

GIÁ TRỊ ADENOSINE DEAMINASE DỊCH NÃO TỦY TRONG CHẨN ĐOÁN LAO MÀNG NÃO Ở BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN - ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TỪ 12/ 2010 - 12/2011

Võ Ngọc Anh Thơ *, Nguyễn Duy Phong**, Trần Quang Bình*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ Adenosine deaminase dịch não tủy trên bệnh nhân lao màng não nhằm xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của ADA trong chẩn đoán lao màng não. Kết quả mong muốn là có thể triển khai thêm một phương pháp chẩn đoán gián tiếp có độ đặc hiệu và độ nhạy cao để có thể chẩn đoán phân biệt sớm lao màng não ở bệnh nhân người lớn.

Đối tượng và phương pháp: mô tả cắt ngang trên 74 bệnh nhân người lớn nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương gồm 29 trường hợp lao màng não trong nhóm nghiên cứu so sánh với nhóm chứng gồm 24 trường hợp viêm màng não mủ và 21 trường hợp viêm não-màng não siêu vi từ tháng 12/2010-12/2011 tại bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới.

Kết quả: Nồng độ trung bình ADA trong dịch não tủy thấp nhất ở nhóm bệnh nhân viêm não - màng não siêu vi (trung bình 1,695; khoảng tin cậy 95% là 1,2-2,2), ở nhóm bệnh nhân lao màng não (6,88; khoảng tin cậy 95% là 4,79-8,95), cao nhất ở nhóm bệnh nhân viêm màng não mủ (8,14; khoảng tin cậy 95% là 5,08-11,2). Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ ADA dịch não tủy là 0,912 với $p=0,000$ có giá trị cao để chẩn đoán phân biệt giữa lao màng não và viêm não - màng não siêu vi, cut-off 3,4 (Se=85,2%, Sp=95,5%, PPV=95%, NPV=86,6%, tỉ số dự báo khả năng mắc bệnh khi xét nghiệm dương tính 18, tỉ số dự báo khả năng mắc bệnh khi xét nghiệm âm tính 0,15); là 0,903 có giá trị cao trong chẩn đoán phân biệt viêm màng não mủ và viêm màng não siêu vi, cut-off 2,6 (Se 82,6%, Sp 76,2%, PPV= 77,63%, NPV 81,41%, tỉ số dự báo khả năng mắc bệnh khi xét nghiệm dương tính 3,47, tỉ số dự báo khả năng mắc bệnh khi xét nghiệm âm tính 0,22). Sự khác biệt về nồng độ ADA giữa 2 nhóm lao màng não và viêm màng não mủ chưa đủ kết luận giá trị của ADA trong chẩn đoán phân biệt viêm màng não mủ và lao màng não.

Kết luận: Nồng độ ADA trong dịch não tủy có giá trị trong chẩn đoán phân biệt lao màng não với viêm màng não siêu vi và viêm màng não mủ với viêm màng não siêu vi. Do cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ, số liệu trong nghiên cứu này chưa đủ kết luận giá trị của ADA trong chẩn đoán phân biệt viêm màng não mủ và lao màng não, cần thiết có một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, cũng như cần chọn những bệnh nhân có miễn dịch bình thường vào trong nhóm lao màng não.

Từ khóa: Adenosine deaminase (ADA), lao màng não, viêm màng não mủ, viêm não - màng não siêu vi, dịch não tủy, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính.

* Khoa Bệnh Nhiệt Đới BV Chợ Rẫy

** ĐHYD TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: TS.BS. Trần Quang Bình. ĐT: 0903841479. Email: binhqtq@hcm.vnn.vn

ABSTRACT**VALIDITY OF ADENOSINE DEAMINASE IN CEREBROSPINAL FLUID FOR DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS MENINGITIS IN ADULT PATIENTS TREATED AT TROPICAL DISEASE HOSPITAL FROM DEC 2010 TO DEC 2011**

Vo Ngoc Anh Tho, Nguyen Duy Phong, Tran Quang Binh

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 16 - Supplement of No 2 - 2012: 90 - 97

Objectives: To measure the ADA concentration in CSF of patients with tuberculous meningitis compared with those of patients with bacterial meningitis and viral meningoencephalitis with the aim to define the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of ADA in the diagnosis of tuberculous meningitis. Through this study, the results were expected to find a new highly sensitive and specific indirect test for strengthening our ability to diagnose earlier adult tuberculous meningitis.

Material and method: Cross sectional study. 74 adult patients with CNS infection including 29 cases with tuberculous meningitis, 24 cases with bacterial meningitis and 21 cases with viral meningoencephalitis were recruited into study at Tropical Disease Hospital from Dec 2010 to Dec 2011.

Results: The median ADA level were 1.695 (CI 95% 1.2-2.2), 6.88 (CI 95% 4.79-8.95), and 8.14 (CI 95% 5.08-11.2) in viral meningoencephalitis group (lowest), tuberculous meningitis group and bacterial meningitis group (highest), respectively. The area under the ROC curve of ADA was 0.912, $p=0.000$ has the high value to differentiate between tuberculous meningitis and viral meningoencephalitis, the optimum cut-off 3.4 (Se=85.2%, Sp=95.5%, PPV=95%, NPV=86.6%, likelihood ratio positive:18, likelihood ratio negative: 0.15). Those to differentiate between bacterial meningitis and viral meningoencephalitis was 0.903, $p=0.000$. The optimum cut-off 2.6 (Se=82.6%, Sp=76.2%, PPV=77.63%, NPV=81.41%, likelihood ratio positive: 3.47, likelihood ratio negative: 0.22). The difference of ADA concentration between tuberculous meningitis group and bacterial meningitis group was inconclusive to distinguish tuberculous meningitis from bacterial meningitis

Conclusion: This study suggests that ADA test could contribute to differential diagnosis of tuberculous meningitis and viral meningoencephalitis as well as bacterial meningitis and viral meningoencephalitis. The result of this study was inconclusive to distinguish tuberculous meningitis from bacterial meningitis due to small sample size and need further study with the large sample size as well as the recruit of immunocompetent patients into tuberculous meningitis group

Keywords: Adenosine deaminase (ADA), tuberculous meningitis, bacterial meningitis, viral meningoencephalitis, cerebrospinal fluid (CSF), sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lao màng não là thể bệnh lý viêm màng não nặng nhất gây tử vong và tàn tật cho hơn một nửa người mắc bệnh. Chẩn đoán sớm là vấn đề cần thiết để điều trị kịp thời nhằm tránh tiên lượng xấu. Thực tế, các triệu chứng lao màng não thường giống như các bệnh viêm màng não do các tác nhân khác nên thường dẫn đến chẩn đoán và điều trị trễ. Hiện tại tiêu chuẩn chẩn đoán vàng chỉ dựa trên việc tìm thấy trực khuẩn kháng toan (Acid fast bacilli) trong dịch não tủy,

một xét nghiệm có độ nhạy thấp, đòi hỏi kỹ thuật viên có kinh nghiệm và các phương tiện kỹ thuật. TB-PCR là kỹ thuật mới khá hữu dụng trên lâm sàng, có độ nhạy cao hơn, song khó thực hiện ở những đơn vị có nguồn lực hạn chế. Nuôi cấy trực khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*) trong dịch não tủy cần có thời gian. Nhiều phương pháp chẩn đoán mới đang được triển khai, như xét nghiệm khuếch đại nucleic acid, xét nghiệm thực bào (Phage), xét nghiệm khuếch đại đẳng nhiệt (Loop-mediated

isothermal amplification), đánh giá sự nhạy cảm thuốc bằng quan sát vi thể (Microscopic observation of drug susceptibility), chẩn đoán sinh hóa và chẩn đoán huyết thanh. Nhưng không phải chẩn đoán nào cũng có thể triển khai tại các nước có nguồn lực hạn chế như ở nước ta.

Adenosine deaminase (ADA) là một men chủ yếu trong chuyển hóa purine, xúc tác quá trình thủy phân adenosine hoạt động thành inosine và amoniac, được phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể, hoạt tính quan trọng nhất có liên quan đến mô lympho nhất là lympho bào T. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy việc xác định nồng độ ADA có ích trong chẩn đoán lao màng não^(1,2,5,11). Tuy nhiên, nồng độ ADA cũng tăng cao trong các trường hợp rối loạn thần kinh trung ương khác như lymphoma xâm lấn màng não⁽¹⁰⁾, những nhiễm trùng khác như bệnh nhiễm trùng thần kinh do Brucella⁽⁷⁾, xuất huyết dưới màng nhện⁽⁴⁾ hay bệnh sarcoid. Một vài nghiên cứu báo cáo độ nhạy và độ đặc hiệu cao khoảng 90%, thậm chí còn cao hơn với cut-off từ 5-10 UI/liter. Và nồng độ ADA cũng có ý nghĩa chẩn đoán lao màng não ở nhóm bệnh nhân HIV (độ nhạy 57%, và độ đặc hiệu 87%)⁽³⁾.

Hiện nay, nước ta chưa có nghiên cứu nào khảo sát giá trị của ADA trong các thể viêm màng não nói chung và giá trị chẩn đoán chuyên biệt cho lao màng não nói riêng. Câu hỏi nghiên cứu được đặt ra là tìm hiểu giá trị của của ADA về độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm trong chẩn đoán lao màng não.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp mô tả cắt ngang.

Mẫu và quá trình thu thập mẫu

Tất cả bệnh nhân người lớn từ 15 tuổi nhập viện khoa Nhiễm Việt Anh và Nhiễm E từ 12/2010 đến 12/2011 trong bệnh cảnh nghi ngờ nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương được tiến hành thăm khám, làm các xét nghiệm chẩn đoán

như thường quy và lấy mẫu dịch não tủy trữ ở -20 độ C để đo nồng độ ADA nếu bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân được xếp vào ba nhóm lao màng não, viêm màng não mủ và viêm màng não siêu vi nếu thỏa các tiêu chuẩn nghiên cứu sau:

Nhóm bệnh nhân lao màng não: tìm thấy BK trong dịch não tủy.

Nhóm viêm màng não mủ: soi hoặc cấy vi trùng trong dịch não tủy

Nhóm viêm não-màng não siêu vi: phân lập được tác nhân siêu vi trong dịch não tủy, hoặc dịch não tủy vô trùng, lâm sàng phục hồi hoàn toàn sau điều trị kháng virus hoặc tự phục hồi, hoàn toàn không được điều trị kháng sinh hay kháng lao.

Xử lý số liệu

Dữ liệu được thu thập theo mẫu thu thập số liệu sẽ được kiểm tra tính hoàn tất và phù hợp. Sau đó nhập vào máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 16.0 để xử lý. Tiến hành nghiên cứu bằng cách mô tả đặc điểm mẫu nghiên cứu theo từng nhóm bệnh, các biến số định tính được trình bày dưới dạng số ca bệnh, tỉ lệ phần trăm, dùng phép kiểm chi bình phương (bảng 2x2) để so sánh sự khác biệt có hay không có ý nghĩa ở mức 95% các tỉ lệ lâm sàng và cận lâm sàng ở các nhóm hay dùng phép kiểm Fisher's exact khi bảng 2x2 có ít nhất một ô có trị số lý thuyết dưới 5, ngưỡng thống kê $p < 0,05$. Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng số trung bình và độ lệch chuẩn, khảo sát sự khác biệt có giá trị hay không có ý nghĩa giữa hai nhóm bằng phép kiểm T test với độ tin cậy 95%, khảo sát sự khác biệt có giá trị hay không có ý nghĩa giữa nhiều nhóm bằng phép kiểm Anova với độ tin cậy 95% và khi các biến không cùng phương sai, dùng phép kiểm Wallis với độ tin cậy 95%. Adenosine deaminase và các biến số chẩn đoán là biến số liên tục sẽ được phân ly ở cut-off tối ưu, trên cơ sở tính toán dựa trên đường cong ROC bằng cách dùng phần mềm SPSS version 16.0. Để phân tích sâu hơn độ chính xác của xét

nghiệm thì diện tích dưới đường cong (AUC) từ đường cong ROC sẽ được tính toán.

Đường cong ROC của nồng độ ADA trong dịch não tủy được sử dụng để chẩn đoán phân biệt giữa các cặp lao màng não-viêm màng não mủ, lao màng não - viêm màng não siêu vi, viêm màng não mủ và viêm màng não siêu vi. Ngoài ra đường cong ROC cũng được dùng cho các thông số khác đã được phân tích khác biệt có ý nghĩa trong phần phân tích đa biến như số ngày khỏi bệnh, bạch cầu máu, tỉ lệ phần trăm neutrophil trong dịch não tủy, tỉ số đường dịch não tủy trên đường máu ở cùng thời điểm, nồng độ Natri máu và lactate máu ở nhóm viêm màng não mủ - viêm màng não siêu vi do mẫu thu thập đủ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dân số nghiên cứu

Từ tháng 12/2010 đến tháng 12/2011, tác giả thu thập được 210 mẫu bệnh nhân nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương với sự đồng ý của bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong đó có 74 trường hợp thỏa ba nhóm tiêu chuẩn chẩn đoán đã đặt ra, gồm 29 bệnh nhân lao màng não (trong đó có 26 bệnh nhân HIV, 89,7%), 24 bệnh nhân viêm màng não mủ và 21 trường hợp viêm màng não siêu vi. Các đặc điểm về tuổi, giới tính trong ba nhóm bệnh không có sự khác biệt đáng kể. Các vi trùng cấy được trong viêm màng não mủ ưu thế là *Streptococcus suis* (12/24 trường hợp), *Streptococcus pneumonia* (6/24 trường hợp), *Streptococcus agalactiae* (3/24 trường hợp), *Staphylococcus aureus* (2/24 trường hợp), *Escherichia coli* (1/24 trường hợp). Tác nhân trong viêm màng não siêu vi ghi nhận bằng chẩn đoán PCR là *Herpes simplex virus* dương tính trong 8/21 trường hợp, huyết thanh chẩn đoán viêm não Nhật Bản B dương tính trong 2/21 trường hợp, một trường hợp viêm não trong bệnh cảnh do nhiễm Dengue, xác nhận bằng NS1Ag trong máu dương tính và một trường hợp viêm não do thủy đậu, nhưng PCR *Varicella zoster virus* âm tính. Xét nghiệm soi tìm thấy BK trong dịch não tủy bằng phương pháp nhuộm đơn thuần chỉ

tim thấy BK trong hai trường hợp, còn lại 27 trường hợp soi nhuộm dương tính sau quay li tâm dịch não tủy. Thống kê và so sánh các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng có ý nghĩa của mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 1. Trong đó, các biến số định tính được trình bày dưới dạng tần suất và tỉ lệ phần trăm, còn các biến định lượng được trình bày dưới dạng median, và khoảng tin cậy 95%.

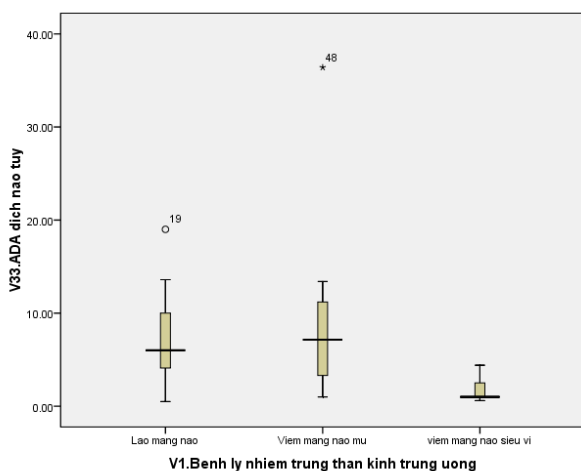
Bảng 1: Thống kê và so sánh các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng có ý nghĩa của mẫu nghiên cứu (phân tích đơn biến)

	LMN	VMNM	VMNSV	p
Tuổi	32,9 (29,2-36,55)	44,9(36,8-53,05)	26,1(20,5-31,7)	0,000
Giới nam	16(55,2%)	16(66,7%)	14(66,7%)	0,609
Số ngày bệnh	12,3(9,1-15,5)	3,8(2,6-5)	4,3(2,9-5,7)	0,000
Sốt	29(100%)	24(100%)	20(95,2%)	0,278
Đau đầu	28(96,6%)	20(83,3%)	19(90,5%)	0,262
Nôn ói	18(62,1%)	15(62,5%)	14(66,7%)	0,939
Dấu màng não	22(75,9%)	24(100%)	16(76,2%)	0,091
Rối loạn tri giác	11(37,9%)	18(75%)	13(61,9%)	0,022
Liệt/ yếu chi	3(10,3%)	2(8,3%)	0(0%)	0,259
Liệt dây sọ	2(6,9%)	0(0%)	0(0%)	0,203
Màu sắc DNT	trong 22(75,9%) mờ 3(10,3%) đục 0(0%) vàng 4(13,8%)	8(33,3%) 8(33,3%) 3(12,5%) 5(20,8%)	20(95,2%) 1(4,8%) 0(0%) 0(0%)	0,001
BC máu	8689(7183-10020)	19800(16100-23500)	8119(5980-10030)	0,000
% neutro máu	79(74-83)	90(87,7-92,4)	71,3(63,7-78,8)	0,000
Lympho máu	704(550-859)	983(750-1216)	1032(827-1237)	0,018
BC DNT	179(121-237)	2887(1347-4407)	93(54-131)	0,000
%neutro DNT	43,9(32,1-55,7)	80,75(74,6-86,8)	16,47(9,6-23,34)	0,000
Lympho DNT	72,8(55,5-90,08)	382(190-575)	59,2(21,8-96,7)	0,000
Protein DNT	1,52(1,18-1,46)	1,92(1,48-2,36)	0,71(0,4-1,02)	0,000
Tỉ lệ đường DNT/Máu	0,213(0,15-0,275)	0,14(0,078-0,21)	0,62(0,57-0,666)	0,000
Lactate DNT	5,2(4,44-5,97)	12,2(10,1-14,2)	2,2(1,94-2,63)	0,000

	LMN	VMNM	VMNSV	p
ADA DNT	6,87(4,79-8,95)	8,13(5,07-11,2)	1,69(1,19-2,19)	0,000
Na+ máu	128,8(126,1-131,4)	134(132-136)	133(131-136)	0,000
Clo- DNT	100(97,5-102)	110(107-112)	107(103-112)	0,000

Mô tả nồng độ ADA trong dịch não tủy

Nồng độ trung bình ADA trong dịch não tủy thấp nhất ở nhóm bệnh nhân viêm màng não siêu vi (trung bình 1,695; khoảng tin cậy 95% là 1,2-2,2), ở nhóm bệnh nhân lao màng não (trung bình 6,88; khoảng tin cậy 95% 4,79-8,95), cao nhất ở nhóm bệnh nhân viêm màng não mủ (trung bình 8,14; khoảng tin cậy 95% 5,08-11,2), nhưng ít phân tán nhất ở nhóm viêm màng não siêu vi và cao nhất ở nhóm viêm màng não mủ.

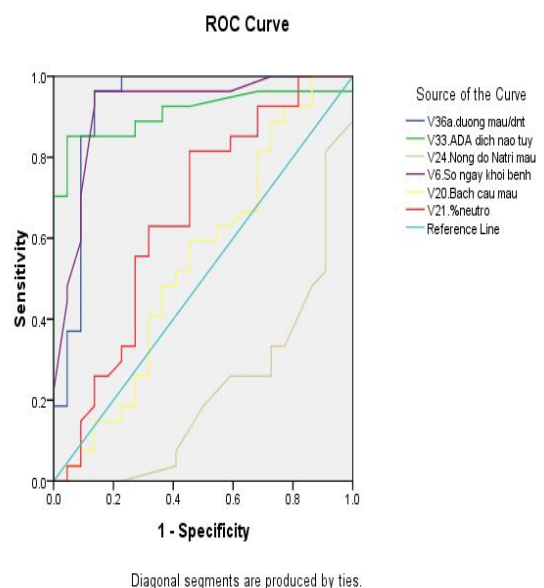


Hình 1: Phân tích nồng độ ADA trong dịch não tủy trong các nhóm bệnh nhân

Khảo sát về các mối tương quan giữa nồng độ ADA dịch não tủy và các thông số khác của dịch não tủy cho thấy nồng độ ADA có tương quan với tỉ lệ phần trăm lympho ($r=-0,344, p=0,003$), lactat ($r=0,415, p=0,001$), tỉ số đường dịch não tủy trên đường máu ($r=-0,505, p=0,000$). Ngoài ra không ghi nhận mối tương quan giữa nồng độ ADA dịch não tủy và số lượng tuyệt đối của tế bào lympho máu và số lượng tế bào lympho dịch não tủy.

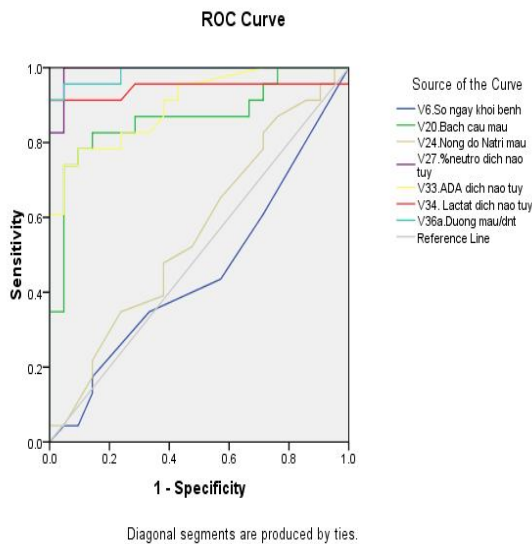
Diện tích dưới đường cong ROC của các biến số tỉ số đường dịch não tủy trên đường máu, số ngày khởi bệnh, nồng độ ADA lần lượt là 0,924,

0,921, 0,912 với $p=0,000$ có giá trị cao nhất để chẩn đoán phân biệt giữa lao màng não và viêm màng não siêu vi. Trị số bạch cầu máu, tỉ lệ phần trăm neutro dịch não tủy ít có giá trị và nồng độ Natri máu không có giá trị chẩn đoán. Giá trị điểm cắt tối ưu cho nồng độ ADA dịch não tủy để chẩn đoán phân biệt lao màng não và viêm màng não siêu vi là 3.4 (Se=85,2%, Sp=95,5%, PPV=95%, NPV=86,6%, tỉ số dự báo khả năng mắc bệnh khi xét nghiệm dương tính 18, tỉ số dự báo khả năng mắc bệnh khi xét nghiệm âm tính 0.15).



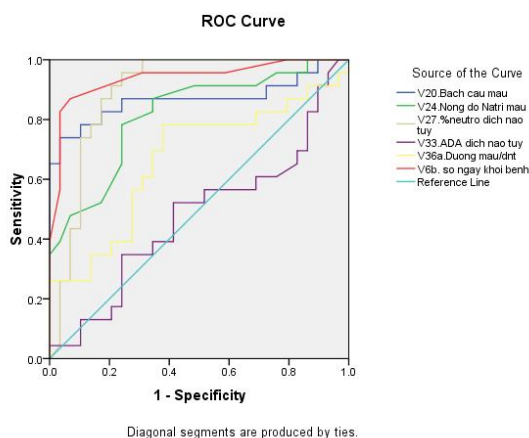
Hình 2: Đường cong ROC trong chẩn đoán phân biệt lao màng não và viêm màng não siêu vi.

Diện tích dưới đường cong ROC của các biến số phần trăm neutrophil dịch não tủy, tỉ số đường dịch não tủy trên đường máu, lactat dịch não tủy, ADA, bạch cầu máu lần lượt là 0,992, 0,988, 0,945, 0,903, 0,865 có giá trị cao trong chẩn đoán phân biệt viêm màng não mủ và viêm màng não siêu vi. Điểm cut-off của ADA tối ưu là 2,6 (Se 82,6%, Sp 76,2%, PPV= 77,63%, NPV 81,41%, tỉ số dự báo khả năng mắc bệnh khi xét nghiệm dương tính 3,47, tỉ số dự báo khả năng mắc bệnh khi xét nghiệm âm tính 0,22).



Hình 3: Đường cong ROC trong chẩn đoán phân biệt viêm màng não mủ và siêu vi

Diện tích dưới đường cong của số ngày khởi bệnh, bạch cầu máu, phần trăm neutro dịch não tủy, nồng độ Natri máu lần lượt là 0,939, 0,868, 0,894, 0,816 có giá trị cao trong chẩn đoán phân biệt viêm màng não mủ và lao màng não. Tỉ số đường dịch não tủy trên đường máu ít có giá trị và ADA chưa đủ để kết luận trong chẩn đoán phân biệt viêm màng não mủ và lao màng não.



Hình 4: Đường cong ROC trong chẩn đoán phân biệt lao màng não và viêm màng não mủ.

BÀN LUẬN

Thông kê đặc điểm mẫu nghiên cứu cho thấy giữa các thể bệnh nhiễm trùng hệ thần kinh

trung ương được đề cập trong nghiên cứu có các đặc điểm gần như trùng lặp, đan xen nhau (sốt, đau đầu, nôn ói, rối loạn tri giác, các dấu hiệu tổn thương định vị như liệt dây sọ hay yếu liệt chi có thể gặp tần suất không khác nhau giữa các nhóm). Năm yếu tố có thể giúp chẩn đoán phân biệt ba nhóm bệnh lý gồm: số ngày khởi bệnh, bạch cầu máu, tỉ lệ phần trăm neutrophil trong dịch não tủy, nồng độ Natri máu, tỉ số đường dịch não tủy trên đường máu. Riêng đối với viêm màng não mủ, đo nồng độ lactate dịch não tủy nên là xét nghiệm thường quy.

Trong các nghiên cứu gần đây cho thấy nồng độ ADA trong dịch não tủy tăng được xem như một marker hiệu quả để chẩn đoán phân biệt lao màng não với các nhiễm trùng thần kinh trung ương khác^(1,2,5,11). Thậm chí trước đó có công trình nghiên cứu công bố xét nghiệm ADA có độ nhạy đến 100%, và độ đặc hiệu đến 99% để chẩn đoán lao màng não. Ngay cả trên cơ địa bệnh nhân suy giảm miễn dịch mắc phải vẫn có giá trị chẩn đoán rất cao (độ nhạy 57%, độ đặc hiệu 87%)⁽³⁾. Điều này khích lệ các nhà lâm sàng mở rộng sử dụng xét nghiệm đo nồng độ ADA trong dịch não tủy trong thực tế. Ở một số các nước đang phát triển, tần suất nhiễm lao cao, xét nghiệm này được sử dụng gần như là một xét nghiệm thường quy trong dịch não tủy. Trong nghiên cứu này, tác giả cũng ghi nhận được giá trị của ADA trong chẩn đoán phân biệt lao màng não, viêm màng não mủ với viêm màng não siêu vi. Tuy nhiên, giá trị ADA chưa đủ để kết luận trong chẩn đoán phân biệt lao màng não và viêm màng não mủ. Đồng thời, ngưỡng ADA dùng chẩn đoán thấp hơn so với các tác giả khác. Hạn chế nghiên cứu ở chỗ tỉ lệ bệnh nhân nhiễm HIV chiếm tỉ lệ cao trong nhóm lao màng não (89,7%), còn hai nhóm chứng hoàn toàn không có bệnh nhân nhiễm HIV đi kèm. Nồng độ ADA dịch não tủy cũng có sự tương quan với tỉ lệ phần trăm tế bào lympho trong dịch não tủy, nhưng lại không ghi nhận có liên quan đến số lượng tuyệt đối tế bào lympho trong dịch não tủy hay trong máu. Sự khác biệt này có thể do sự suy giảm số lượng và

chức năng của tế bào lympho trong những bệnh nhân nhiễm HIV có ảnh hưởng đến nồng độ ADA trong dịch não tủy. Mặt khác, nồng độ ADA trong dịch não tủy trong nghiên cứu này chỉ được đo trên mẫu dịch não tủy lần đầu tiên khi nhập viện, không được theo dõi động học theo thời gian và theo diễn tiến bệnh trạng tiếp theo đó.

Tác giả đặc biệt lưu ý đến vấn đề chẩn đoán phân biệt nhóm viêm màng não lao và viêm màng não mủ với viêm não - màng não siêu vi vì thực tế lâm sàng có rất nhiều bệnh nhân được điều trị quá tích cực với phác đồ viêm màng não mủ từ ban đầu, làm thay đổi các dấu hiệu lâm sàng có thể dẫn đến ngộ độc thuốc, kháng thuốc hoặc làm chậm chẩn đoán và điều trị trong trường hợp lao màng não. Trường hợp bệnh nhân viêm não - màng não siêu vi được điều trị bằng kháng sinh phổ rộng đường tĩnh mạch khá phổ biến tại Việt Nam. Bên cạnh các giá trị biến số lâm sàng và cận lâm sàng được khảo sát lại, nồng độ ADA dịch não tủy cao trên 2,6 IU/L cũng có giá trị loại trừ viêm màng não siêu vi. Giá trị trung bình của ADA trong dịch não tủy của hai nhóm lao màng não và viêm màng não mủ tương tự nhau, không có sự khác biệt ban đầu. Các yếu tố dùng để chẩn đoán phân biệt hai nhóm được tìm thấy từ nghiên cứu tương tự như các nhóm triệu chứng được tổng kết từ nghiên cứu tại bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới^(9,8) như bạch cầu máu, phần trăm neutrophil dịch não tủy, số ngày khởi bệnh, khác ở yếu tố tuổi, có thể do cơ cấu bệnh lý thay đổi, hoặc do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, trong đó tỉ lệ bệnh nhân nhiễm HIV chiếm phần lớn nên có sự khác biệt này.

KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được nồng độ ADA trong dịch não tủy có giá trị trong chẩn đoán phân biệt lao màng não với viêm màng não siêu vi, và trong viêm màng não mủ với viêm màng não siêu vi, nhưng kết quả của nghiên cứu chưa giúp chẩn đoán phân biệt giữa lao màng não và viêm màng não mủ, có lẽ một phần do cỡ mẫu nhỏ và phần khác do

nhóm bệnh nhân lao màng não trong nghiên cứu này được chọn trên đối tượng nhiễm HIV nên sự giảm tế bào lympho trên bệnh nhân HIV có thể ảnh hưởng đến giá trị của ADA. Mặt khác ADA trong dịch não tủy chỉ được đánh giá ở một thời điểm duy nhất chưa theo dõi sự thay đổi ADA trong dịch não tủy theo thời gian và theo diễn tiến bệnh. Giá trị ADA trên 2,6 UI/L có giá trị loại trừ viêm màng não siêu vi. Vì vậy để khẳng định giá trị của ADA trong chẩn đoán phân biệt giữa viêm màng não mủ và viêm màng não lao, cần thiết phải tiến hành nghiên cứu thêm với cỡ mẫu lớn hơn và đối tượng bệnh nhân trong nhóm lao màng não nên gồm cả những bệnh nhân có cơ địa miễn dịch bình thường. Nồng độ ADA dịch não tủy trong các trường hợp lao màng não và viêm màng não mủ nên được theo dõi động học theo thời gian và diễn tiến bệnh trong quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Choi SH, Kim YS, Bae IG, Chung JW, Lee MS, Kang JM, et al (2001). The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Clinical neurology and neurosurgery*; 104(1):10-5.
2. Chotmongkol V, Teerajetgul Y, Yodwut C (2006). Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *southeast asian j trop med public health*; 37(5). Reference List.
3. Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Dávila P, Pérez-Elías MJ, Casado JL, Pintado V, Cobo J, Pallarés E, Rubí J, Moreno S. (2004). Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*;23(6):471-6.
4. Durmaz R, Ozkara E, Kanbak G, Arslan OC, Dokumacıoğlu A, Kartkaya K, Atasoy MA. (2008). Nitric Oxide Level and Adenosine Deaminase Activity in Cerebrospinal Fluid of Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Turkish Neurosurgery*; 18(2):157-64.
5. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, Purohit HJ, Taori GM (2006). Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: A tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Research*.
6. Kashyap RS, Ramteke SP, Deshpande PS, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF (2007). Comparison of an adenosine deaminase assay with ELISA for the diagnosis of tuberculous meningitis infection. *Pub med*; 13(9):200-4.
7. Lopez-Cortes LF, Cruiz-Ruiz M (2010). Adenosine deaminase activity in CSF of patients with aseptic meningitis: Utility in the diagnosis of Tuberculous Meningitis or neurobrucellosis. *Clinical infection disease*; 20(525):530.

8. Thwaites GE., Tran thi Hong Chau, Stepniewska K, et al (2002). Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use clinical and laboratory features. *Lancet* 2002;360:1287-92.
 9. Torok ME, Ho Đàng Trung Nghĩa, Tran thi Hong Chau, Nguyen Thi Hoang Mai, Guy E.Thwaites, Kasia Stepniewska, et al (2008). Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *J Trop Med Hyg*; 55:5-9.
 10. Tung R, Silber R, Quagliata F, Conklyn M, Gottesman J, Hirschhorn R (1976). Adenosine Deaminase Activity in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Investigation*; 57:756-61.
 11. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MIBF, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo L, et al (2010). Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—A systematic review with meta-analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*;42(3):198-207.
-