

Welchen diagnostischen Test wählen?

Die Adenosin-Desaminase in der Diagnostik der Pleuritis tuberculosa

Dr. med. Pieter-Jan Gijs^a, Prof. Dr. med. Gilbert Greub^c, PD Dr. Katia Jaton^c, Dr. med. Benoit Lechartier^b, Dr. Onya Opota^c, Prof. Dr. med. Christophe von Garnier^b, Prof. Dr. med. Peter Vollenweider^a, Dr. med. Jesica Mazza-Stalder^b

^a Service de médecine interne, Université de Lausanne et Centre hospitalier universitaire vaudois; ^b Service de pneumologie, Université de Lausanne et Centre hospitalier universitaire vaudois; ^c Institut de Microbiologie de l'Université de Lausanne, Université de Lausanne et Centre hospitalier universitaire vaudois

Fallbeschreibung

Ein ursprünglich aus Zambia stammender 28-jähriger Patient in sonst gutem Allgemeinzustand wird mit einem trockenen Husten, thorakobasalen Schmerzen links und Asthenie, die sich über zwei Wochen entwickelt haben, hospitalisiert.

Er weist links basal verminderte Atemgeräusche ohne Anzeichen von Atemnot auf. Seine periphere Sauerstoffsättigung liegt bei 90% unter Umgebungsluft.

Bei der Blutuntersuchung finden sich Entzündungszeichen mit einem C-reaktiven Protein (CRP) von 122 mg/l (Norm: >10) und einer Leukozytenzahl von 6,9 G/l (Norm: 4–19). Im Röntgen-Thorax ist ein linksseitiger Pleuraerguss abgrenzbar. Das thorakale Angio-Computertomogramm bestätigt den mit einer passiven Relaxations-Atektase verbundenen unilateralen, linksseitigen Pleuraerguss, ohne Lymphadenopathie oder parenchymatöse pulmonale Läsion (Abb. 1).

Bei der Pleurapunktion kann eine gelbliche Flüssigkeit gewonnen werden, welche die Light-Kriterien [1] eines Exsudates erfüllt (Laktatdehydrogenase [LDH] in der Pleuraflüssigkeit von 568 UI/l; Quotient LDH in der Pleuraflüssigkeit/ Serum-LDH >0,6) und lymphozytär ist (Zelldifferenzierung mit 99% mononukleären und 1% polynukleären Zellen).

In diesem Stadium besteht der Verdacht auf eine Pleuritis tuberculosa.

Frage: Welche weitere(n) Untersuchung(en) würden Sie beim Verdacht auf eine Pleuritis tuberculosa an der Pleuraflüssigkeit durchführen wollen?

- a) PCR für *Mycobacterium tuberculosis*
- b) *Mycobacterium-tuberculosis*-Kultur
- c) Bestimmung der Adenosin-Desaminase
- d) Alle oben aufgeführten Untersuchungen

Antwort:

Die richtige Antwort ist d.

Diskussion

Einleitung

Die Tuberkulose (TB) ist eine durch *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ausgelöste Erkrankung; unter den Infektionskrankheiten ist sie die Haupttodesursache weltweit [2].

Die pulmonale TB ist hierbei die häufigste Manifestationsform und eine definitive mikrobiologische Diagnostik ist oft durch den direkten Erregernachweis aus dem Sputum, durch Kultur oder eine molekularbiolo-



Pieter-Jan Gijs

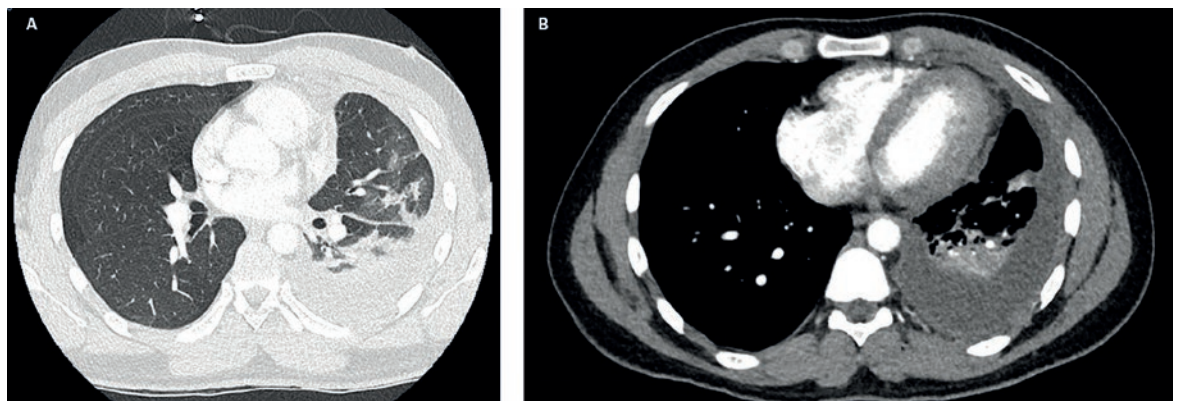


Abbildung 1: Thorax-Computertomogramm (Axialschnitt im Lungenparenchymfenster [A] und Mediastinalfenster [B]) zeigt einen unilateralen, linksseitigen Pleuraerguss mit passiver Atektase.

gische Analyse (quantitative «polymerase chain reaction» [PCR]) möglich. Die Fälle extrapulmonaler TB, die je nach Untersuchungsreihen [3] etwa 20–40% der Fälle ausmachen, sind schwieriger zu diagnostizieren, da sie oft paucibazillär sind, also nur eine geringe Anzahl an Erregern aufweisen.

Die Pleuritis tuberculosa ist neben der Lymphknoten-tuberkulose eine der häufigsten Formen der extrapulmonalen TB. Die Häufigkeit variiert hierbei je nach Inzidenz der Erkrankung, Alter der Population oder auch Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Die Pleuritis tuberculosa kann mehr als 20% der TB-Fälle in bestimmten afrikanischen Ländern ausmachen [4].

Die mikrobiologische oder molekulare Identifikation von MTB im Pleurapunktat oder in einer Pleurabiopsie ist die diagnostische Referenzmethode, aber die Aussagekraft der mikrobiologischen Tests ist abhängig von der Bakterienanzahl. Letztere ist gering in der Pleuraflüssigkeit. Die direkte Untersuchung hat generell eine unzureichende Sensitivität im Falle einer extrapulmonalen TB. Daher sind die Kultur und die PCR die Methoden der Wahl, wenn möglich an Material aus einer direkten perkutanen Pleurabiopsie oder an thorakoskopisch gewonnenen Proben. Die Untersuchungen an einer Biopsie haben eine hervorragende diagnostische Aussagekraft, die Biopsiegewinnung stellt jedoch einen invasiven Eingriff dar.

Daher ist die gleichzeitige Nutzung von Kultur, PCR und von Biomarkern in der Pleuraflüssigkeit, wie der Adenosin-Desaminase (ADA), im diagnostischen Ablauf sinnvoll und erlaubt in der Mehrheit der Fälle bereits eine Diagnosestellung ohne die Notwendigkeit einer Thorakoskopie.

Testmerkmale

Die ADA ist ein Enzym, das in vielen verschiedenen Zelltypen vorkommt, vor allem in aktivierten T-Zellen. Es katalysiert innerhalb des Purinmetabolismus die Umwandlung von Adenosin und Desoxyadenosin zu Inosin und Desoxyinosin.

Seine Rolle in der Immunantwort ist essentiell: die ADA hält den Wert von Adenosin und Desoxyadenosin niedrig und erhält dadurch die Funktionsfähigkeit der Zellen des Immunsystems [5].

Die ADA besteht aus zwei Isoenzymen, ADA1 und ADA2. Die ADA1 kommt ubiquitär vor und findet sich in den meisten Zellen des Immunsystems (Neutrophile, Lymphozyten, Makrophagen und Monozyten), während die ADA2 vor allem in Makrophagen und Monozyten vorkommt.

Die Messung von ADA subsumiert ADA1 und ADA2 und repräsentiert die Aktivität der Immunabwehr in der

Pleurahöhle oder anderen Körperflüssigkeiten wie zum Beispiel im Aszites, in perikardialer Flüssigkeit oder Gelenkflüssigkeit.

Die ADA ist erhöht in entzündlichen Ergüssen (egal ob pleural, perikardial oder artikulär), entstanden durch bakterielle Infektionen, granulomatöse Prozesse (Sarkoidose, TB), karzinomatösen oder autoimmunen Ursprungs (Lupus, Vaskulitis, Rheumatoide Polyarthrititis) [6].

Die ADA ist in neutrophilen Ergüssen normalerweise wenig spezifisch erhöht und hat daher kaum Bedeutung in diesem Zusammenhang. Im Gegensatz dazu ist die ADA im Falle eines lymphozytären Ergusses (>50% Lymphozyten), der durch TB hervorgerufen wird, typischerweise deutlich erhöht: weniger als 3% der lymphozytären Ergüsse nicht tuberkulösen Ursprungs weisen eine ADA-Erhöhung auf [7, 8]. Aus diesem Grund ist die ADA ein geeigneter Marker für die Diagnostik einer Pleuritis tuberculosa.

Der «Schwellen»-Wert, ab dem die ADA in der Pleuraflüssigkeit als positiv bezeichnet werden kann, schwankt in der Literatur. In der Mehrheit der Studien findet sich ein Wert von 40 UI/l.

Adenosin-Desaminase bei der Pleuritis tuberculosa

Die ADA bei der Pleuritis tuberculosa besteht zu 88% aus dem Isoenzym ADA2 und sein Anteil steigt nach der Infektion mit MTB. Seine Aktivität hängt von der Stimulationsintensität und der Reife der Lymphozyten im Rahmen der Immunantwort auf MTB ab. Die Zunahme der ADA korreliert daher mit der Menge der mykobakteriellen Antigene im Pleuraraum [9].

Der Nutzen der ADA-Bestimmung im Rahmen der Pleuritis-tuberculosa-Diagnostik wurde erstmals 1978 von Piras et al. [10] beschrieben. Seither wurden mehr als 100 Artikel zu diesem Thema veröffentlicht.

Fünf Metaanalysen konnten ausnahmslos die Testpräzision mit einer Sensitivität und Spezifität zwischen 88 und 92% nachweisen.

Während eine hohe Sensitivität und Spezifität eines Testes die intrinsische Qualität zu beurteilen vermögen, sind es in der klinischen Praxis der positive prädiktive Wert (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV), die besonders wichtig sind, weil sie von der Inzidenz der untersuchten Erkrankung abhängen. Die ADA weist grundsätzlich einen exzellenten NPV bei einem Wert <40 UI/l auf und erreicht in Niedriginzidenzgebieten bis zu 97,7%. Der PPV hingegen ist hervorragend ab einem Wert >70 UI/l, liegt in denselben Niedriginzidenzgebieten allerdings nur bei 15% trotz eines Schwellenwertes bei >70 UI/l [4, 11].

Mehrere Methoden zur Steigerung der Spezifität und Verringerung der Anzahl falsch positiver Ergebnisse

wurden vorgeschlagen. Eine davon ist die spezifische Messung der bei Pleuritis tuberculosa prädominanten Isoform ADA2, wodurch die Sensitivität und Spezifität bis auf 97,2 respektive 94,2% gesteigert werden können [12]. Trotzdem wird dieser Test aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit und seines geringen Beitrags in der täglichen klinischen Praxis kaum durchgeführt.

Eine andere Vorgehensweise ist die Kombination des ADA-Wertes mit dem Quotienten der Lymphozyten/Neutrophilen in der Pleuraflüssigkeit. Wenn dieser $>0,75$ liegt, es sich also um einen lymphozytären Erguss handelt, und mit einer Erhöhung der ADA einhergeht, steigt die Spezifität des Testes auf 95% [13].

Eine Kombination mit anderen pleuralen Biomarkern wie Interferon- γ (IFN- γ) oder Interleukin-27 (IL-27) hat ebenfalls eine Erhöhung der Spezifität gezeigt, häufig auf Kosten der Sensitivität. Diese Tests werden allerdings aufgrund der höheren Kosten und eingeschränkten Disponibilität nicht routinemässig durchgeführt. Die ADA repräsentiert den Aktivierungsgrad des Immunsystems in der Pleurahöhle; vor diesem Hintergrund wurde angenommen, sie sei weniger sensitiv in der Diagnostik der Pleuritis tuberculosa bei Immunsupprimierten und insbesondere HIV-Infizierten (eine wichtige Koinfektion bei TB). Dieses Argument wurde jedoch in mehreren Studien an HIV-positiven Patientinnen und -Patienten widerlegt, die zeigten, dass die ADA selbst bei niedrigem CD4-Wert ein zuverlässiger Marker mit einer Sensitivität und Spezifität von 94 respektive 95% bleibt [14].

Bei Verdacht auf eine Pleuritis tuberculosa (junger Patient, unilateraler Pleuraerguss, Patientenherkunft aus einem Land mit hoher TB-Prävalenz, HIV-positiv) sollte sofort eine Messung der ADA im Pleurapunktat erfolgen [15] respektive bei Nachweis eines lymphozytären Pleuraergusses zur Analyse des Pleurapunktates hinzugefügt werden (innerhalb von 24 Stunden).

Tabelle 1 [4, 11, 16, 17] vergleicht die Sensitivitäten und Spezifitäten (Richtwerte basierend auf den zitierten Publikationen) der hauptsächlich diagnostischen Modalitäten in der Diagnostik der Pleuritis tuberculosa und zeigt die bessere Sensitivität der pleuralen Biomarker verglichen mit den traditionellen mikrobiologischen Tests.

Die Grenzen der klassischen mikrobiologischen Untersuchungen bei der Pleuritis tuberculosa

Eine Vielzahl an Studien zeigt eine begrenzte Sensitivität der mikrobiologischen Untersuchungen bei der Diagnostik der Pleuritis tuberculosa. Trotzdem sollten diese Untersuchungen immer durchgeführt werden, doch der NPV allein erlaubt gleichwohl nicht den Ausschluss einer Pleuritis tuberculosa. Insbesondere wurde berichtet, dass bestimmte molekulare Schnelltests wie Xpert® MTB/RIF oder Xpert® MTB/RIF Ultra von Cepheid®, die exzellente Ergebnisse für die pulmonale Tuberkulose liefern, bei der Pleuritis tuberculosa eine schwächere Sensitivität (39–62%) als die konventionellen PCR-Tests, also der Nachweis des MTB-Genoms durch Amplifikation der Nukleinsäuren im Pleurapunktat, aufweisen [18, 19]. Im Zusammenhang mit der Pleuritis tuberculosa sollte man also konventionelle molekulare Tests vorziehen [20], verfügbar im Mikrobiologischen Institut des «Centre hospitalier universitaire vaudois» (CHUV). Die Tatsache, dass es sich bei der Pleuraflüssigkeit um ein paucibazilläres Medium handelt, erklärt die eingeschränkte Sensitivität mikrobiologischer Untersuchungen.

Adenosin-Desaminase bei anderen Tuberkuloseformen

Die tuberkulöse Peritonitis stellt uns vor dieselben diagnostischen Schwierigkeiten wie die Pleuritis tuberculosa, mit einer nur mittelmässigen Sensitivität des mikrobiologischen Nachweises in der Aszitesflüssigkeit. Die ADA-Messung im Aszites ist ein leistungsstarker und differenzierender Test. Bei erhöhter ADA ist die Einleitung einer empirischen antituberkulösen Therapie empfehlenswert [21]. Zusätzlich sind, wie IL-27 und IFN- γ bei der Pleuritis tuberculosa, auch bei der tuberkulösen Peritonitis weitere Biomarker zur Abgrenzung von anderen Peritonitisformen, vor allem onkologischen Ursprungs, untersucht worden. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang der Marker CA-125 («cancer antigen 125»). Er ist in beiden Fällen erhöht, ist jedoch vor allem bei der Verlaufskontrolle der tuberkulösen Peritonitis wertvoll, da er hier bei adäquater Behandlung auf Normalwerte absinkt [22, 23].

Im lymphozytären Perikarderguss schliesst ein ADA-Wert unter 40 UI/l bei einem Patienten, dessen TB-

Tabelle 1: Vergleich verschiedener diagnostischer Untersuchungen bei Pleuritis tuberculosa [4, 11, 16, 17].

Probe	Pleuraerguss					Pleurabiopsie		
	Untersuchung	Direkt	PCR*	Kultur	ADA	IL-27	Biopsie**	Thorakoskopie***
Sensitivität [%]	<10		43–77	40–60	88–100	80–95	50–85	100
Spezifität [%]	100		98	99,8	81–97	85–99	100	100

* Konventioneller PCR-Test

** Geschlossene Pleurabiopsie – mikrobiologische Analyse + Histologie

*** Thorakoskopie mit multipler Gewebeentnahme – mikrobiologische Analyse + Histologie

PCR: «polymerase chain reaction»; ADA: Adenosin-Desaminase; IL-27: Interleukin-27; IFN- γ : Interferon-gamma.

Tabelle 2: Adenosin-Desaminase (ADA) in der Diagnostik der verschiedenen Tuberkuloseformen [21, 24–26].

Art des Tuberkulosebefalls	Probe	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Schwellenwert (UI/l)
Pleural	Pleuraerguss	88–100	81–97	40
Perikardial	Perikarderguss	87–93	89–97	40
Abdominell	Aszites	100	97	39
Zentralnervös	Liquor cerebrospinalis	84–92	87–93	10
Artikulär	Synoviale Flüssigkeit	85	66	40

Prättestwahrscheinlichkeit niedrig war, die Diagnose aus. Im Gegenzug bestätigt ein ADA-Wert über 40 UI/l in einer Situation, in der die Prättestwahrscheinlichkeit erhöht ist, die Diagnose und eine antituberkulöse Behandlung sollte eingeleitet werden, ohne die mikrobiologische Bestätigung abzuwarten [24].

Auch bei der tuberkulösen Arthritis oder Meningitis erweist sich ein ADA-Test als leistungsstark [25, 26].

Tabelle 2 [21, 24–26] zeigt die Aussagekraft (Richtwerte basierend auf den zitierten Publikationen) der ADA bei den verschiedenen Formen extrapulmonaler Tuberkulose.

Die richtige Antwort und Schlussfolgerung

Die ADA-Messung ist bei allen Patientinnen und Patienten mit lymphozytärem Pleuraerguss möglicherweise tuberkulösen Ursprungs zu empfehlen. Es handelt sich um einen einfachen, schnellen, günstigen und sensitiveren diagnostischen Test als die normalerweise durchgeführten mikrobiologischen Analysen. Beim Fehlen von Risikofaktoren für eine resistente Tuberkulose rechtfertigt ein positives Ergebnis die Einleitung einer empirischen antituberkulösen Vierfach-Standardtherapie.

Trotz der geringen Sensitivität der klassischen mikrobiologischen Analysen sollten diese trotzdem in jedem Verdachtsfall durchgeführt werden. Tatsächlich ist es äusserst wertvoll, Zugang zu einem Kulturstamm zu haben, um die phänotypische In-vitro-Testung der Wirkung von Antituberkulotika zu ermöglichen (Antibiogramm).

Unser Patient weist einen unilateralen lymphozytären Pleuraerguss auf und der ADA-Wert in der Pleuraflüssigkeit beträgt 107 UI/l (normal <40). Des Weiteren stammt der Patient aus einem Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz, was den PPV des Tests erhöht.

Angesichts dieses Resultates wird die Diagnose einer Pleuritis tuberculosa beibehalten und eine antituberkulöse Behandlung eingeleitet, ohne das Ergebnis der mikrobiologischen Analyse abzuwarten. Der Fall wurde sofort beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) gemeldet (wie in jedem anderen Tuberkulosefall besteht eine Meldepflicht).

Bei diesem Patienten bestätigte letztlich die mikrobiologische Analyse mit konventioneller PCR die Diagnose mit einer MTB-Komplex-Positivität von 200 Kopien/ml im Pleurapunktat (Sensitivität von 44–77%). Die Kulturen der Pleuraflüssigkeit blieben steril (Sensitivität von 40–60%) wie auch die direkte Untersuchung der Flüssigkeit (Sensitivität von <10%).

In dieser Situation wurde also eine antituberkulöse Therapie ohne vorgängigen mikrobiologischen Nachweis begonnen, basierend nur auf dem ADA-Wert sowie einem erhöhten klinischen Verdacht. Es ist zu erwähnen, dass in gewissen Fällen bei starkem klinischem Verdacht auf Pleuritis tuberculosa ohne alternative Diagnostik eine empirische antituberkulöse Therapie gerechtfertigt sein kann, auch wenn kein mikrobiologischer Nachweis gelingt und die Biomarker negativ ausfallen.

Zur Erinnerung: bei der Diagnose einer Pleuritis tuberculosa muss eine assoziierte pulmonale TB stets ausgeschlossen werden (im CT Fehlen eines entsprechenden Infiltrates oder einer Kaverne, Sputum negativ und/oder gegebenenfalls Bronchoskopie), bevor angenommen wird, der Patient habe lediglich einen pleuralen Befall und sei daher nicht ansteckend.

Verdankung

Wir danken Prof. Sabine Schmidt Kobbe für die Auswertung der radiologischen Bilder.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08776>.

Korrespondenz:
Dr. med. Pieter-Jan Gijs
Médecine interne
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[pj.gijs\[at\]gmail.com](mailto:pj.gijs[at]gmail.com)

Kernbotschaften

- Die Pleuritis tuberculosa ist typischerweise paucibazillär, wodurch die diagnostische Leistung mittels mikrobiologischer Standardtests im Pleurapunktat (Direktuntersuchung, Kultur, Molekularbiologie) eingeschränkt ist; trotzdem sollten diese Tests durchgeführt werden und nach einer assoziierten Lungentuberkulose sollte immer gesucht werden.
- Die diagnostische Zuverlässigkeit der Adenosin-Desaminase in der Pleuritis tuberculosa ist hervorragend unter der Voraussetzung, dass der Pleuraerguss lymphozytär ist (>50% Lymphozyten) und das Ergebnis im klinischen Kontext interpretiert wird (zum Beispiel Fehlen einer pulmonalen Neoplasie oder Kollagenose).