



JFVP

Journal Franco-Vietnamien de Pneumologie
Tạp Chí Hô Hấp Pháp-Việt



Article original

Performance diagnostique de l'interféron gamma dans l'identification de l'origine tuberculeuse des pleurésies exsudatives

Diagnosis performance of interferon gamma in the identification of tuberculous origin in exudative pleural effusion

V. Le Thuong^a, A. Nguyen Thi Hong^b, T. Le Tran Minh^b, T. Dau Nguyen Anh^b, N. Vu Hoai^b,
D. Doan Ngoc^b, K. Dang Thi Mai^b, V. Le Hong^a, H. Nguyen Xuan Bich^b

^a Faculté de Médecine, Ho Chi Minh Ville, Viet Nam

^b Service des Maladies Respiratoires, Hôpital Cho Ray, Ho Chi Minh Ville, Viet Nam

INFO ARTICLE

Mots-clés

Interféron gamma
Pleurésie tuberculeuse
Pleurésie lymphocytaire

RESUME

Introduction. L'interféron gamma a un rôle important dans le mécanisme pathologique de l'infection tuberculeuse. Le dosage de l'interféron gamma est très utile dans le diagnostic de la pleurésie tuberculeuse. L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance diagnostique de l'interféron gamma pour le diagnostic de la cause tuberculeuse des pleurésies exsudatives dans les pays où la prévalence de la tuberculose est encore élevée.

Méthodes. L'interféron gamma a été dosé chez 84 patients hospitalisés dans le Service des Maladies Respiratoires de l'Hôpital Cho Ray pour une pleurésie exsudative telle que la pleurésie tuberculeuse, la pleurésie cancéreuse ou la pleurésie parapneumonique. La valeur diagnostique du dosage de l'interféron gamma a été évaluée par le calcul de la sensibilité et spécificité du test.

Résultats. L'interféron gamma avait une haute valeur dans l'identification de la cause tuberculeuse chez les malades ayant une pleurésie exsudative à prédominance lymphocytaire. Le seuil optimal à 33 pg/ml permettait d'atteindre le plus grand degré d'efficacité (sensibilité de 94,4% et spécificité de 89,6%). Le seuil à 391 pg/ml avait une plus haute spécificité de 95,8% (sensibilité à 72,2%).

Conclusion. Le dosage de l'interféron gamma dans le liquide pleural est un examen très utile pour identifier l'origine tuberculeuse d'une pleurésie exsudative. Cet examen peut être réalisé dans le diagnostic des pleurésies tuberculeuses au Vietnam.

J Fran Viet Pneu 2010;01(01):59-64.

© 2010 Association Franco-Vietnamienne de Pneumologie (AFVP). Tous droits réservés.

ABSTRACT

Key-words

Interferon gamma
Tuberculous pleural effusion
Lymphocytic pleural effusion

Auteur correspondant

Dr Nguyen Xuan Bich Huyen
Services des Maladies Respiratoires
Hôpital Cho Ray, HCM Ville-Viet Nam
Tel : +84.8 8554137
Adresse e-mail :
nx_bichhuyen@yahoo.com

Introduction. Interferon gamma has an important role in the pathological mechanisms of tuberculosis and it has been proved to be very useful in the diagnosis of tuberculous pleural effusion in the countries with high prevalence of tuberculosis. The aim of the study was to determine the diagnosis performance of interferon gamma in the diagnosis of an exudative pleural effusion due to tuberculosis.

Method. Interferon gamma was measured in 84 patients hospitalized in the Department of Respiratory Diseases of Cho Ray Hospital for exudative pleural effusion such as tuberculous pleural effusion, malignant pleural effusion or parapneumonic pleural effusion. The diagnosis value of interferon gamma test was evaluated by its sensibility and specificity.

Results. Interferon gamma has a high value in the identification of pleural tuberculosis in patients having an exudative pleural effusion with lymphocytic predominance. The optimal cut off value of 33 pg/ml had a 94,4% sensitivity and 89,6% specificity while the cut off value of 391 pg/ml had a higher specificity and which was at 95,8% (sensitivity of 72,2%).

Conclusion. The determination of interferon gamma in the pleural fluid is a useful test to identify the tuberculous origin of an exudative pleural effusion. This test might be applied in the diagnosis of pleural tuberculosis in Vietnam.

J Fran Viet Pneu 2010;01(01):59-64.

© 2010 Association Franco-Vietnamienne de Pneumologie (AFVP). All right reserved.

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse causant le plus grand nombre de décès dans le monde [1]. Parmi les tuberculoses pulmonaires et extra pulmonaires, la pleurésie tuberculeuse occupe le deuxième rang après la tuberculose ganglionnaire. La tuberculose est aussi l'étiologie la plus fréquente dans les pleurésies exsudatives dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée comme le Viet Nam. Actuellement, au Vietnam et dans quelques pays en Asie, le diagnostic de la pleurésie tuberculeuse est encore difficile chez certains patients.

Le diagnostic positif de la pleurésie tuberculeuse est basé sur la présence du mycobactérium tuberculosis dans le liquide pleural ou des granulomes caséux dans la biopsie pleurale. La culture du crachat est positive seulement dans 4% des pleurésies tuberculeuses. Dans la pleurésie tuberculeuse, la sensibilité de la culture du liquide pleural est de 10% - 35% [2]. La présence des granulomes dans la biopsie pleurale est de 56% à 82%. La culture positive des prélèvements biopsiques est de 39% à 45%. Pour améliorer la sensibilité du diagnostic, plusieurs nouveaux tests ont été essayés comme la quantification du lysozyme, de l'adénosine désaminase, de l'interféron gamma (INF- γ), du TNF- α (Tumor necrosis factor alpha), et du PCR (Polymerase chain reaction) pour l'expression génique du mycobactérium tuberculosis. L'INF- γ a été connu comme un test ayant une forte spécificité et sensibilité.

Étant une des cytokines du système lymphocytaire du Th1 (T helper1), dans la tuberculose, l'INF- γ est produit avec un taux élevé lorsque les cellules T sont activées par l'antigène du mycobactérium. L'INF- γ agit sur les macrophages en augmentant la capacité phagocytaire et sécrétoire du TNF alpha. Cet effet entraîne à une extinction du mycobactérium. Avec le dosage de l'INF- γ dans le sérum, le liquide pleural, le liquide ascitique ainsi que le liquide péricardique, on pourrait diagnostiquer l'étiologie tuberculeuse des différentes pathologies. Bien que le dosage de l'INF- γ ait été reporté comme un examen utile dans le diagnostic des pleurésies tuberculeuses dans plusieurs pays. Mais au Viet Nam, le dosage de l'INF- γ n'a pas été encore utilisée dans la prise en charge de la pleurésie tuberculeuse. L'objet de notre étude était d'évaluer la performance diagnostique de l'INF- γ pour le diagnostic des pleurésies exsudatives tuberculeuses.

METHODES

Patients

Tous les patients ayant une pleurésie exsudative hospitalisés dans le Service des Maladies Respiratoires de l'Hôpital Cho Ray (01/2005 - 01/2006) ont été inclus dans l'étude. Les patients qui présentaient une contre indication à la biopsie pleurale (les troubles de coagulation sanguin) ont été exclus.

Un bilan diagnostique complet a été réalisé pour chaque patient. Concernant le liquide pleural, les examens suivants ont été réalisés : l'examen biochimique (pH, protéine, LDH, glucose, lysozyme), l'examen cytologique (cellularité du liquide pleural) et microbiologique (bactéries et recherche de BK en direct).

Le liquide pleural était ensuite centrifugé et la partie surnageant a été utilisée pour le dosage de l'INF- γ (Evidence R Interferon gamma, Randox, Angleterre).

Ce dosage est basé sur la technique de l'immunochémiluminescence en utilisant l'anticorps monoclonal spécifique pour l'INF- γ . Pour les patients ayant un liquide à prédominance lymphocytaire, une biopsie pleurale a été pratiquée avec l'aiguille Abrams recueillant 4 spécimens de tissu pleural.

Critères diagnostiques de l'étiologie de la pleurésie

Les critères diagnostiques de la pleurésie tuberculeuse

- (1) Présence de BAAR dans le liquide pleural ou tissu pleural biopsique.
- (2) Présence de granulomes caséux dans les prélèvements biopsiques.
- (3) Tuberculose pulmonaire confirmée par la présence du BAAR dans le crachat ou dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA).
- (4) Présence de tuberculose extra pulmonaire.
- (5) Présence de signes cliniques et paracliniques compatibles avec la tuberculose en l'absence de réponse au traitement antibiotique conventionnel mais avec réponse au traitement antituberculeux d'épreuve.

Les critères diagnostiques de la pleurésie maligne

- (1) Présence des cellules malignes dans le liquide pleural.
- (2) Preuve de cancer sur la biopsie pleurale
- (3) Présence de signes cliniques et paracliniques compatibles avec le cancer disséminé avec présence de marqueurs tumoraux dans le liquide pleural.

La pleurésie para-pneumonique était diagnostiquée par une prédominance des neutrophiles dans le liquide pleural associée à une réponse au traitement antibiotique.

Analyse statistique

Les patients ont été divisés en deux groupes : tuberculeux et non tuberculeux. Les données ont été analysées par le logiciel SPSS 10.0. Les valeurs mesurées sont présentées sous forme de moyenne \pm écart type. Les datas catégoriques sont exprimés en pourcentage. Le test Student's et chi carré (χ^2) ont été utilisés pour comparer les variables entre différents groupes. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Pour évaluer la performance du test, la surface sous la courbe (AUC, area under the curve) ROC (receiver operation characteristics) a été utilisée. Nous choisissons le seuil optimal selon l'index de Youden pour déterminer la sensibilité et la spécificité du seuil de l'INF- γ .

RESULTATS

Au total 84 patients ont été inclus dans cette étude. Tous les patients ont bénéficié un bilan complet avec les examens complémentaires pour confirmer la pleurésie tuberculeuse, para pneumonique ou maligne, associée au dosage de l'INF- γ .

L'âge moyen était de 53,4 \pm 19,7 ans. Le pourcentage des patients du sexe féminin était de 54,8%.

L'étiologie des pleurésies était : maligne (35/84 patients ou 41,7%), tuberculeuse (36/84 patients ou 42,9%), et parapneumonique (13/84 patients ou 15,4%).

Les examens réalisés pour le diagnostic de la tuberculose étaient : la biopsie pleurale (21/36 patients ou 58,3%), recherche des BAAR dans le liquide pleural (1/36 patients ou 2,7%), tubercu-

-lose pulmonaire et extra pulmonaires (3/36 patients ou 8,3%) et traitement antituberculeux d'épreuve (11/36 patients ou 30,5%).

Nous constatons que la valeur de l'interféron gamma est différente entre le groupe non tuberculeux et le groupe tuberculeux de façon statistiquement significative.

Tableau 1. Différences entre deux groupes de pleurésie.

Liquide pleural	Groupe non-tuberculeux	Groupe tuberculeux	P
Lympho / Lympho + Neutro	65.4%	85.3%	= 0.001
Concentration INF-g (pg/ml)	69.2	633.2	< 0.0005

Lympho : Lymphocytes ; Neutro : Neutrophiles.

La précision du seuil de l'INF- γ selon la surface sous la courbe a montré que dans les groupes spécifiques de la pleurésie tuberculeuse avec le liquide pleural exsudatif et à prédominance lymphocytaire ou chez les patients qui étaient jeunes (< 30 ans), l'INF- γ avait une valeur diagnostique très élevée (Tableau 2).

L'analyse de la valeur diagnostique des seuils de l'INF- γ dans la population étudiée a montré que le seuil de 32.9 pg/ml répondait au critère Youden index (J) et permettait d'optimiser la précision du test (Tableau 3).

La valeur prédictive positive et négative du seuil de l'INF- γ de 32,9 pg/ml (pouvait être arrondi à 33 pg/ml) étaient respectivement de 87,2% et 95,6%. En particulier, plus le seuil était plus élevé, plus la spécificité augmentait. Avec la valeur du seuil de l'INF- γ > 390,8 pg/ml (pouvait être arrondi à 391 pg/ml), la spécificité était de 95%.

Tableau 2. Précision du seuil de l'INF- γ selon la surface sous la courbe (AUC).

	AUC	IC 95%*	P
Tous les patients	0,94	0,888-0,993	< 0,0005
Prédominance lymphocytaire	0,985	0,947-1,023	< 0,0005
Âge < 40	0,987	0,966-1,008	< 0,0005
Âge < 30	1	1-1	< 0,002

* : intervalle de confiance à 95%.

Tableau 3. Valeur diagnostique des seuils de l'INF- γ dans la population étudiée.

Seuil* (pg/ml)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
390.8	72.2	95.8
125.8	86.1	91.7
32.9	94.4	89.6
22.6	97.2	77.1

* : Seuil de l'INF- γ

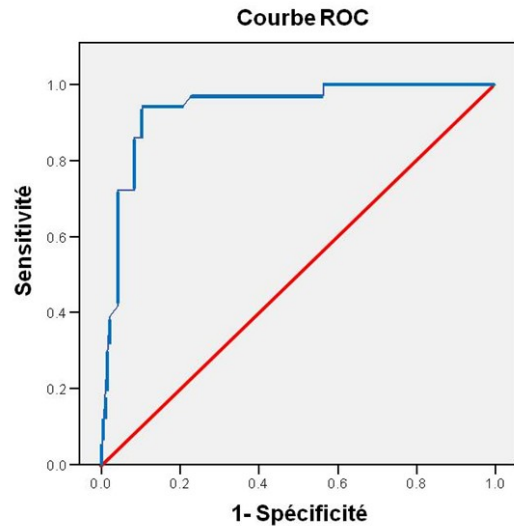


FIGURE 1. Courbe de relation entre la sensibilité et 1-spécificité (courbe ROC).

DISCUSSION

La population dans notre étude avait l'âge moyen de 54 ans avec une prévalence de la pleurésie tuberculeuse de 42% identique aux résultats des études précédentes dans les autres pays. Concernant les moyens de diagnostic de la pleurésie tuberculeuse dans notre étude, le résultat montrait que la contribution de la biopsie pleurale pour le diagnostic positif était de 59% comme dans les autres études (56% - 82%). La prévalence de la présence du BAAR dans le liquide pleural était très faible (1/36 patients ou 2,7%) et identique que celle des études précédentes (0% - 1%). Dans notre étude, il n'y avait aucun patient qui avait une tuberculose pulmonaire associée, c'est pourquoi le pourcentage des crachats positifs pour BAAR était très bas. Le nombre des patients qui ont bénéficié d'un essai thérapeutique par traitement antituberculeux afin de confirmer le diagnostic de la pleurésie tuberculeuse était de 11,84% dans notre étude. Ce résultat était similaire que celui de Villegas [3], Wongtim [4], Söderblom [5].

La précision du seuil de l'INF- γ dans cette étude, basée sur la surface sous la courbe ROC (ou AUC; Tableau 2) était de 0,94. Celle-ci était assez élevée. Mais ce résultat était plus bas par rapport aux autres études. Il était de 0,954 dans l'étude de Sharma [6], 0,987 dans l'étude d' Yamada [7], 0,99 dans l'étude de Villena [8] et entre 0,993 - 1,0 selon Naito et Hiraki [9, 10]. Par rapport aux autres examens, le résultat de notre étude a montré que la précision du seuil de l'INF- γ avait une valeur diagnostique qui était nettement supérieure. D'après Hiraki [10], la surface sous la courbe ROC de l'INF- γ , sIL-2R (soluble interlekin 2 receptor), ADA (adenosine deaminase), IL (Interleukine)-18, IAP (immunosuppressive acidic protein) et IL 12p40 étaient respectivement de 1,0 - 0,99 - 0,958 - 0,949 - 0,926 et 0,866. Selon Yamada [7], le seuil de l'INF- γ avait un AUC de 0,987 et était plus élevé que celui des autres examens tels que ADA (0,892) TNF-alpha (0,875) et IL-8 (0,770). Dans l'étude de Naito [9], l' AUC du seuil de l'INF- γ était de 0,993 par rapport à 0,968 pour ADA, 0,719 pour TNF- alpha. Aoe et coll. [11] ont montré aussi que le seuil de l'INF- γ avait une plus haute précision en

Tableau 4. La sensibilité et la spécificité du seuil de l'INF- γ selon les différentes études.

Auteurs	Année	Nombre de patient	Diagnostics	Methodes	Valeur du seuil	Sensibilité	Spécificité
Valdes [16]	1993	405	91 TB, 100 K, 58 para-PN 10 empyème, 88 transudatif, 48 autres	ELISA	140pg/ml	94.2%	91.8%
Naito [9]	1997	101	28 TB, 30 K, 25 para-PN 18 transudatif	ELISA	28pg/ml	57,1%	98.5%
Wongtim [4]	1999	66	39 TB, 25 K	ELISA	240pg/ml	94.9%	96.3%
Wong [17]	2003	66	32 TB, 34 non TB	*	60pg/ml	100.0%	100.0%
Sharma [6]	2004	101	64 TB	ELISA	138pg/ml	90.2%	97.3%
Poyraz [18]	2004	45	15 TB, 20 K, 10 transudatif	*	12pg/ml	87.0%	95.0%
Notre étude	2007	84	36 TB, 35 K, 13 para-PN	CLIA	33pg/ml	94.4%	89.6%
					391pg/ml	72.2%	95.8%
Villena [20]	1996	388	73 TB, 315 non TB	RIA	3.7U/ml	99.0%	98.0%
Ribera [19]	1988	80	48 TB	RIA	2U/ml	100.0%	100.0%
Villegas [3]	2000	140	42 TB, 19 para-PN, 70 non TB, 9 indéterminés	RIA	6U/ml	85.7%	97.1%
Villena [8]	2003	595	82 TB	RIA	3.7U/ml	98.0%	98.0%

TB : pleurésie tuberculeuse ; K : pleurésie maligne ; para-PN : pleurésie para-pneumonique.

comparant avec celui de sIL-2R, ADA, IAP mais dans cette étude, l'auteur ne donnait pas un AUC concret.

La sensibilité et la spécificité de chaque seuil de l'INF- γ en fonction de la technique de dosage utilisée dans les différentes études sont présentées sur le *Tableau 4*. En général la sensibilité du seuil de l'INF- γ varie entre 57,1% - 100% et la spécificité entre 95% - 100%. Les deux études rétrospectives de Greco [12] en 2003 (13 travaux mesuraient l'INF- γ chez 1 189 patients) et de Jiang [13] en 2007 (22 travaux) montraient aussi une valeur élevée de la sensibilité et spécificité qui était respectivement de 96% et 96%, 89% (IC 95% = 87 - 91%) et 97% (IC 95% = 96% - 97%). Le seuil était très varié en fonction des méthodes utilisées et en particulier, avec une même méthode de dosage, le seuil de l'INF- γ variait dans chaque étude. Ce seuil était dépendu non seulement de la méthode utilisée mais aussi du choix du patient. Certains auteurs incluaient les pleurésies transudatives tandis que les autres incluaient seulement les pleurésies tuberculeuses et malignes. Plusieurs auteurs ont constaté que le seuil n'était pas le même dans les différentes études et recommandait de choisir un seuil spécifique pour chaque établissement [10].

Dans notre étude, si le seuil de l'INF- γ à 33 pg/ml a été choisi pour avoir une précision optimale, la spécificité de ce test était de 89,6%. Ce seuil était assez bas par rapport à celui des autres auteurs. Dans la littérature, les faux positifs ont été reportés chez les patients atteints de pleurésie maligne (en particulier dans les leucémies), para-pneumoniques et de pleurésie dans les infarctus pulmonaires. Beaucoup de pleurésies para-pneumoniques ont été retrouvées dans notre étude (15,5%). Ce fait pouvait expliquer pourquoi la spécificité n'était pas élevée dans cette étude. Cette faible spécificité pourrait être liée à la méthode de dosage de l'INF- γ utilisée comme la notre par rapport aux autres études.

Dans notre étude, le seuil de l'INF- γ > 391 pg/ml avait une haute

spécificité tandis que celui > 33 pg/ml a une haute sensibilité. Nous avons suggéré qu'on pourrait utiliser la valeur > 33 pg/ml seulement pour identifier la cause des pleurésies tuberculeuses chez les sujets jeunes ayant un tableau clinique spécifique avec le liquide pleural exsudatif et à prédominance lymphocytaire.

Les résultats de plusieurs études portées sur la sensibilité, la spécificité et le seuil de l'INF- γ ont été obtenus par plusieurs équipes (*Tableau 4*). Villena [8] trouvait qu'on ne pouvait pas augmenter la précision du seuil de l'INF- lorsqu'on réalisait l'examen dans les différents groupes d'âges et pour les différents taux de lymphocytes dans le liquide pleural. En revanche, Antonangelo [2] utilisait le dosage de l'INF- dans un groupe à haut risque pour la pleurésie tuberculeuse avec la prédominance lymphocytaire. Dans cette étude, le taux élevé de l'ADA confirmait l'INF- γ avait une haute précision. Ce résultat était semblable au nôtre. En effet, dans les sous groupes des sujets jeunes qui avaient une pleurésie à prédominance lymphocytaire, le taux d'INF- γ avait un haut degré de précision dans le diagnostic de la tuberculose pleurale. Cependant, en raison des résultats divergents, il faudrait réaliser des études avec l'analyse des sous groupes afin de préciser le seuil de l'INF- γ pour les patients choisis.

Actuellement la détermination de l'étiologie tuberculeuse des pleurésies exsudatives reste encore difficile dans la pratique clinique. Les examens standards ne sont pas suffisants pour le diagnostic confirmé en raison de leur faible sensibilité. Ce fait est lié à la faible concentration de l'agent pathogénique. En principe, pour avoir un BAAR positif dans le liquide pleural (coloration de Ziehl Nelson), la concentration doit être égale à 10 000/ml. Pour la culture du liquide pleural, il faut avoir une concentration de 10 - 100 bactéries vivantes/ml et une durée de culture minimale de 2 semaines. La biopsie pleurale a une plus haute sensibilité (56% - 82%) mais c'est un examen invasif qui doit être réalisé par un pneumologue compétent et nécessite un bon histologiste pour

interpréter le résultat. Les tests biochimiques, examens non invasifs et ont pour but de renforcer le diagnostic étiologique des pleurésies tuberculeuses.

Concernant les tests de lysozyme, nous avons fait le dosage de cet enzyme pour identifier la cause tuberculeuse des pleurésies. Le résultat a montré que le taux de lysozyme était élevé dans les pleurésies tuberculeuses mais aussi dans les pleurésies parapneumoniques [14]. Alors, nous devons combiner les deux rapports (1) lymphocytes / (lymphocytes + neutrophiles) dans le liquide pleural, et (2) le rapport de lysozyme du liquide pleural / lysozyme sérique pour obtenir une haute sensibilité et spécificité. Cependant cette combinaison n'était pas moins sensible et moins spécifique que le dosage de l'INF- γ dans notre étude. Nous encourageons de réaliser prochainement une étude comparable de ces deux techniques.

Le PCR de la tuberculose du liquide pleural a une sensibilité assez basse (42% - 81%). C'est un examen assez coûteux et ne peut être réalisé que dans les centres spécialisés. Les nouveaux tests comme sIL-2R, ADA, IL 18, IAP, IL 12p40, TNF alpha, IL 8, anti TBGL (antibodies to tuberculous glycolipid), et anti LAM [15] ne possèdent pas une haute précision. Parmi de ces examens, l'ADA est un examen qui a une précision plus basse que l'INF- γ mais il est moins cher. Cependant, cet examen n'est pas encore pratiqué au Viet Nam.

Actuellement, le dosage de l'INF- γ est l'examen de choix au Viet Nam afin d'améliorer la certitude du diagnostic de l'étiologie de l'épanchement pleural grâce à sa haute sensibilité et spécificité qui sont supérieures à celles dans la technique de PCR, de dosage de lysozyme ou de biopsie pleurale. Cet examen permet aussi d'éviter la biopsie pleurale à répétition chez les patients ainsi que le délai trop long pour la culture (2 - 8 semaines) qui retarde d'autant plus le traitement spécifique. Cependant, actuellement, cet examen n'est pas encore disponible dans les hôpitaux des provinces du Viet Nam.

CONCLUSION

L'augmentation de la concentration de l'INF- γ dans le liquide pleural est un examen utile dans le diagnostic des pleurésies tuberculeuses. Cet examen possède une haute précision, haute sensibilité et spécificité. Le seuil de 33 pg/ml permettait d'optimiser la précision du test avec une sensibilité et une spécificité acceptable. Le seuil de 391 pg/ml a une très haute spécificité (> 95%). Cependant, en attendant la validation de cet examen comme l'examen standard dans le diagnostic de la cause tuberculeuse des pleurésies, il faudrait utiliser cet examen en fonction du tableau clinique, des examens complémentaires. Le seuil de 33 pg/ml est choisi pour les sujets jeunes atteints de pleurésie à prédominance lymphocytaire. Le seuil de 391 pg/ml est pour les sujets plus âgés. Cet examen est utile chez les patients ayant un tableau clinique spécifique de la pleurésie tuberculeuse dont les résultats des examens complémentaires standards sont négatifs.

REFERENCE

- Gopi A, Madhavan SU, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006. *Chest* 2007 ; 131 : 880-9.
- Figueiredo VR, Seiscento M. Importance of interferon gamma in the diagnosis of tuberculosis in patients with high adenosine deaminase levels and lymphocytic pleural fluids. *Chest* 2006 ; Supplement 141S.
- Antonangelo L, Vargas FS, Acencio MM, Teixeira LR, Sales RK, Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of Polymerase Chain Reaction, Adenosine Deaminase, and Interferon-gamma in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Chest* 2000 ; 118 : 355-64.
- Wongtim S, Silachamroon U, Ruxrungtham K, Udompanich V, Limthongkul S, Charoenlap P, Nuchprayoon C. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1999;54:921-4.
- Söderblom T, Nyberg P, Teppo AM, Klockars M, Riska H, Pettersson T. Pleural fluid interferon-gamma and tumour necrosis factor in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1652-5.
- Sharma SK, and Banga A. Diagnostic utility of pleural fluid IFN-gamma in tuberculosis pleural effusion. *J Interferon Cytokine Res* 2004 ; 24 : 213-7.
- Yamada Y, Nakamura A, Hosoda M, Kato T, Asano T, Tonegawa K, Itoh M. Cytokines in pleural liquid for diagnosis of tuberculous pleurisy. *Respir Med* 2001 ; 95 : 577-81.
- Villena V, Lopez-Encuentra A, Pozo F, Echave-Sustaeta J, Ortuno-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J, Martin-Escribano P. Interferon gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. *Am J Med* 2003 ; 115 : 365-70.
- Naito T, Ohtsuka M, Ishikawa H, Satoh H, Hasegawa S. Clinical significance of cytokine measurement in pleural effusion. *Kekkaku* 1997 ; 72 : 565-72.
- Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, Sugi K, Takeyama H. Comparison of Six Biological Markers for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis. *Chest* 2004 ; 125 : 987-8.
- Aoe K, Hiraki A, Murakami T, Eda R, Maeda T, Sugi K, Takeyama H. Diagnostic Significance of Interferon-gamma in Tuberculous Pleural Effusions. *Chest* 2003 ; 123 : 740-4
- Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003 ; 7 : 777-8.
- Jiang J, Shi HJ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic Value of Interferon-gamma in Tuberculous Pleurisy. *Chest* 2007;131:1133-41.
- Nguyễn Xuân Bích Huyền, Lê Thượng Vũ, Lê Xuân Hằng, Tôn Thanh Trà, Nguyễn thị Hồng Anh, Lê Trần Minh Thư, Võ Tuấn Nam, Đậu Nguyễn Anh Thư, Phan thị Danh. VAI TRÒ LY-SOZYME TRONG CHẨN ĐOÁN TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI DO LAO. *Y học Tp HCM* 2006 ; Tập 10, Phụ bản số 1, trang 66.
- Morimoto T, Takanashi S, Hagesawa Y, Fujimoto K, Okudera K, Havashi A, Taima K, Okumura K. Level of antibodies against mycobacterial glycolipid in the effusion for diagnosis of tuberculous effusion. *Respir Med* 2006 ; 100 : 1775-80.

16. Valdes L, Jose ES, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, Alvarez-Dobano JM, Salgueiro M, Rodriguez Suarez JR. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993 ; 103: 458.
17. Wong CF, Yew WW, Leung SK, Chan CY, Hui M, Au-Yeang C, Cheng AF. Assay of pleural fluid interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous effusion. *Respir Med*, 2003 ; 97 : 1289-95.
18. Poyraz B, Kaya A, Ciledag A, Oktem A, Gonullu U. Diagnostic significance of gamma-interferon in tuberculous pleurisy. *Tu-berk Toraks* 2004 ; 52 : 211-7.
19. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988 ; 93 : 308.
20. Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, and al. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 2635-9.

