tanpak Kamk Koso* 1995; 40: 2772-2780.
10. Aronow BJ, Ebert CA, Valerius MT, et al. Dissecting a locus control region: facilitation of enhancer function by extended enhancer-flanking sequences. *Moll Cell Biol* 1995; 15: 1123-1135.
11. Arroyo V, Gines P. Cirrosis hepática. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. Barcelona, 1992: 305-307.
12. Babusikova O, Hrivnakova A, Klobusicka M, Mesarosova A, Ujmazy P. Purine metabolism enzymes and immunologicay phenotype in chronic B-cell malignancies: chronic lumphocytic leukemia, prolymphocytic leukemia and hairy cell leukemia. *Neoplasma* 1990; 37: 693-701.
13. Baganha MF, Pêgo A, Lima MA, Gaspar Ev, Cordeiro A. Serum and pleural adenosine deaminasa correlations with lymphocytic populations. *Chest* 1990; 97: 605-610.
14. Beck JS, Potts RC, Kardjito T, Grange JM. T4 lymphopenia in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 49-54.
15. Benveniste P, Cohen A. p53 expression is recquerided for thymocyte apoptosis induced by adenosine deaminase deficiency. *Proc Nat Acad Sci* 1995; 92:8373-8377.
16. Bhargava DK, Gupta M, Nijhawan S, Dasarathy S, Kushwawa AK. Adenosine deaminase (ADA) in peritoneal tuberculosis: diagnsotic value in ascitid fluid and serum. *Tubercle* 1990; 71: 121-126.

17. Biberfeld G, Biberfeld P, Sterner G. Cell-mediated immune response following *Mycoplasma pneumoniae* infection in man. *Clin Exp Immunol* 1974; 17: 29-41.
18. Bladé J, Rozman C, Montserrat E, et al. Mieloma múltiple: descripción de una serie de casos. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 287-294.
19. Bladé J. Mieloma múltiple y gammapatía monoclonal idiopática. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 704-714.
20. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475-480.
21. Blaese RM. Steps toward gene therapy: 1. The initial trials. *Hospital Practice* 1995; 30: 33-40.
22. Blake J, Berman P. Usefulness of adenosine deaminase determination for the diagnosis of tuberculosis. *S Afr Med J* 1982; 62: 782-786.
23. Blanco Vaca F, Mayos Pérez M, Pérez Domínguez c, et al. Análisis de la adenosina desaminasa y sus subfracciones como parámetro diagnóstico del derrame pleural tuberculoso. *Rev Clin Esp* 1989; 184: 7-11.
24. Bonthron DT, Markham AF, Ginsburg D, Orkin SH. Identification of a point mutation in the adenosine deaminase gene responsible for immunodeficiency. *J Clin Invest* 1985; 76: 894.
25. Bordignon C, Notarangelo LD, Nobili N, et al. Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients. *Science* 1995; 270: 470-475.
26. Bothamley GH. Tuberculous pleurisy and adenosine deaminase. *Thorax* 1995; 50: 593-594.
27. Bouza E, Vega L. Meningitis crónica con ADA elevado. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 180-190.

28. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux Y, Taljaard JJ. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax* 1995; 50: 672-674.
29. Canessa A, Pistoia V, Roncella S, et al. An in vitro model for toxoplasma infection in man. Interaction between CD4+ monoclonal T cells and macrophages results in killing of trophozoites. *J Immunol* 1988; 140: 3500-3585.
30. Cardona MJ, Orts J, Rodriguez B, Fuentes J, Maurera F. Tuberculosis pleural y determinación de adenosin desaminasa. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 559.
31. Carrera J, Porras JA, Vidal F, Pinto B, Richart C. Evaluación de la adenosin desaminasa sérica como marcador pronóstico en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con zidovudina. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 74-77.
32. Carson DA, Kaye J, Wasson DB. The potential importance of soluble deoxynucleotidase activity in mediating deoxyadenosine toxicity in human lymphocytes. *J Immunol* 1981; 126: 348-352.
33. Casanueva V, Ximena C, Cavicchioli G, Oelker M, Cofre J, Chiang MT. Serum adenosine deaminase in the early diagnosis of typhoid fever. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 823-830.
34. Casoli C, Lisa A, Magnani G, Starcic HR, et al. Prognostic value of adenosine deaminase compared to other markers for progression to acquired immunodeficiency syndrome among intravenous drug users. *J Med Virol* 1995; 45: 203-210.
35. Cervantes F, Rozman C, Ballesta F, et al. Leucemia mieloide crónica. Descripción de una serie de 207 casos. *Sangre* 1983; 83: 140-150.

36. Chiba S, Matsumoto H, Samoh M, Kasahara M, Matsuya M, Kashiwagi M. a correlation study between serum adenosine deaminase activities and peripheral lymphocyte subsets in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995; 132: 170-173.
37. Chiba S, Saitoh M, Kashiwagi M, Kobayashi N, Matsumoto H. Isozyme analysis of the high serum adenosine deaminase activity in patients with myasthenia gravis. *Internal Medicine* 1995; 34: 81-84.
38. Chottiner EG, Cloft HJ, Tartaglia AP, Mitchell BS. Elevated adenosine deaminase activity and hereditary hemolytic anemia. Evidence for abnormal translational control of protein synthesis. *J Clin Invest* 1987; 79: 1001-1005.
39. Chottiner EG, Ginsburg D, Tartaglia AP, Mitchell BS. Erythrocyte adenosine deaminase overproduction in hereditary hemolytic anemia. *Blood* 1989; 74: 448-453.
40. Coll J, Rives A, Griñó ML, Setoain J, Vivancos J, Balcells A. Prevalence of Sjögren's syndrome in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 286-289.
41. Coll J. Síndrome de Sjögren. En: Farreras P, Rozman C . *Medicina Interna* 12^a ed. Editorial Doyma. Barcelona, 1992; 1021-1022.
42. Conway EJ, Cooke R. The deaminases of adenosine and adenylic acid in blood and tissues. *Biochem J* 1939; 33: 479-492.
43. Coovadia YM, Dawood A, Ellis M, 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: 128-135.
44. Corral Alonso M, Gil-Sanz Rodríguez F. Metabolismo de las purinas y función inmune. *Sangre* 1982; 27: 530-535.

45. Corral Alonso M, Gil-Sanz Rodriguez F. Actividad de adenosin deaminasa en linfocitos normales y en síndromes linfoproliferativos. *Sangre* 1983; 28: 8-19.
46. Cowan MJ. Rejection of bone-marrow transplant and resistance of alloantigen reactive cells to in vivo deoxyadenosine in ADA deficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 49: 242-250.
47. da Cunha S. Adenosine deaminase in cerebrospinal fluid during brucella meningitis. *J Infect* 1995; 31: 82-83.
48. Daddona P, Kelley WN. Human adenosine deaminase. Purification and subunit structure. *J Biol Chem* 1977; 252: 110-115.
49. Daddona PE, Wiesmann WP, Lambros C, Kellely WN, Webster HK. Human malaria parasite adenosine deaminase. *J Biol Chem* 1984; 259: 1472-1475.
50. Delgado Martín AE, Fajardo Alcántara A. Eritroblastopenia congénita de Blackfan-Diamond. *Ciencia Médica* 1989; 6: 24-31.
51. Deuriendt J, Staroukine M, Amson R, et al. Malignant mediterranean spotted fever. Report of a case with multiple organ failure, hypocalcemia and euthyroid sick syndrome. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1319-1321.
52. Dunn NI, Maurer HM. Enzyme alterations in leukaemic cells. *Am J Hematol* 1982; 13: 343.
53. Dwivedi M, Misra V, Kumar R. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1123-1125.
54. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 2448-2458.
55. Ersboll J, Schultz HB. Non Hodgkin's lymphomas; recent concepts in classification and treatment. *Eur J Haematol* 1989; 42: 15-29.

56. Español T, Jacques G, Toran N, Vives JL. Déficit de adenosin deaminasa en la inmunodeficiencia severa combinada. *Sangre* 1981; 26: 1129-1138.
57. Esteban R. Vasculitis. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna* 12^a ed. Editorial Doyma. Barcelona, 1992; 1011-1020.
58. Fernández E, Riestra S, Rodríguez S, Rodríguez M. Adenosina desaminasa sérica e infección por el virus de la hepatitis C. *Med clin (barc)* 1995; 104: 158.
59. Foon KA, Rai KR, Gale RP. Chronic lymphocytic leukemia: new insights into biology and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 525.
60. Formeister JF, Tritsch GL. Adenosine deaminase levels in blood type A patients with metastatic tumor. *Surgery* 1976; 79: 111-117.
61. Foulks GN, Pavan-Langston D. Cornea y enfermedades externas. En: Pavan-Langston. *Manual de diagnóstico y terapéutica oculares*. Salvat de. Barcelona, 1984; 71-121.
62. Fox IH, Kelley WN. The role of adenosine and 2'-deoxyadenosine in mammalian cells. *Annu Rev biochem* 1978; 47: 655-686.
63. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Sem Arthritis Rheum* 1984; 2: 77-105.
64. Franco-Vicario R, Martínez P, Echevarría MP, Zulueta M, Areitio E, Miguel F, Sádabi F. Elevación inusual de la actividad de la adenosindesaminasa (ADA) en el curso del tratamiento tuberculostático de una meningitis tuberculosa. Valor predictivo en la aparición de complicaciones aracnoidíticas. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1989; 7: 454-455.
65. Fujii M, Miwa S, Suzuki K. Purification and properties of adenosine deaminase in normal and hereditary hemolytic anemia with increased red cell activity. *Hemoglobin* 1980; 4: 693-705.

66. Fujiwara H, Tsuyuguchi Y. Frequency of tuberculin-reactive T-lymphocytes in pleural fluid and blood from patients with tuberculous pleurisy. *Chest* 1986; 89: 530-532.
67. Gahr M, Schroter W. The pattern of reactivated fetal erythropoiesis in bone marrow disorders of childhood. *Acta Ped Scand* 1982; 71: 1013-1018.
68. Gakis C, Calia G, cherchi GB, Andreoni G. Serum adenosine deaminase activity in brucellosis. *IRCS Med Sci* 1983; 11: 481-482.
69. Gakis C, Calia G, Naitana A, et al. Serum adenosine deaminase activity in HIV positive subjects. A hypothesis on the significance of ADA2. *Panminerva Med* 1989; 31: 107-113.
70. Gakis C. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in tuberculosis and bacterial meningitis. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 372-373.
71. Gakis C. Adenosine deaminase in pleural effusions. *Chest* 1995; 107: 1772-1773.
72. Galanti B, Nardiello S, Russo M, Fiorentino F. Increased lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1981; 13:47-50.
73. Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, et al. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972; 2: 1067-1069.
74. Giglio C, Bruttini G, Pontiggia f. Valore diagnostico dell'adenosin deaminasi serica nelle neoplasie della prostata. *Arch Ital Urol* 1968; 41: 487-494.
75. Giusti G. Adenosine deaminase. En: Bergmeyer HV de. *Methods of enzymatic analysis*. Nueva York, Adademic Press 1974; 1092-1099.
76. Giusti G, Gakis C. Determination of values of adenosine deaminase in serum of a control groupe. *Enzyme* 1971; 12: 417.
77. Glader BE, Becker K, Diamond LK. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in congenital hypoplastic anemia. *N Engl J Med* 1983; 309: 1486-1490.

78. Glader BE, Backer K. Elevated red cell adenosine deaminase activity: a marker of disordered erythropoiesis in Diamond-Blackfan anaemia and other haematologic diseases. *Br J Haematol* 1988; 68: 165-168.
79. Goldberg DM. Serum adenosine deaminase in the differential diagnosis of jaundice. *Br Med J* 1965; 1: 353-355.
80. Goldberg DM, Fletcher MJ, Watts C. Serum adenosine deaminase activity in hepatic disease. *Clin Chim Acta* 1966; 14: 720-728.
81. Goldberg DM, Ellis G, Ward AM. A diagnosis trial for portal cirrhosis. *Clin Chim Acta* 1976; 72: 379-382.
82. Green H, Chan T. Pyrimidine stervation induced by adenosine in fibroblast and lymphoid cells: roles of adenosine deaminase. *Science* 1973; 182: 836-837.
83. Griscelli C. Indications et résultats des transplantations médullaires dans les déficits immunitaires héréditaires. En: Griscelli C, Mitzig W , editores. *Déficits immunitaires congénitaux et acquis*. París: Doin, 1984; 285-295.
84. Gupta VK, Mukherjee S, Dutta SK, Mukherjee P. Diagnostic evaluation of ascitic adenosine deaminase activity in tubercular peritonitis. *J Assoc Physiciam India* 1992; 40: 387-389.
85. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. A comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and other disease. *Ann Intern Med* 1980; 92: 748-752.
86. Hers HG, Van der Berghe G. Enzymatic defect in primary gout. *Lancet* 1979; 1: 585-586.

87. Hershfield MS. PEG-ADA replacement therapy for adenosine deaminase deficiency: an update after 8'5 years. *clin Immunol Immunopathol* 1995; 76: 228-232.
88. Hershfield MS. PEG-ADA: an alternative to haploidentical bone marrow transplantation and an adjunct to gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *Hum Mutation* 1995; 5: 107-112.
89. Hirschhorn R. Adenosine deaminase deficiency in a child diagnosed prenatally. *Lancet* 1975; 1: 283.
90. Hirschhorn R, Martin DW. Enzyme defects in immunodeficiency diseases. *Springer Seminars in Immunopathol* 1978; 1: 299.
91. Hirschhorn R, Ratech H. Isozymes of adenosine deaminase. *Curr Top Biol Med Res* 1980; 4: 131.
92. Hirschhorn R, Ratech H, Rubinstein A, et al. Increased excretion of modified adenine nucleosides by children with adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Res* 1982; 16: 362-369.
93. Hirschhorn R. Adenosine deaminase deficiency. molecular basis and recent developments. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76: 219-227.
94. Ho AD, Dörken B, Ma DDF, Pezzutto A, Hunstein W, Hoffbrand AV. Purine degradative enzymes and immunological phenotype in chronic B-lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1986; 62: 545.
95. Hoffbrand AV, Ma DD, Webster ABD. Enzyme patterns in normal lymphocyte subpopulations, lymphoid leukaemias and immunodeficiency syndromes. *Clin Haematol* 1982; 11: 719.

96. Hopkinson DA, Cook PH, Harris H. Further data on the adenosine deaminase polymorphism and a report of a new phenotype. *An Human Genet* 1969; 32: 361-367.
97. Hortas C, Ferreiro JL, Galdo B, et al. tuberculous arthritis of peripheral joints in patients with previous inflammatory rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 65-67.
98. Huang AT, Logue GL, Engelbrecht HL. Two biochemical markers in lymphocyte subpopulations. *Br J Haematol* 1976; 34: 631-638.
99. Hunder GC, Michet CY. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *clin Rheum Dis* 1985; 11: 471-483.
100. Iñigo MA, Ruiz M, Sánchez-Porto A, et al. Adenosina desaminasa sérica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Su relación con los linfocitos CD4+ y la beta-2-microglobulinemia. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 766-768.
101. Isselbacher KJ. Metabolic and hepatic effects of alcohol. *N Engl J Med* 1977; 296: 612.
102. Jaqueti J, Martínez D, Hernández R, Navarro F, Ribera M, Arenas J. Adenosine deaminase increased in serum in toxoplasmosis. *Clin Chem* 1991; 37: 2021.
103. Kanno H, Fujii H, Tani K, et al. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in a patient with primary acquired sideroblastic anemia. *Am J Hematol* 1988; 27: 216-220.
104. Kantarjian HM. Proposal for simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia. *Am J Med* 1990; 88: 1-10.
105. Kaplan NO, Colowick SP, Ciotti MM. Enzymatic determination of adenosine derivatives. *J Biol Chem* 1952; 194: 579-591.

106. Kelley WN, Daddona Pe, Van der Weyden MB. Characterization of human adenosine deaminase. En: Ciba Foundation Symposium n° 48. Purine and pyrimidine metabolism. Ansterdam, 1977; 277-289.
107. Klippel JH. Systemic lupus erythematosus. *Rheum clin North Am* 1988; 14: 1-252.
108. Klockars M, Petterson T, Weber TH, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE), lisozyme (LZM), beta-2-microglobulin (B2M) and adenosine deaminase (ADA) in sarcoidosis. En: IV European Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. A Blasi, D Oliveri, A Pezzi Eds. Sorrento, Italy, 1983; 293.
109. Klockars M, Pettersson T, Selroos O, Weber T. Activity of serum adenosine deaminase in sarcoidosis. *Clin Chem* 1985; 31: 155.
110. Klockars M, Kleemola M, Leinonen M, Koskela M. Serum adenosine deaminase in viral and bacterial pneumonia. *Chest* 1991; 99: 623-626.
111. Knauer CM. Enfermedades del hígado, vías biliares y páncreas. En: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Schroeder SA. Diagnóstico clínico y tratamiento 29ª ed. Editorial Manual Moderno. Méjico DF, 1994; 5337-572.
112. Kobayashi F, Ikeda T, Marumo F, Sato c. Adenosine deaminase isoenzymes in liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 266-271.
113. Krawczynski J, Raczynska J, Jonas J, Wencel J, Llowiecka K. The activity of adenosine deaminase in the blood serum of viral hepatitis patients. *Clin Chim Acta* 1965; 11: 227-232.
114. Kredich NM, Martin DW. Role of S-adenosyl-homocisteine in adenosine-mediated toxicity in cultured mouse T-lymphoma cells. *Cell* 1977; 12: 931-938.

115. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
116. Kyle RA, Griep PR. smouldering multiple myeloma. *N Eng J Med* 1980; 302: 1347-1349.
117. Lallemand D, Kalifa G, Buriot D, Sauvegrain J, Griscelli C. Anomalies osseuses constitutionnelles dans les déficits immunitaires congénitaux. *Ann Radiol* 1979; 29: 108-118.
118. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and mulculoeskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989; 16: 427-441.
119. Lehninger AL. Biosíntesis de los nucleótidos. En: Lehninger AL. *Bioquímica 2^a* ed. Ediciones Omega. Barcelona, 1982; 739-756.
120. Letnansky K, Seelic H. ADA is elevated in two patients with bronchial carcinoma. *Klin Wschr* 1958; 36: 826.
121. Liras A. Bioquímica de las alteraciones en el metabolismo de los compuestos purínicos. *Rev Diag Biol* 1989; 38: 95-97.
122. Lopez Cortés LF, Cruz Ruiz M, Gomez Mateos 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: 525-530.
123. Mandelli F, Avissati G, Tribalto M. Biology and treatment of multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 1992; 4: 73.
124. Martínez D, Arenas J, Navarro F, García R, Santos JM, Gómez FJ. Adenosine deaminase in acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Chem* 1988; 34: 1949.

125. Martínez-Hernández D, Arenas J, Jaqueti J, et al. Adenosine deaminase (ADA), acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and hepatitis B infection. *Clin Chem* 1992; 38: 162-163.
126. Martínez-Vazquez JM, Ocaña I, Ribera E, et al. Diagnóstico temprano de la tuberculosis pleuroperitoneal mediante la determinación de adenosina desaminasa. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 578-580.
127. Martínez-Vazquez JM, Ocaña I, Ribera E, Segura RM, Pascual C. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Gut* 1986; 27: 1049-1053.
128. Martínez-Vazquez JM, Ribera E, Ocaña I. ADA activity in tuberculous pericarditis. *Thorax* 1986; 41: 888-889.
129. Martínez-Vazquez JM, Ocaña I. Eficacia diagnóstica de la ADA en las serositis tuberculosas. *Enf Infec Microbiol Clin* 1989; 7: 72-77.
130. Martínez-Vazquez JM. Parámetros inmunológicos pronósticos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 521-524.
131. Massaia M, Ma DDF, Sylvestrowick TA, et al. Enzymes of purine metabolism in human peripheral lymphocyte subpopulations. *Clin Exp Immunol* 1982; 50: 148-154.
132. Matamoros Flori N. Alteraciones metabólicas en las inmunodeficiencias. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 10-11.
133. Meier J, Coleman MS, Hutton JJ. Adenosine deaminase activity in peripheral blood cells of patients with haematological malignancies. *Br J Cancer* 1976; 33: 312.
134. Meuwissen HJ, Pollara B, Pickering RJ. Combined immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency. *J Pediatr* 1975; 86: 160-181.

135. Meyskens FL, Williams HE. Adenosine metabolism in human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1971; 240: 170-179.
136. Miller KD. Adenosine deaminase in pericardial fluids. Which test is best?. *Chest* 1995; 108: 1766.
137. Mitchel M, Yokoyama I. Adenosine deaminase isoenzymes and HIV/HTLV-1 infections. *J Nat Cancer Inst* 1988; 80: 698.
138. Miwa S, Fujii H, Matsumoto N, et al. A case of red-cell adenosine deaminase overproduction associated with hereditary hemolytic anemia found in Japan. *Am J Hematol* 1978; 5: 107.
139. Moisan T, Chandrasekkak AJ, Robinson J, Makenna J, Marti G. Distribution of lymphocyte subpopulations in patients with exudative pleural effusions. *Am Rev Resp Dis* 1978; 117: 507-511.
140. Montserrat E. Tratamiento de los linfomas no hodgkinianos. *Med Clin (Barc)* 1989; 91: 104-108.
141. Morisaki T, Fujii I, Miwa S. Adenosine deaminase (ADA) in leukemia: clinical value of plasma ADA activity and characterization of leukemic cell ADA. *Am J Hematol* 1985; 19: 37-45.
142. Morisaki T, Horiuchi N, Tsutsumi H, et al. Genetic analysis of adenosine deaminase expression in adult T-cell leukemia. *Am J Hematol* 1988; 28: 119-121.
143. Mosé J, Matas E, Garan J. Determinación de adenosín desaminasa en la meningitis tuberculosa: existen falsos negativos iniciales en el adulto. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 595.
144. Müller G, Krug K, Krüger W, Richter V, Rassoul F. Adenosindesaminaseaktivität bei morbus Hodgkin. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 317-318.

145. Nishida Y, Okudaira K, Tanimoto K, Akaoka J. The differences in purine metabolism between T and B lymphocytes. *Exp Hematol* 1980; 5: 593-598.
146. Nishikawa H, Suga M, Ando M, Tanaka f, Araki S. Serum adenosine deaminase activity with *Mycoplasma pneumoniae*. *Chest* 1988; 94: 1315.
147. Nolla JM, Rozadilla A, Barbe F. Derrame pleural reumatoideo y adenosina desaminasa. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 478.
148. Novelli G, Stocchi V, Giannotti A, Magnani M, Dallapicola B. Increased erythrocyte adenosine deaminase activity without hemolytic anaemia. *Hum Hered* 1986; 36: 37-40.
149. Ocaña I, Martínez-Vazquez JM, Segura RM, Fernández T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculosis pleural effusions. *Chest* 1983; 84: 51-53.
150. Ocaña I, Ribera E, Martínez-Vazquez JM, et al. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 394-397.
151. Ocaña I, Ribera E, Ruiz I, et al. Subpoblaciones linfocitarias en los derrames pleurales. Relación con la actividad de ADA. *An Med Intern (Madrid)* 1988; 5: 274-278.
152. Paglia DE, Valentine WN, Tartaglia AP, Konrad PN. Adenine nucleotide reductions associated with a dominantly transmitted form of nonspherocytic hemolytic anemia. *Blood* 1970; 36: 837.
153. Paglia DE, Valentine WN, Tartaglia AP, Gilsanz F. Perturbations in erythrocyte adenine nucleotide metabolism: a dominantly inherited hemolytic disorder with implications regarding normal mechanisms of adenine nucleotide preservation. *Blood* 1976; 48: 959.

154. Parras F, Bargay J, Reina J, Alomar P. Seudoquilotorax tuberculoso: falso negativo de la adenosin desaminasa (ADA). *Enf Infecc Microbiol Clin* 1989; 7: 453-454.
155. Perignon JL, Hamet M, Broyer M, Griscelli C, Lenoir G, Cartier P. Primary hyperoxaluria and adenosine deaminase deficiency without immunodeficiency. *Int J Ped Nephrol* 1980; 1: 26-29.
156. Perignon JL, Hamet M, Buc HA, Cartier P, Derycke M. Biochemical study of a case of hemolytic anemia with increased red cell adenosine deaminase. *Clin Chim Acta* 1982; 124: 205.
157. Petterson T, Klockars M, Hellström PE, Riska H, Wangel A. T and B lymphocytes in pleural effusions. *Chest* 1978; 73: 49-51.
158. Petterson T, Klockars M, Weber T. Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Chest* 1984; 86: 273.
159. Petterson T, Ojala K, Weber TH. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984; 215: 299-304.
160. Petterson T, Klockars M, Weber TH, Essen R. Adenosine deaminase activity in joint effusions. *Scand J Rheumatology* 1988; 17: 365-369.
161. Piras HA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminasa activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978; 2: 1751-1752.
162. Polmar SH, Stern RC, Schwartz AJ, Wetzler EM, Chase PA, Hirschhorn R. Enzyme replacement therapy for adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1976; 295: 1337-1343.
163. Raczynska J, Jonas J, Krawczynski J. Diagnostic value of adenosine deaminase in some liver diseases. *Clin Chim Acta* 1966; 13: 151-154.

164. Ramot B, Brok-Simoni F, Barnea N, Bank N, Holtzmann F. Adenosine deaminase (ADA) activity in lymphocytes of normal individuals and patients with lymphatic leukemia. *Br J Haematol* 1977; 36: 67.
165. Ratech H, Martiniuk F, Borer WZ, Rappaport H. Differential expression of adenosine deaminase isozymes in acute leukemia. *Blood* 1988; 72: 1627-1632.
166. Recurt-Carrere MP, Bessières MH, Seguela JP. Evaluation d'un test ELISA de détermination des IgG sériques dans la toxoplasmose humaine. *Méd Mal Infect* 1987; 10: 561-567.
167. Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ocaña I, et al. Valor de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa: diferencias entre niños y adultos. *Ann Intern Med* 1987; 4: 57-59.
168. Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ocaña I. Nuevos métodos diagnósticos en la meningitis tuberculosa. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 470-482.
169. Roig Escofet D. Artritis reumatoide. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna* 12ª ed. Editorial Doyma. Barcelona, 1992; 983-993.
170. Romo A, Lorente F, Salazar W. Inmunodeficiencias primarias y metabolismo de las purinas. *Rev Clin Esp* 1985; 177: 247-253.
171. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia: When and how to treat. *Blood* 1989; 59: 467-474.
172. Saint-Clair EW. Sjögren's syndrome and autoimmunity. *Concepts. Immunopathol* 1992; 8: 161.
173. Sánchez A, Hueso J, Rico J, et al. La actividad enzimática de la adenosina desaminasa (ADA) sérica en distintos procesos hepáticos. *An Med Intern (Madrid)* 1989; 6: 300-304.

174. Sánchez-Tapias JM, Barrera J, Costa J, et al. Hepatitis C virus infection in non-alcoholic chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1990, 112: 921-924.
175. Sánchez-Tapias JM. Hepatitis crónica. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna* 12ª ed. Editorial Doyma. Barcelona, 1992; 302-304.
176. Scott CR, Chen SH, Giblett ER. Detection of the cancer state in combined immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency. *J Clin Invest* 1974; 53: 1191.
177. Secchi GC, Rezzonico A, Gervansini N. Adenosine deaminase levels in serum of patients with different illness. *Enzymol Biol Clin* 1967; 8: 67.
178. Schmalstieg FC, Mills GC, Nelson JA, May LT, Goldman AS, goldblum RM. Limited effect of erythrocyte and plasma infusions in adenosine deaminase deficiency. *J Pediatr* 1978; 93: 597-603.
179. Schwartz MK, Bodansky O. Adenosine deaminase in serum. *Proc Soc Exptl Biol Med NY* 1959; 101: 560.
180. Segura F, Font B. Resurgence of mediterranean spotted fever in Spain. *Lancet* 1982; 2: 2280.
181. Segura RM, Pascual C, Ocaña I, et al. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnosis tool in tuberculosis. *Clin Biochem* 1989; 22: 141-148.
182. Simmonds HA, Panayig S, Corrigal V. A role for purine metabolism in the immune response: adenosine deaminase activity and deoxyadenosine catabolism. *Lancet* 1978; 1: 60-63.
183. Smyth JF, Poplack DG, Holiman BJ, Leventhal BG, Yarbrow G. Correlation of adenosine deaminase activity with cell surface markers in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest* 1978; 62: 710-712.

184. Snyder FF, Mendelsohn J, Seegmiller JE. Adenosine metabolism in phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes. *J Clin Invest* 1976; 58: 654-666.
185. Somer T. Rheology of paraproteinemia and the plasma hyperviscosity syndrome.. *Belliere's Clinical Haematology* 1987; 1: 695-723.
186. Sopena M, Rodrigo F. Estudio cinético de la reacción catalizada por la adenosín-desaminasa. Inhibición por la concentración de hidrogeniones y por el dipiridamol. *Rev Clin Esp* 1971; 13: 357-363.
187. Soriano V, Sabriá M, Farré J, Aramburu J, Rey-Joly C. Actividad sérica de la adenosin desaminasa en la fiebre botonosa mediterránea. *Rev Clin Esp* 1988; 182: 258-260.
188. Soriano V, Sabriá M, Davins J, Aramburu J. Adenosin-desaminasa y fiebre botonosa. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 119.
189. Sorribas A, Blanco F, Gómez JA, González F. Adenosina desaminasa: características bioquímicas y significación clínica de una enzima clave para la inmunidad celular. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 548-552.
190. Storch H, Krüger W, Rotzsch W. Adenosine deaminase activity in plasma and blood cells of patients with haematological and autoimmune diseases. *Acta Haematol* 1981; 65: 183-188.
191. Straub FB, Stephaneck O, Acs G. ADA in plasm of various tumoral process. *Bichimica* 1957; 22: 118.
192. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93-151.
193. Taylor A. Serum adenosine deaminase activity is increased in sarcoidosis. *Clin Chem* 1984; 30: 409-500.

194. Thuillier L, Garreau F, Cartier PM. Consequences of adenosine deaminase deficiency on thymocyte metabolism. *Eur J Immunol* 1981; 11: 788-794.
195. Titos F, Molins A, Montalbán J, Codino A. Adenosin desaminasa en la meningitis tuberculosa. *Neurología* 1987; 2: 195.
196. Tung R, Silber R, Quagliata f, Conklyn M, gottesman J, Hirschhorn R. Adenosine deaminase activity in chronic lymphocyte leukemia: relationship to B and T cell subpopulation. *J Clin Invest* 1976; 57:756.
197. Ungerer JPJ, Oosthvizen SH, Bissbort SH, Vermaak WJH. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem* 1992; 38: 1322-1326.
198. Valdés L, Alvarez D, San José E, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995; 50: 600-603.
199. Valentine WN, Paglia DE, Tartaglia AP, Gilsanz F. Hereditary hemolytic anemia with increased red cell adenosine deaminase and decreased adenosine triphosphate. *Science* 1977; 195: 783.
200. Van der Weyden MB, Kelley WN. Human adenosine deaminase: distribution and properties. *J Biol Chem* 1976; 251: 5448-5456.
201. Van der Weyden MB, Ellims PH, Gan TE. enzymatic markers in lymphoproliferative disorders. *Am J Haematol* 1983; 14: 301.
202. Viciano P, Lama C, Pachón J, Rey C, Cisneros JM, Cuello JA. Estudio de la actividad de adenosina desaminasa en la brucelosis aguda y en la brucelosis complicada. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 445-448.
203. Vilardell M, Ordi J. Lupus eritematoso sistémico. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna* 12^a ed. Editorial Doyma. Barcelona, 1992; 996-1003.

204. Vives JL, Rozman C, Pujades MA, et al. Combined assay of adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase, and lactate dehydrogenase in the early clinical evaluation of B-chronic lymphocytic leukemia. *Am J Haematol* 1988; 27: 157-162.
205. Webster ADB, Pereira S. Effects of deoxyadenosine on activation of ADA inhibited T and B cells. *Clin Exp Immunol* 1982; 50: 587-595.
206. Weinberg K, Hershfield HS, Bastian J, et al. T lymphocyte ontogeny in adenosine-deficient severe combined immune deficiency after treatment with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase. *J Clin Invest* 1993; 92: 596-602.
207. Whitehouse DB, Hopkinson DA, Evans DIK. Adenosine deaminase activity in Diamond Blackfan syndrome. *Lancet* 1984; 2: 1398-1399.
208. Wolberg G, Zimmerman TP, Hiemstra K, Winston M, Chu LC. Adenosine inhibition of lymphocyte-mediated cytotoxicity: possible role of cyclic adenosine monophosphate. *Science* 1975; 187: 957-959.
209. Yasmineh WG, Byrnes RK, Lum CT, Abbasnezhad M. Adenosine deaminase activity in lymphocytes of normal persons, leukemic patients and kidney-transplant recipients. *Clin Chem* 1977; 23: 2024.
210. Yasuhara A, Nakamura M, Shuto H, Kobayashi Y. Serum adenosine deaminase activity in the differentiation of respiratory diseases of children. *Clin Chim Acta* 1986; 161: 341-345.
211. Yoshida N, Sadamoto T, Hatori T, Sugimoto M, Shibata M, Ueno Y, Abei T. Influence of hepatitis C virus on the alcoholic liver diseases. *Arukuru Kenkyuto Yakubtsu Ison* 1991; 26: 569-578.

212. Yuksel H, Akoglu TF. Serum and synovial fluid adenosine deaminase activity in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 492-495.
213. Zetterman RK, Sorrell MF. Immunologic aspects of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1981; 81: 616.
214. Zimmer J, Khalifa AS, Lightbody JJ. Decreased lymphocyte adenosine deaminase activity in acute lymphocyte leukemia children and their parents. *Cancer Research* 1975; 35: 68.
215. Zuck V, Rotzsch W. Die adenosindesaminase (ADA): biologische und medizinisch diagnostische bedeutung. *Z Med Lab Diagn* 1990; 31: 231-238.