

TEMA PEDIÁTRICO

Infección por micobacterias del sistema nervioso central

Dr. José Juan Morales-Aguirre

Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F.; Departamento de Pediatría, Hospital General de Celaya. Celaya, Guanajuato, México.

Resumen

La meningitis tuberculosa es la infección más grave causada por *Mycobacterium tuberculosis*, representa 5 a 15% de las formas de tuberculosis extrapulmonar. Las manifestaciones clínicas se dividen en 3 estadios, siendo los principales signos y síntomas descritos: fiebre, vómito, apatía, anorexia, irritabilidad, infección de vías respiratorias altas, cefalea, dolor abdominal, convulsiones, constipación, letargo, rigidez de nuca, tos, pérdida de peso e hidrocefalia. El diagnóstico de tuberculosis meníngea es difícil ya que la radiografía de tórax, PPD y cultivo de micobacterias son habitualmente negativos, debido a la baja cantidad de micobacterias en el líquido cefalorraquídeo, por lo que el diagnóstico constituye un reto para el clínico. El tratamiento recomendado actualmente sugiere usar 2 meses isoniacida, rifampicina, estreptomycin y pirazinamida, seguido de isoniacida y rifampicina por 7-10 meses, además del uso de corticosteroides. Las secuelas graves son más frecuentes en estadios avanzados de la enfermedad. Antes de que la quimioterapia se introdujera, los casos de tuberculosis fallecían en un período de 3 a 4 semanas. Actualmente, el tratamiento apropiado durante la primera fase permite una supervivencia de prácticamente 100% de los pacientes, aunque es posible que quede algún daño cerebral.

Palabras clave. Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; sistema nervioso central.

Solicitud de sobretiros: Dr. José Juan Morales Aguirre, Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720. México, D.F. México.

Fecha de recepción: 29-06-2006.

Fecha de aprobación: 30-11-2006.

La meningitis tuberculosa es la infección más grave causada por *Mycobacterium tuberculosis*, siendo causa de muerte o daño neurológico grave en más de la mitad de los pacientes afectados, tanto en países en desarrollo como desarrollados; esto a pesar de contar actualmente con tratamiento antituberculoso.^{1,2} Debido al efecto del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la tuberculosis es ahora la principal causa de meningitis bacteriana en países del Subsahara. En países con una alta incidencia de tuberculosis, la afección meníngea es una entidad de lactantes, y en países con una baja incidencia afecta con mayor frecuencia a adultos.³ La mayoría de los casos de tuberculosis meníngea son debidos a *M. tuberculosis* variedad *hominis*. El tipo bovino de los bacilos tuberculosos es causa de un pequeño porcentaje, particularmente en los países en desarrollo,⁴ mientras que las infecciones causadas por micobacterias atípicas son extremadamente raras, aunque hay algunos reportes en donde *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium scrofulaceum* fueron aislados del líquido cefalorraquídeo (LCR).⁵

Patogenia

La tuberculosis meníngea se presenta usualmente como una complicación inmediata o mediata de una infección primaria, y con menos frecuencia se puede desarrollar durante el curso de una tuberculosis crónica, especialmente si ésta es inadecuadamente tratada, constituyendo la infección meníngea un evento terminal. Prácticamente nunca se ve en menores de cuatro meses, ésta es más común en niños menores de seis años, usualmente después de dos a seis meses de la infección por *M. tuberculosis*.³

M. tuberculosis no se multiplica tan bien en el sistema nervioso central (SNC) como en el pulmón. Los bacilos tuberculosos se distribuyen a través de la vía linfohematógena, pero no siembran directamente en las meninges;⁶ Rich y McCordock^{7,8} demostraron que en cada caso de menin-

gitis estudiado, se encuentra un foco subcortical o meníngeo (llamado foco de Richi), del cual los bacilos ganan acceso al espacio subaracnoideo. Después de la liberación de los bacilos y material granulomatoso en el espacio subaracnoideo, se forma un exudado denso; éste es más florido en la fosa interpeduncular y en la región supraselar, y se puede extender a través de la cisterna preoptina y rodear la médula espinal. Este exudado afecta arterias y nervios craneales, creando un cuello de botella en el flujo del LCR a nivel de la abertura tentorial, causando secundariamente hidrocefalia. Los nervios craneales que se afectan con mayor frecuencia son: tercero, cuarto y séptimo, además del quiasma óptico. Las lesiones caseosas ocasionalmente pueden localizarse en la médula espinal. La consecuencia más grave de la infección es la vasculitis, en los vasos del círculo de Willis, el sistema vertebrobasilar y las ramas perforantes de la arteria cerebral media. Como consecuencia de las zonas infartadas se provoca hemiplejía o cuadriplejía.⁶⁻⁸ La diseminación hematógena no es sinónimo de tuberculosis miliar, ya que muchos casos de infección meníngea se presentan en ausencia de tuberculosis miliar.

Estudios en animales, en los que se les ha provocado meningitis en forma experimental, se protegían de morir mediante tratamiento antifímico y con talidomida. La supervivencia se asoció con la inhibición en la producción del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Se ha corroborado que el nivel de FNT- α está directamente relacionado con el grado de inflamación meníngea; en un ensayo se administraron diversas cepas de *Mycobacterium bovis* (*M. bovis* Ravenel, *M. bovis* BCG Pasteur y *M. bovis* BCG Montreal). *M. bovis* Ravenel produjo los niveles más altos de FNT- α , asociado a mayor leucocitosis, concentración de proteínas y daño meníngeo, además *M. bovis* Ravenel se observó en mayor cantidad en el tejido cerebral y en LCR, y los bacilos se diseminaron más eficientemente a órganos distantes, comparado con las otras cepas; esto sugiere que el nivel de FNT- α producido durante la infección meníngea

determina en gran medida el proceso de inflamación que se pueda observar.⁹

Manifestaciones clínicas

El bacilo de la tuberculosis puede afectar el SNC de varias formas^{10,11} y producir meningitis,^{12,13} meningitis serosa,^{10,14} tuberculoma,^{10,15} abscesos de cerebro y leptomeninges.¹⁶ La tuberculosis meníngea representa de 5 a 15.6% de los casos de tuberculosis extrapulmonar.^{17,18} Ésta se desarrolla aproximadamente en uno de cada 300 eventos de tuberculosis pulmonar no tratadas,¹⁹ se acompaña de afección miliar en 50%. La presentación clínica habitual de la tuberculosis meníngea es de presentación subaguda, con un cuadro de semanas a meses, es poco probable que se presente en forma aguda. Invariablemente el foco inicial de la infección tuberculosa se localiza en el pulmón, y la bacteria alcanza el SNC por vía hematógena y con menor frecuencia por extensión local. Estudios retrospectivos sugieren que al menos 75% de los individuos con tuberculosis meníngea tenían ya la infección pulmonar al menos de 6 a 12 meses antes de presentarse el cuadro en el SNC.²⁰ Debe sospecharse meningitis tuberculosa en todo paciente si hay afección de pares craneales, hidrocefalia, o evidencia de inflamación en la base del cerebro.

El inicio del cuadro de meningitis tuberculosa usualmente es gradual, ocurriendo en un período de tres semanas; en algunos casos se puede precipitar por una infección viral o una caída. Ocasionalmente el inicio es abrupto y marcado por una crisis convulsiva.

El curso de la enfermedad se divide en tres estadios.¹¹ El primer estadio se caracteriza por cambios en la personalidad, irritabilidad, anorexia, falta de ánimo o desganado y puede presentarse fiebre, en esta etapa es habitual la ausencia de signos neurológicos. La única pista para el diagnóstico será el citológico y cultivo de LCR. Después de una o dos semanas, la enfermedad pasa al segundo estadio, en donde se aprecian signos neurológicos sin evi-

dencia marcada de afección del estado de alerta, es cuando los signos de hipertensión intracraneana y daño cerebral aparecen: somnolencia, rigidez de nuca, parálisis de nervios craneales, desigualdad en el tamaño de las pupilas, vómito, ausencia de reflejos abdominales y convulsiones que pueden ser tónicas o clónicas, focales o generalizadas. El tercer estadio se caracteriza por alteraciones graves en la conciencia o postura, coma, pulso y respiraciones irregulares y fiebre elevada. Ocasionalmente se llega a observar papiledema.

En resumen, los principales signos y síntomas descritos son:^{11,21} fiebre (97%), vómito (51-73%), apatía (50.2%), anorexia (26-27%), irritabilidad (20-25%), infección de vías respiratorias altas (24.5%), cefalea (20.3%), dolor abdominal (9.9%), convulsiones (9-47%), constipación (9.5%), letargo (73%), rigidez de nuca (27%), tos (23%) y pérdida de peso (23%). En el estudio de Lincoln y col.²¹ se describe el antecedente de sarampión en 10.3%; este antecedente es poco frecuente en la actualidad.

La tuberculosis del SNC puede estar asociada a otras formas no tan comunes de tuberculosis. Cantwell y col.²² describen dos casos de tuberculosis congénita. Mongkulrattanothai y col.²³ reportan el caso de un paciente con cuadro de otitis y mastoiditis crónica; en estos casos la vía de diseminación habitualmente se debe a una extensión directa, más que una vía hematógena.

La hidrocefalia usualmente es de tipo comunicante y se puede presentar de 38 a 100%, asociándose a una pobre evolución; el tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia al parecer mejora la visión y el déficit neurológico.^{24,25} Algunos autores han observado hidrocefalia al momento del diagnóstico en 100%,^{11,26} otros autores lo observaron en 80-83%,^{27,28} 76%,²⁹ 75%,³⁰ y en 37%.¹⁷ Varios estudios apoyan el realizar una derivación ventrículo peritoneal al momento del ingreso en pacientes gravemente enfermos.^{24,25} Los infartos causados por vasculitis pueden dejar daños residuales catastróficos.

Diagnóstico

El diagnóstico de tuberculosis meníngea es difícil ya que la radiografía de tórax, PPD y el cultivo de micobacterias son habitualmente negativos, debido a la baja cantidad de micobacterias en el LCR,³¹ por lo que el diagnóstico constituye un reto para el clínico. Se ha descrito que el LCR lumbar contiene menos cantidad de microorganismos que los observados en LCR de la cisterna y de los ventrículos;^{31,32} sin embargo, los estudios bacteriológicos de rutina no se toman de la región ventricular ni cisternal por los riesgos que implica el procedimiento, por lo que las muestras se obtienen de la región lumbar. Es de gran ayuda para realizar el diagnóstico los siguientes puntos: a) conocer si hubo contactos con personas con cuadro clínico de tuberculosis corroborada; en algunos estudios se reporta este antecedente en 43 a 85%,^{11,33} aunque este antecedente es a menudo negativo;³⁴ b) una prueba de tuberculina cutánea, la cual será positiva en aproximadamente 47-98% de los casos;^{11,13,17,21,33} c) una radiografía de tórax, que a menudo puede mostrar enfermedad pulmonar; y d) los hallazgos en el estudio citoquímico y cultivo del LCR; si el líquido es obtenido del ventrículo éste puede observarse de características normales.

Debido a lo catastrófico de la enfermedad, la alta mortalidad y probabilidad de dejar secuelas, los clínicos a menudo inician tratamiento antituberculoso aun sin tener confirmación por pruebas de laboratorio; esto ocurre en la práctica en la mayoría de los países. Haciendo uso solamente de los hallazgos clínicos, Kumar y col.³⁵ observaron que los siguientes hallazgos clínicos y de laboratorio: pródromos de más de siete días, atrofia óptica en el examen de fondo de ojo, déficit neurológico focal, movimientos anormales y predominio de células mononucleares en LCR, permitía hacer un diagnóstico de tuberculosis meníngea. La sensibilidad y especificidad con uno de estos hallazgos era de 98 y 43%, con dos de 77 y 87% y con tres de 54 y 98%, respectivamente. Este estudio sugiere que los hallazgos clínicos pueden ser de gran

utilidad al diagnosticar meningitis por *M. tuberculosis*. Pero existe el inconveniente que otras formas de meningitis pueden no diferenciarse en su cuadro clínico del presentado por *M. tuberculosis*, por lo que a menudo es necesario instaurar otras terapias además del tratamiento antifímico.³⁶ Los datos clínicos son importantes, especialmente si las pruebas de laboratorio resultan negativas, pero no excluyen la realización de las pruebas para confirmar el diagnóstico bacteriológico.

El diagnóstico definitivo de tuberculosis meníngea se realiza mediante la observación de micobacterias en una tinción de LCR o mediante un cultivo positivo del mismo. Actualmente persiste el problema de no contar con métodos diagnósticos rápidos y confiables para identificar meningitis por *M. tuberculosis*. Diversos métodos diagnósticos se han utilizado en meningitis tuberculosa, incluyendo la prueba de partición de Bromide,³⁷⁻³⁹ prueba de adenosin deaminasa,⁴⁰⁻⁴² y más recientemente, aglutinación de partículas de látex,⁴³ cromatografía líquida de alta presión,⁴⁴ varias técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁴⁵⁻⁵⁰ y técnicas de ELISA (enzyme linked immunosorbent assay).⁵¹⁻⁵³

Actividad de adenosina deaminasa (ADA)

ADA es una enzima producida por linfocitos T, los límites superiores normales son 6-8 U/L, valores elevados se han observado en 63 a 100% en el LCR de pacientes con meningitis tuberculosa.⁵⁴⁻⁵⁹ Se han observado resultados falsos positivos en 16% de pacientes con meningitis por otras etiologías.^{55,58} La mayoría de estos falsos positivos se observan en pacientes con meningitis de etiología viral. Rivera y col.⁵⁴ observaron sólo dos falsos positivos en una muestra de 213 pacientes: uno en un paciente con meningitis purulenta y la otra en un paciente con una neoplasia; con una especificidad de 99.4%. En los pacientes con meningitis tuberculosa se observa un incremento de ADA durante los primeros 10 días de tratamiento, posteriormente en los días 10 a 20, la actividad de la

enzima es apenas menor a la observada antes del tratamiento antituberculoso; no se ha observado diferencia en la actividad de ADA en los días 80 a 100 después de haber iniciado el tratamiento entre pacientes con meningitis tuberculosa y pacientes afectados por otras etiologías.⁵⁴ La experiencia con esta prueba prácticamente se limita a adultos, por lo que hace falta estudios en niños.

Partición de bromuro

Puede estimarse la división del ion bromuro entre el suero y LCR después de una dosis de carga en muestras simultáneas. Valores menores a 1.6 se observaron en pacientes con meningitis tuberculosa.³⁸ La especificidad de la prueba es alrededor de 90%.^{37,39,57,60,61} Algunos autores han sugerido que esta prueba tiene mayor especificidad que la medición de ADA en LCR.⁵⁹ Al igual que la prueba de ADA, esta prueba está confinada a adultos, por lo que es necesario estudios en niños.

Detección de antígenos por radioinmunoensayos

Los primeros ensayos descritos en la literatura para la detección de antígenos de *M. tuberculosis* en LCR de pacientes con tuberculosis meníngea incluían la prueba de aglutinación en látex con anticuerpos de membrana antiplasma,⁴³ un ensayo de ELISA-*sandwich* contra anticuerpos-BCG.⁶² La detección de *M. tuberculosis* mediante la técnica de biotina-avidin radioinmunoensayo (RIA) mostró una sensibilidad de 79% y una especificidad de 100%, aunque la población estudiada fue de 19 pacientes no tratados,⁶³ la sensibilidad en pacientes que ya habían recibido tratamiento disminuyó a 11.76 (n :17). Sumi y col.⁶⁴ describen un método diagnóstico inmunocitoquímico, donde se demuestran antígenos de micobacterias en el citoplasma de macrófagos, en el LCR de pacientes con tuberculosis meníngea, la sensibilidad de la prueba fue de 72% (16/22) y la especificidad de 100%, la detección de anticuerpos en LCR es un método de diagnóstico rápido; sin embargo, estas técnicas

no están bien estandarizadas y tienen baja sensibilidad y especificidad.^{52,65}

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

En la última década, la amplificación de genes ha mostrado ser una herramienta útil en el diagnóstico bacteriológico.⁶⁶ Éste es un método muy sensible para detectar un bajo número de microorganismos; se ha usado para el diagnóstico de infecciones virales, bacterianas y otras etiologías. Se ha utilizado esta técnica en la detección del genoma de *M. tuberculosis* del esputo, aspirado gástrico, biopsias de ganglios linfáticos y aspirados de abscesos.⁶⁷ Sin embargo, los primeros ensayos en muestras de LCR tuvieron pobre éxito. Shankar y col.,⁶⁸ detectaron el genoma de *M. tuberculosis* en 1/6 (16.7%), posteriormente, mediante mejoras en la técnica, mostraron una mejor identificación; Kaneco y col.⁶⁹ reportan un aislamiento en 5/6 (84%), y Shankar y col.⁷⁰ observaron positividad de la prueba en 75%, 15 de 20 pacientes. Johansen y col.⁷¹ evaluaron la amplificación por medio de la prueba *ProbeTec Assay* en muestras de LCR (*ProbeTec Assay; Becton Dickinson, Sparks, Md.*), la cual se basa en la amplificación del complejo específico IS 6110, que es un segmento de DNA de 95 pares de bases de *M. tuberculosis*; esta prueba diagnóstica está estandarizada y aprobada para estudios de origen respiratorio y no había sido previamente examinada en muestras de LCR. En este estudio se evaluó la técnica estándar de *ProbeTec* y una técnica modificada; la modificación consistió en eliminar el paso de lavado. La sensibilidad y especificidad de la técnica estándar fue de 61.5 y 98.8%, respectivamente; y con técnica modificada la sensibilidad y especificidad fue de 76.9 y 98.8%, respectivamente.

Caws y col.⁷² utilizaron una prueba de PCR (*National Fasttract PCR*) con 131 pacientes, la sensibilidad fue de 75% y la especificidad de 94%. En niños, la experiencia en identificar *M. tuberculosis* mediante PCR es pobre.^{73,74}

Citoquímico y examen del LCR

El líquido obtenido por punción lumbar es usualmente claro y la presión generalmente elevada. La cuenta de leucocitos varía de 50 a 500/mm³. Inicialmente existe un predominio de neutrófilos, posteriormente el predominio será de linfocitos. La concentración de glucosa puede estar en límites normales o ligeramente disminuidos si se diagnostica en las etapas tempranas del segundo estadio, posteriormente esta concentración disminuirá 5 mg/dL o más cada día y para el tercer estadio la concentración de glucosa usualmente es muy baja. El contenido de proteínas puede ser normal al momento de la primera muestra espinal, pero ésta se incrementa rápidamente hasta alcanzar altas concentraciones, en ese punto se puede formar una película en la superficie del líquido, bacilos tuberculosos se pueden encontrar en esta película. Debido a la baja frecuencia con que se aísla el microorganismo en LCR, se deben realizar cultivos de lavado gástrico para confirmar el diagnóstico, además de realizar pruebas de sensibilidad.⁷⁵

Tinción y cultivo en muestras de LCR

La demostración de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en LCR continúa siendo el método diagnóstico más usado para definir a los pacientes con tuberculosis meníngea, pero su sensibilidad varía significativamente. Malavi y LeFrock⁷⁶ mostraron que las micobacterias se observan mediante tinción en LCR en 10-40% y en cultivos positivos en 45-90% de los casos. Otros reportan un resultado positivo en la tinción de BAAR en LCR en menos de 20%.⁷⁷ Pocos estudios han mostrado una gran eficacia en la tinción y cultivo de LCR. En 1953, Steward⁷⁸ demostró que la tinción BAAR en LCR fue positiva en 91 de 100 pacientes consecutivos con tuberculosis meníngea, todos corroborados por cultivo. Kennedy y Fallon,⁷⁹ en 1979, observaron que con la prueba inicial la tinción era positiva en 37% y los cultivos en 52%, cuando el número de muestras se incrementaba a tres la tinción y el cultivo se

observaron positivos en 87% (45/52); con mayor número de muestras no se observó un incremento en el diagnóstico de más casos. La razón por la cual muchos otros laboratorios no pueden duplicar estos resultados es desconocida. Anecdóticamente se ha sugerido que el resultado depende del volumen del LCR que se examine, la velocidad y duración de la centrifugación, y del tiempo que se toma el observador en el microscopio; recientemente, Thwaites y col.⁸⁰ demostraron que incrementando el volumen del LCR se incrementa el porcentaje de aislamiento por cultivo: con 0 a 1.9 mL se lograba un crecimiento de 40%, con 2 a 3.9 mL de 57%, con 4 a 5.9 mL de 62%, con 6 a 7.9 mL de 80%, y más de 8 mL de 78%; en este estudio, 11% de los pacientes estaban co-infectados por VIH y en ellos se logró crecimiento de *M. tuberculosis* con menor cantidad de LCR que en los no co-infectados, ya que tienen mayor carga bacteriana. El tiempo de observación de la laminilla mostró que el porcentaje acumulado para identificar BAAR en laminillas fue el siguiente: a los cinco minutos se identificaban 36%, a los 10 min, 56%, a los 15 min, 64%, a los 20 min, 75%, a los 25 min, 85%, a los 30, 88%, a los 35, 95%, a los 40, 99%, y a los 45 min, 100%. Thwaites y col.⁸⁰ identificaron microorganismos en 107 de 132 (81%) pacientes con tuberculosis meníngea, identificándose por tinción en 58% y por cultivo en 71%. Los factores asociados con la confirmación bacteriológica en LCR por regresión logística fueron: volumen de LCR (P =0.017), porcentaje de neutrófilos (P =0.008), concentración de lactato (P =0.001), y la relación entre glucorraquia y glucosa sanguínea (P =0.023). Este estudio sugiere la importancia que tiene el volumen de LCR y la duración al microscopio en el diagnóstico de tuberculosis meníngea, y sugiere medidas tan simples como procesar al menos 6 mL de LCR y examinar al menos 30 min las laminillas. Estas recomendaciones no es fácil que se lleven a cabo, especialmente en grandes hospitales con gran volumen de pacientes.

El cuadro 1 muestra porcentajes de identificación por cultivo y tinción de *M. tuberculosis*.

Cuadro 1. Diagnóstico de tuberculosis meníngea por cultivo y tinción para BAAR del LCR

Autor	Núm	Cultivo + (LCR) (%)	Tinción positiva en LCR (%)
Waecker y Connor ¹¹	30	11 (37)	1 (3)
Lincoln y col. ²¹	74	39 (52.7)	5 (6.7)
Jacobs y col. ³³	35	5 (14.3)	2/33 (6.1)
Sumaya y col. ¹³	57	24 (57)	10 (17)
Swart y col. ⁸¹	17	11 (64)	3 (18)
Thwaites y col. ⁸⁰	132	94 (71)	77 (58)
Kennedy y Fallon ⁷⁹	52	45 (87)** 27 (52)*	45 (87)** 19 (37)*
Steward ⁷⁸	100	100%	91 (91)
Visudhiphan y Chiemchanya ⁸²	40	13 (32.5)	—
Maltezou y col. ¹⁷	16	8 (50)	—

BAAR: bacilo ácido alcohol resistente
 LCR: líquido cefalorraquídeo
 *con una muestra, **con tres muestras de LCR

Anormalidades en electrólitos

Se han reportado anomalías en electrólitos séricos, especialmente disminución en el sodio y cloro con potasio normal acompañados de altas concentraciones de sodio en eritrocitos y células musculares.⁸¹⁻⁸⁴ Altos niveles de hormona antidiurética (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHAD)), puede causar una expansión hipotónica del líquido extracelular, aunado a que estos pacientes presentan frecuentes vómitos y deshidratación. En raros casos ocurre pérdida de sal por la orina. La determinación de cloro en el LCR no se realiza rutinariamente debido a que su nivel refleja el valor plasmático.

Anormalidades radiográficas

Las anomalías en la teleradiografía de tórax secundarias a tuberculosis son comunes en pacientes con tuberculosis meníngea, encontrándose estos hallazgos desde 40 hasta 90%.^{11,17,21,33,75,79,85} El hallazgo de imagen miliar se ha encontrado en 10-28%,^{11,75,79,85} Emery y Lorber⁸⁶ demostraron que no hay asociación entre los hallazgos radiográficos de tuberculosis miliar y autopsia, ya que ésta se diagnosticó radiográficamente en sólo 18/52 ca-

sos (34%). Zarabi y col.,⁷⁵ revisaron 180 estudios radiográficos de niños con tuberculosis meníngea, éstos se realizaron en la etapa de diagnóstico temprano o inmediatamente antes de haberse realizado el diagnóstico de tuberculosis. Se observó normal la radiografía en 43%, con complejo primario en 25% y con tuberculosis intratorácica calcificada en 10%.

Se recomienda realizar una tomografía axial computada (TAC) o una resonancia magnética de cráneo para evaluar a todos los pacientes con meningitis tuberculosa,^{87,88} ambas permiten el diagnóstico y seguimiento de infartos o zonas de vasculitis,^{30,89} e hidrocefalia que puede llegar a requerir una derivación.⁹⁰⁻⁹² En el cuadro 2 se muestra la sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas utilizadas para identificar *M. tuberculosis*.

Tratamiento

Los niños tienen mayor tendencia a desarrollar formas de tuberculosis extrapulmonar que los adultos, especialmente formas diseminadas y meningitis;⁹³ y es importante que los fármacos antituberculosos penetren los tejidos, especialmente las meninges. Los fármacos isoniazida, rifampicina y

Cuadro 2. Sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas en meningitis tuberculosa

Población	Autor	Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Adultos	Rivera y col. ⁵⁴	ADA	100	99
Adultos	Rivera y col. ⁵⁴	PPD	67	82
Adultos	Rivera y col. ⁵⁴	50% linfocitos	81	47
Adultos	Rivera y col. ⁵⁴	40 mg/dL glucosa	76	82
Adultos	Rivera y col. ⁵⁴	Cultivo LCR	76	100
Adultos	Kadival y col. ⁶³	RIA antígeno	78	100
Adultos	Kaneko y col. ⁶⁹	PCR	83	100
Adultos	Thwaites y col. ⁸⁰	Cultivo LCR	71	-
Adultos	Thwaites y col. ⁸⁰	Tinción	58	-

ADA: actividad de adenosina deaminasa
 PPD: proteína purificada derivativa
 LCR: líquido cefalorraquídeo
 PCR: reacción en cadena de la polimerasa
 RIA: biotina-avidin radioinmunoensayo

pirazinamida cruzan adecuadamente las membranas meníngeas, esto a pesar de que no estén inflamadas, mientras que la estreptomycin cruza éstas sólo cuando están inflamadas.⁹⁴⁻⁹⁷ La farmacocinética de las drogas antituberculosas es diferente en niños y adultos. En general los niños toleran grandes dosis por kilogramo de peso y tienen menos reacciones adversas que los adultos.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Sin embargo, los niños con formas más graves de tuberculosis, especialmente formas diseminadas o meningitis, experimentan mayor toxicidad al ser tratados con las mismas dosis de isoniacida y rifampicina, que los niños con formas menos graves, especialmente si la dosis de isoniacida excede 10 mg/kg de peso.^{101,102} Varios autores han demostrado que un diagnóstico temprano y un tratamiento inmediato, en el primer estadio de la enfermedad, alcanza una recuperación de casi 100%, y sin secuelas.^{12,82,103-106} Si el tratamiento se inicia cuando el paciente está en coma, rara vez saldrá ileso. Una corta edad o la presencia de crisis convulsivas son factores de pobre pronóstico. En los años sesenta y principios de los setenta, el tratamiento estándar en meningitis tuberculosa consistía en isoniacida, ácido p-aminosalicílico y estreptomycin, el cual se administraba por dos años; en 1975 se comenzó a usar isoniacida y rifampicina por cuatro meses, seguido de ácido p-

aminosalicílico e isoniacida hasta completar el tratamiento de 18 meses y a mediados de los años ochenta se utilizó el tratamiento con isoniacida y rifampicina por 12 meses, el cual mostró ser eficaz, y mejor que las alternativas que hasta el momento se habían utilizado.⁸² En 1987 se utilizó en adultos la combinación de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycin en adultos con meningitis tuberculosa,¹⁰⁷ no habiéndose probado esta combinación en niños, hasta 1992, cuando Jacobs y col.³³ demostraron menor mortalidad y menor número de secuelas con esquemas de seis meses, comparado con los de nueve (isoniacida-estreptomycin-etambutol) y 12 meses (isoniacida-rifampicina-estreptomycin). Actualmente la recomendación de la Academia Americana de Pediatría sugiere usar dos meses isoniacida, rifampicina, estreptomycin y pirazinamida seguido de isoniacida y rifampicina por 7-10 meses, además del uso de corticosteroides.¹⁰⁸ Los primeros estudios sobre el uso de corticosteroides sugerían que reducían el proceso inflamatorio en el LCR y el tiempo de recuperación en pacientes con meningitis tuberculosa, pero estos estudios eran muy pequeños para confirmar cualquier efecto en la supervivencia.¹⁰⁹⁻¹¹³ Algunos estudios posteriores asumían que la mortalidad disminuía pero se incrementaba la frecuencia de secuelas.¹¹⁴ Estudios aleatori-

zados realizados en Egipto¹¹⁵ y Sudáfrica¹¹⁶ demostraron mayor supervivencia, y probablemente menor frecuencia de secuelas neurológicas en niños tratados con corticosteroides. Un meta-análisis¹¹⁷ de todos los ensayos controlados y/o aleatorizados sobre el uso de corticosteroides en tuberculosis meníngea sugiere que los corticosteroides son efectivos en reducir la mortalidad en niños con un riesgo relativo (RR) de 0.77 con un intervalo de confianza (IC) de 95% (0.62 a 0.96), este efecto no se demostró en mayores de 14 años (RR de 0.96 con un IC95% de 0.50 a 1.84), aunque sólo se incluyeron seis ensayos con un total de 595 pacientes (158 adultos), y sin datos de co-infección por VIH; recientemente Thwaites y col.,¹¹⁸ evaluaron el impacto del uso de dexametasona en pacientes con meningitis tuberculosa en mayores de 14 años, dos grupos de pacientes con dexametasona (n =274 y placebo n =271), el porcentaje de pacientes infectados por VIH fue de 61.4 y 68.5% respectivamente. El tratamiento con dexametasona se asoció a menor mortalidad (RR de 0.69 con un IC95% de 0.52 a 0.92; P =0.01). En este estudio no se observó significativa reducción en las secuelas graves, 34/187 pacientes (18.2%) entre los sobrevivientes que recibieron dexametasona comparado con 22/159 (13.8%) en el grupo placebo (razón de momios 0.81, IC95% de 0.58 a 1.13; P =0.22). Es necesario contar con más estudios que evalúen el efecto de los esteroides sobre las secuelas producidas por la infección meníngea por *M. tuberculosis*. Hasta la fecha no se han demostrado efectos benéficos en el número de secuelas con el uso de dexametasona.

El tratamiento estándar recomendado para adolescentes y adultos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) consiste en dos meses de fase intensiva con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, continuando con una fase de siete meses con isoniacida y rifampicina. La Sociedad Americana de Tórax es más conservadora y sugiere una segunda fase de 8 a 10 meses con isoniacida y rifampicina.³

Otras formas de Infección en el SNC por *M. tuberculosis*

Meningitis tuberculosa serosa

Es una entidad poco frecuente, 13% de 500 casos en la experiencia de Udani y col.¹⁰ Aparentemente ésta se desarrolla cuando un foco tuberculoso cercano al espacio subaracnoideo provoca una reacción linfocitaria en éste, sin la presencia de bacilos tuberculosos.¹¹⁹ En los días previos a la quimioterapia, la diferenciación entre la meningitis serosa y una verdadera meningitis era muy sencillo, ya que la primera no era mortal; actualmente esta diferenciación no es posible, debido a que todo paciente en el que se sospeche meningitis tuberculosa se le aplica inmediatamente tratamiento antifímico.

Tuberculoma

Se manifiesta clínicamente como un tumor cerebral;¹²⁰⁻¹²² representa de 0.9 a 30% de los tumores intracraneanos.^{123,124} Esto depende de la incidencia de tuberculosis entre la población bajo estudio. Los tuberculomas se observan con mayor frecuencia en niños pequeños que en mayores de 10 años, a menudo se localizan en la base del cerebro, alrededor del cerebelo.¹²⁵ En contraste, en pacientes adultos los tuberculomas se localizan principalmente en la región supratentorial. Los principales síntomas y signos son: crisis convulsivas, cefalea, estado mental alterado y fiebre; en algunos pacientes es posible encontrar rigidez de nuca.^{124,126}

Una evaluación minuciosa, con énfasis en antecedentes de contacto con personas con tuberculosis, la realización de una prueba cutánea a la tuberculina, radiografía de tórax y TAC de cráneo, permitirán en conjunto identificar tempranamente casos de tuberculoma e iniciar tratamiento antifímico apropiado, evitando intervenciones quirúrgicas innecesarias. Recientemente se ha reconocido un fenómeno en el cual se observa un

cuadro sintomático de tuberculoma, en donde se desarrolla durante el tratamiento de una tuberculosis miliar o una tuberculosis pulmonar.¹²⁷⁻¹³¹ Este fenómeno parece ser mediado inmunológicamente; éste responde a tratamiento con esteroides y no requiere cambios en el tratamiento antifímico. En general, el examen de LCR es normal.^{34,132} En todo paciente con diagnóstico o sospecha de tuberculosis y que desarrollen signos y/o síntomas neurológicos, se debe realizar TAC de cráneo o resonancia magnética. Los tuberculomas de la médula espinal son extraordinariamente raros.^{133,134} Éstos se pueden manifestar como dolor abdominal recurrente.^{15,135}

El tratamiento del tuberculoma cerebral es médico, realizándose cirugía (escisión o biopsia) cuando el diagnóstico está en duda.¹³⁶ La imagen por TAC o resonancia magnética desaparecerá en un lapso de 12 meses; la imagen de edema desaparece en seis meses, el tratamiento dura de 15 a 18 meses. Aunque se han sugerido esquemas cortos de nueve meses, Rajeswari y col.,¹³⁷ evaluaron dos regímenes de tratamiento: uno consistía en rifampicina, isoniacida y pirazinamida, administrándose diariamente por tres meses seguido de isoniacida y rifampicina bisemanal por seis meses; y el régimen dos, basado en rifampicina, isoniacida, pirazinamida, el cual se administra en forma trisemanal por tres meses, seguido de rifampicina e isoniacida bisemanal por seis meses. En el régimen uno con 56 pacientes y en el régimen dos con 52 pacientes; al final del tratamiento el estado clínico fue normal en 91 y 88%, respectivamente, desapareció la lesión en 24 meses en 77 y 80%, respectivamente; y no hubo recaídas en ningún régimen.

Absceso tuberculoso cerebral

Es una forma de tuberculosis del SNC poco usual, que tiende a ocurrir a edades más avanzadas que los tuberculomas.^{138,139} En esta entidad no se observan las células gigantes ni la reacción granulomatosa por estudios de patología. Los signos

neurológicos focales son comunes. La realización de estudios de imagen por TAC o resonancia magnética permite un reconocimiento más frecuente de esta entidad, la cual requiere tratamiento quirúrgico, así como tratamiento antifímico.

La diferenciación del absceso cerebral tuberculoso del tuberculoma por los hallazgos de imagen tomográfica es difícil. Los criterios diagnósticos definitivos de absceso cerebral tuberculoso son: a) evidencia macroscópica de absceso, caracterizado por una cavidad con pus en el centro, b) evidencia microscópica de cambios agudos y crónicos de inflamación en la pared del absceso, y c) demostración bacteriológica de *M. tuberculosis*.¹⁴⁰

Leptomeningitis tuberculosa espinal

Se observa con mayor frecuencia en niños grandes y adultos que en lactantes.¹⁴¹ En la serie de Udani y col.,¹⁰ de 500 casos, sólo 2% de éstos se presentó en lactantes. La concentración de proteínas en el líquido espinal está elevada en forma importante; en algunas ocasiones se puede observar un bloqueo total o parcial de la médula, lo que se identifica mediante una mielografía. Un exudado puede rodear la médula espinal.

Meningitis debido a M. bovis BCG

Son bien conocidas las complicaciones debido a la vacunación con BCG, aunque éstas son inusuales y han sido bien documentadas. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) reporta que de 1 a 10% de las personas vacunadas presentan alguna complicación, y ocurren de 1 a 10 muertes o casos de enfermedad diseminada por cada 10 millones de dosis,¹⁴² la mayoría de los eventos serios o graves ocurren en pacientes inmunocomprometidos.

En la literatura se han reportado pocos casos de neuroinfección secundarios a BCG. Los casos observados en niños sanos, sin defectos en el sistema inmunitario son escasos; Tardieu y col.¹⁴³ describen dos casos en niños previamente sanos,

los cuales tuvieron buena evolución y sin secuelas posteriores al evento. Lachaux y col.¹⁴⁴ describen una infección diseminada en un lactante de tres meses sin evidencia de inmunocompromiso, el evento ocurrió posterior a la vacunación con BCG, el paciente evolucionó bien con tratamiento. Algunos con desenlace fatal: Pedersen y col.¹⁴⁵ describen un caso fatal en una niña inmunocompetente de seis años con granuloma cerebral y BCG generalizada que no respondió al tratamiento, en el estudio *post mortem* no se evidenció *M. bovis* BCG en el tejido cerebral, pero se obtuvo del pulmón, bazo, riñón y sangre. También se han reportado casos en personas con algún defecto en la inmunidad;¹⁴⁴ Coppes y col.¹⁴⁶ describen el caso de un absceso cerebral y meningitis por BCG en una niña de seis años, con diagnóstico de leucemia, sin historia previa de aplicación de BCG. Stone y col.¹⁴⁷ describen dos casos en niños con diagnóstico de leucemia, en quienes la evolución fue satisfactoria.^{148,149} Shupe y col.¹⁵⁰ reportan el único caso de absceso espinal epidural (AEE) por *M. bovis* en un niño con diagnóstico de leucemia. El AEE por *Mycobacterium* ha sido descrito en niños y adultos, pero éste ocurre invariablemente con afección de los huesos contiguos (enfermedad de Pott).

Secuelas

La afección meníngea es la forma más grave de tuberculosis y está asociada con secuelas severas, por lo que un diagnóstico rápido e inicio temprano de tratamiento sigue siendo una prioridad, aun sin tener confirmado el diagnóstico.¹⁵¹ La evolución de la tuberculosis meníngea está fuertemente asociado con el estadio de la enfermedad al ingreso. Así lo demuestra Schoeman¹⁵² en un reporte de 75 casos de tuberculosis meníngea en Bloemfontein, Sudáfrica, donde observó una completa recuperación en estadio I y de sólo 20% en estadio III. Las secuelas graves son más frecuentes en estadios avanzados de la enfermedad; Waecker y Connor¹¹ observaron que los pacientes en esta-

do I, las secuelas fueron de 30% (1/3), en estadio II de 56% (5/9) y en estadio III de 94% (15/16). Asimismo, la edad de presentación es un factor que influye en la evolución, y se ha demostrado que los niños más jóvenes tenían menos probabilidad de recuperarse que los niños más grandes.^{151,152} Un estudio realizado en Sudáfrica muestra que de los menores de 12 meses, 55% tenían una pobre evolución, comparado con una buena recuperación en todos los mayores de 10 años; estos hallazgos sirven para enfatizar que un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, particularmente en niños pequeños, es de primordial importancia. Entre los pacientes que logran sobrevivir a un evento de meningitis tuberculosa, 10-20% tendrán secuelas incapacitantes como: ceguera, sordera, calcificaciones intracraneales, diabetes insípida, obesidad, paraplejía, hidrocefalia, lesión de neurona motora superior e inferior y anormalidades mentales.^{79,104,153,154}

A principios de los años sesenta, Nickerson y MacDermot¹⁵⁵ observaron que el promedio de IQ en niños que sobrevivían a un evento de meningitis tuberculosa fue de 73.02 ± 3.88 ; los factores que afectaron la inteligencia fueron: a) edad de inicio, la edad promedio de los niños con déficit mental fue de 2.8 años, mientras que la edad de los niños con inteligencia límite fue de 6.2 años; b) en los niños que manifestaron convulsiones el IQ fue de 57.63 ± 7.29 vs 82.45 ± 3.50 ($P = 0.001$) en los que no tuvieron convulsiones, en este estudio el ingreso en estado de coma no mostró ser significativo. Otros estudios^{21,156} muestran que, posterior al evento de meningitis tuberculosa, el puntaje de IQ menor de 50 se observó en 6-8%, de 50-70 en 12%, de 71-80 en 15-16%, de 81-90 en 10-24%, de 91-110 en 40-44%, de 111-130 en 9-14%, de 121-130 en 3% y mayor de 130 en 2%. En el estudio de Lorber¹⁵⁶ ($n = 100$) 77 niños se consideraron normales, cuatro con sordera total, uno ciego, uno con parálisis facial y 18 con otras combinaciones. En cuanto a la sordera, cuatro de los niños quedaron completamente sordos y seis con sordera parcial. En cuanto a la visión se observó que 31 de los ni-

ños tenían tuberculomas en coroides, persistentes aún al terminar el tratamiento.

El porcentaje de secuelas en sobrevivientes de la infección meníngea por *M. tuberculosis* varía de 19 a 35.7%.^{13,17,21,33,81,82,115}

Mortalidad

Antes que la quimioterapia se introdujera, los casos de tuberculosis fallecían en un período de tres a cuatro semanas. Actualmente, el inicio del tratamiento apropiado durante la primera fase permite una supervivencia de prácticamente 100% de los pacientes, aunque es posible que quede algún daño cerebral. Desde que se tiene acceso al

tratamiento antituberculoso, la mortalidad reportada en tuberculosis meníngea varía de 15 a 60%.^{21,76,79,157,158} Los pacientes sin tratamiento prácticamente fallecen en 100%. Los factores⁷⁹ que se asocian a mayor mortalidad son un retardo en el diagnóstico y el inicio de tratamiento. Jacobs y col.,³³ reportan un incremento en el riesgo de morir por retardo en el diagnóstico (RM 11.33, IC95% 2.01-76.9) (P =0.002). El estado de consciencia al ingreso es otro factor importante, ya que los pacientes que ingresan en coma vs conscientes, tienen mayor mortalidad. Reportándose una mortalidad entre los pacientes que ingresan inconscientes^{113,159} de 25-92%, comparado con una mortalidad de 4.4% en los pacientes lúcidos.¹⁵⁹

Cuadro 3. Mortalidad por estadios al ingreso

Esquema	Núm.	Año/población	Muertes (%)	Referencias
Estadio 1	24	1960/niños	4 (17)	Lincoln y col. ²¹
Estadio 2	33		6 (18)	
Estadio 3	17		14 (82)	
Global	74		24 (32)	
Estadio 1	17	1975/niños	1 (5.8)	Sumaya y col. ¹³
Estadio 2	31		10 (32)	
Estadio 3	11		3 (27)	
Global	59		14 (23)	
Estadio 1	16	1979/niños y adultos	0 (0)	Kennedy y Fallon ⁷⁹
Estadio 2	28		3 (10)	
Estadio 3	8		5 (62)	
Global	52		8 (15)	
Estadio 1	5	1981/ niños y adultos	0 (0)	Swarts y col. ⁸¹
Estadio 2	5		1 (20)	
Estadio 3	7		4 (57)	
Global	17		5 (29)	
Estadio 1	5	1989/niños	0 (0)	Visudhiphan y Chiemchanya ⁸²
Estadio 2	25		0 (0)	
Estadio 3	21		3 (14)	
Global	51		3 (5.8)	
Estadio 1	3	1990/niños	0	Waecker y Connor ¹¹
Estadio 2	10		0	
Estadio 3	17		1	
Global	30		1 (3)	
Estadio 1	90* 86**	2004/ >14 años y adultos	15 (16.7)* 26 (30.2)**	Thwaites y col. ¹¹⁸
Estadio 2	122* 125**		38 (31.1)* 50 (40)**	
Estadio 3	62* 60**		34 (54.8)* 36 (60)**	
Global	274* 271**		87 (31.8)* 112 (41.3)**	

*Grupo con dexametasona, **grupo placebo

Cuadro 4. Mortalidad por tipo de tratamiento

Esquema y duración	Núm.	Año/población	Muertes (%)	Referencias
Ipa 24 m	43	1970/ niños	12 (28)	Freiman y Geefhuysen ¹⁵⁹
IpaSi 24 m	41	+	6 (15)	
IpaSiHi 24 m	47		6 (13)	
Global	131		24 (18)	
IpaS Pr- 2 m + Ipa 22m	59	1975/niños	14 (23)	Sumaya y col. ¹³ Visudhiphan y Chiemchanya ⁸² Girgis y col. ¹¹⁵
IR 12 m	51	1989/niños	3 (5.8)	
#ESI-Dex 24 m	75	1991/niños	32 (43)	
ESI 24 m	85		50 (59)	
Global	160		82 (51)	
I-R-S-E 2m + IE 10m	4	1992/niños	2 (50)	Jacobs y col. ³³
IRS 2m + IR 7m	4		2 (50)	
IRPS 2m + IR 4m	45		7 (16)	
Global	53		11 (20)	
IRPS 3m + IRP 6m-Dex	274	2004/>14 años y adultos	87 (31.8)	*Thwaites y col. ¹¹⁸
IRPS 3m + IRP 6m-Dex	271		112 (41.3)	
Global	545		199 (36)	

I: isoniacida; R: rifampicina; S: estreptomina; Si: estreptomina intratecal; P: pirazinamida; m: meses; Dex: dexametasona; Pa: ácido paraaminosalicílico (PAS); Pr: prednisona; Hi: hidrocortisona intratecal
 *Mayores de 14 años y pacientes VIH positivos en 44 y 54%, respectivamente
 #Pacientes con cultivo positivo
 +Evaluación a 6 semanas

Al comparar grupos de edad, Lincoln y col.,²¹ reportan una mortalidad en menores de un año de 69% (9/13), en el grupo de uno a cuatro años de 27% (12/45) y en mayores de cinco años de 19% (3/16), con una mortalidad global de 32% (24/74). En otro estudio, Kennedy y Fallon.⁷⁹ observaron una mortalidad en menores de cinco años de 20% (2/10), de 11-20 años de 11% (2/19), y en mayores de 40 años de 44% (4/9).

Un estudio realizado en Tailandia, compara tres regímenes para meningitis tuberculosa en 325 niños: esquema uno con isoniacida-estreptomina-etambutol por 12 meses, esquema dos con isoniacida-estreptomina-rifampicina por nueve meses y esquema tres con isoniacida-estreptomina-rifampicina y pirazinamida por seis meses, entre los casos leves no hubo diferencias, pero

en los casos con alteración del estado de conciencia hubo menos muertes con el régimen de seis meses que usó pirazinamida.¹⁶⁰ En los cuadros 3 y 4 se muestra el porcentaje de mortalidad por estadio de la enfermedad al diagnóstico y por tipo de tratamiento.

Conclusión

Debido a la alta mortalidad y morbilidad que tiene la tuberculosis del SNC, es importante descartar esta enfermedad en cualquier infección del SNC que se presente en forma atípica, así mismo recalcar la importancia de un diagnóstico y tratamiento tempranos, teniendo en consideración que sólo en pocos casos se tendrá la certeza diagnóstica microbiológica.

INFECTION BY MYCOBACTERIAS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Tuberculous meningitis is the most severe infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*, it represents about 5-15% of extrapulmonary tuberculosis. The clinical manifestations are divided in 3 stages, being the major signs fever, vomiting, apathy, anorexia, irritability, upper respiratory infections, headache, abdominal pain, seizures, constipation, lethargy, neck pain and rigidity, cough, weight loss, hydrocephalus. Diagnosis is often difficult, because chest x rays, PPD and mycobacterial cultures are usually negative; due to the low mycobacterial count in cerebral spinal fluid (CSF). The recommended treatment include 2 months with isoniazid, rifampin, streptomycin and pyrazinamide, followed by isoniazid and rifampin for 7-10 months, in addition to corticosteroids. Sequelae are more common in advanced stages of disease. Before this treatment was introduced, patients died in a period of 3-4 weeks. If the treatment is administered in the first stages of the disease, life spectancy is practically 100%; however neurological sequelae are not uncommon.

Key words. Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; central nervous system.

Referencias

1. Girgis NI, Sultan Y, Farid Z. Tuberculous meningitis, Abbassia fever Hospital-Naval Medical Research Unit No, 3- Cairo, Egypt, from 1976-1996. Am J Trop Med Hyg. 1998; 58: 28-34.
2. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis. 2002; 6: 64-70.
3. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. N Engl J Med. 2004; 351: 1719-20.
4. Jones PG, Silva J. *Mycobacterium bovis* meningitis. JAMA. 1982; 247: 2270-1.
5. Huempener HR, Kinsolver WR, Deuschle KW. Tuberculous meningitis caused by both *Mycobacterium tuberculosis* and atypical mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1966; 94: 612-4.
6. Dastor DK, Wadia NH. Spinal meningitides with radiculomyelopathy, par 2. Pathology and pathogenesis. J Neurol Sci. 1969; 8: 261-97.
7. Rich AR, McCordock HA. An enquiry concerning the role of allergy, immunity and other factors of importance in the pathogenesis of human tuberculosis. Bull Johns Hopkins Hosp. 1929; 44: 273-382.
8. Rich AR, McCordock HA. The pathogenesis of tuberculous meningitis. Bull Johns Hopkins Hosp. 1933; 52: 5-37.
9. Tsenova L, Bergtold A, Freedman VH. Tumor necrosis factor α is a determinant of pathogenesis and disease progression in mycobacterial infection in the central nervous system. Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96: 5657-62.
10. Udani PM, Parekh UC, Dastur DK. Neurological and related syndromes in CNS tuberculosis: Clinical features and pathogenesis. J Neurol Sci. 1971; 14: 341-57.
11. Waecker NJ, Connor JD. Central nervous system tuberculosis in children: A review of 30 cases. Pediatr Infect Dis J. 1990; 9: 539-43.
12. Idriss ZH, Sinn A, Kronfol NM. Tuberculous meningitis in childhood: forty-three cases. Am J Dis Child. 1976; 130: 364-7.
13. Sumaya CV, Simek M, Smith MHD. Tuberculous meningitis in children during the isoniazid era. J Pediatr. 1975; 87: 43-9.
14. Lincoln EM. Tuberculous meningitis in children: With special reference to serous meningitis. Am Rev Tuberc. 1947; 56: 75-94.
15. Obaegbulam SC. Spinal extraosseus extradural tuberculoma. Tubercle. 1977; 58: 97.
16. Traub M, Colchester AC, Kingsley DP. Tuberculosis of the central nervous system. Q J Med. 1984; 53: 81-100.
17. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. Arch Dis Child. 2000; 83: 342-6.

18. Ogawa SK, Smith MA, Brennessel DJ, Lowry FD. Tuberculous meningitis in an urban medical centre. *Medicine*. 1987; 66: 317-26.
19. Jaffe IP. Tuberculous meningitis in childhood. *Lancet*. 1982; 1: 738.
20. Parsons M. Tuberculous meningitis. Oxford: Oxford University Press; 1979. p. 2-4.
21. Lincoln EM, Sordillo SVR, Davies PA. Tuberculous meningitis in children. *J Pediatr*. 1960; 57: 807-23.
22. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM. Brief report: Congenital tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1051-4.
23. Mongkolrattanothai K, Oram R, Redleaf M, Bova J, Englund JA. Tuberculous otitis media with mastoiditis and central nervous system involvement. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 453-6.
24. Lamprecht D, Schoeman J, Donald P, Hartzenberg H. Ventriculoperitoneal shunting in childhood tuberculosis meningitis. *Br J Neurosurg*. 2001; 15: 119-25.
25. Palur R, Rajohekhar V, Chandy MJ. Shunt surgery for hydrocephalus in tuberculous meningitis: A long term follow-up study. *J Neurosurg*. 1991; 74: 64-9.
26. Casselman ES, Hasso AN, Ashwad S, Schneider S. Computed tomography of tuberculous meningitis in infants and children. *J Comput Assist Tomogr*. 1980; 4: 211-6.
27. Bhargava S, Gupta AK, Tandon PN. Tuberculous meningitis: a CT study. *Br J Radiol*. 1982; 55: 189-96.
28. Bullock MRR, Welchman JM. Diagnostic and prognostic features of tuberculous meningitis on CT scanning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45: 1098-111.
29. Naheedy MH, Azar-Kia B, Fine M. Radiographic evaluation of tuberculous meningitis. *Invest Radiol*. 1983; 18: 224-9.
30. Witrak BJ, Ellis GT. Intracranial tuberculosis: manifestations on computerized tomography. *South Med J*. 1985; 78: 386-92.
31. Ahuja GK, Mohan KK, Prasad K, Behari M. Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. *Tuber Lung Dis*. 1994; 75: 149-52.
32. Radhakrishnan VV, Mathai A, Thomas M. Correlation between culture of *Mycobacterium tuberculosis* and anti-mycobacterial antibody in lumbar, ventricular, and cisternal cerebrospinal fluids of patients with tuberculous meningitis. *Ind J Exp Biol*. 1991; 29: 845-8.
33. Jacobs RF, Sunakorn P, Chotpitayasunah T, Pope S, Kelleher K. Intensive short course chemotherapy for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11: 194-8.
34. Doerr CA, Starke JR, Ong LT. Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr*. 1995; 127: 27-33.
35. Kumar R, Singh SN, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 221-4.
36. Daniel TM. New approaches to the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Infect Dis*. 1997; 155: 599-602.
37. Mandal BK, Evans DIK, Ironside AG, Pullan BR. Radioactive bromide partition test in differential diagnosis of tuberculosis meningitis. *BMJ*. 1972; 4: 413-5.
38. Taylor LM, Smith HV, Hunter G. The blood-CSF barrier to bromide in diagnosis of tuberculosis meningitis. *Lancet*. 1954; i: 700-2.
39. Wiggelinkhuizer J, Mann M. The radioactive bromide partition test in the diagnosis of tuberculosis meningitis in children. *J Pediatr*. 1980; 97: 843-7.
40. Mishra OP, Nath G, Loiwai V, Ali Z, Chandra L, Das BK. CSF adenosine deaminase activity and C-reactive protein in tuberculosis and partially treated bacterial meningitis. *Indian Pediatr*. 1995; 32: 886-9.
41. Prasad R, Kumar A, Khanna BK. Adenosine deaminase activity in CSF for diagnosis of tuberculosis meningitis. *Indian J Tuberc*. 1991; 38: 99-102.
42. Yu SZ, Zhao SX, Dai Y. The activities of three enzymes in serum and cerebrospinal fluid for diagnosis of tuberculous meningitis. *Chin J Tuberc Respir*. 1993; 16: 39-40.
43. Krambovitis E, McIlmurray MB, Lock PE. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by latex particle agglutination. *Lancet*. 1984; ii: 1229-31.
44. Brooks JB, Syriopoulou V, Butler WR, Saroglow G. Development of a quantitative chemical ionization gas chromatography mass spectrometry method to detect tuberculostearic acid in body fluids. *J Chromatogr*. 1998; B712: 1-10.
45. Bonington A, Strang JJ, Klapper PE. Use of Roche amplicolor in early diagnosis of tuberculosis meningitis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1251-4.
46. Mazurek GH, Reddy V, Murphy D, Ansari T. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in CSF following immunomagnetic enrichment. *J Clin Microbiol*. 1996; 34: 450-3.
47. Pfyffer GE, Kissling P, Jahn EMI. Diagnostic performance of amplified MTB direct test with CSF and other respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 1996; 34: 834-41.
48. Reischl U, Lehn N, Wolf H, Nauman L. Clinical evaluation of the automated COBAS AMPLICOR MTB assay for testing respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 2853-60.
49. Seth P, Ahuja GK, Vijaya BN, Behari M. Evaluation of PCR for rapid diagnosis of clinically suspected tuberculous meningitis. *Tubercle Lung Dis*. 1996; 77: 293-388.
50. Wilson SM, McNerney R, Nye PM. Progress toward a simplified polymerase chain reaction and its application to diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 1993; 31: 776-82.

51. Baig SM. Anti-purified protein derivative cell-enzyme-linked immunosorbent assay, a sensitive method for early diagnosis of tuberculosis meningitis. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 304-41.
52. Miorner H, Sjobring U, Nayak P, Chandramuki A. Diagnosis of tuberculosis meningitis: comparison of three immunoassay, an immune complex assay and the PCR. *Tubercle Lung Dis.* 1995; 76: 381-6.
53. Park SC, Lee BL, Cho SN, Kim WJ, Lee C. Diagnosis of tuberculosis meningitis by detection of IgG antibodies to purified protein derivative and LAM antigen in CSF. *Tubercle Lung Dis.* 1993; 74: 317-22.
54. Rivera E, Martinez-Vazquez JM, Ocaña I, Segura RM, Pascual C. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of the tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis.* 1987; 155: 603-7.
55. Mann MD, MacFarlane CM, Verburg CJ, Wiggelinkhuizen J. The Bromide partition test and CSF adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in children. *S Afr Med J.* 1982; 62: 431-3.
56. Malan C, Donald PR, Golden M, Taljaard JF. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Trop Med Hyg.* 1984; 87: 37-40.
57. Coovadia YM, Dawood A, Ellis ME, Coovadia HM, Daniel TM. Evaluation of adenosine deaminase activity and antibody to *Mycobacterium tuberculosis* antigen 5 in cerebrospinal fluid and the radioactive bromide partition test for the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Arch Dis Child.* 1986; 61: 428-35.
58. Piras MA, Gakis C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme.* 1973; 14: 311-7.
59. Segura RM, Pascual C, Ocaña I. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem.* 1989; 22: 141-8.
60. Nicol VS, Fawns HT. Observations on the bromide partition test in the diagnosis of non-purulent meningitis. *Arch Dis Child.* 1958; 33: 440-4.
61. Weinberg JR, Coppack SP. Positive bromide partition test in the absence of tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985; 48: 278-80.
62. Sada E, Ruiz-Palacios GM, López-Vidal Y, Ponce-de León S. Detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis by enzyme linked immunosorbent assay. *Lancet.* 1983; ii: 651-2.
63. Kadival GV, Samuel AM, Mazarelo T, Chaparas S. Radioimmunoassay for detecting *Mycobacterium tuberculosis* antigen in cerebrospinal fluids of patients with tuberculous meningitis. *J Infect Dis.* 1987; 155: 608-11.
64. Sumi MG, Mathai A, Reuben S. Immunocytochemical method for early laboratory diagnosis of tuberculous meningitis. *Clin Diag Lab Immunol.* 2002; 9: 344-7.
65. Watt G, Zaraspe G, Bautista S, Laughlin LW. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by using an enzyme linked immunosorbent assay to detect mycobacterial antigen and antibody in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis.* 1988; 158: 681-6.
66. Woods GL. Molecular techniques in mycobacterial detection. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125: 122-6.
67. Brisson-Noel A, Gicquel B, Lecossier D, Frebault VL, Nassif X, Hance AJ. Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical samples. *Lancet.* 1989; 2: 1069-71.
68. Shankar P, Manjunath N, Lakshmi R, Aditi B, Seth P, Shrinivas T. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* by polimerasa chain reaction. *Lancet.* 1990; 1: 423-4.
69. Kaneko K, Onodera O, Miyatake T, Tsuji S. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Neurology.* 1990; 40: 1617-8.
70. Shankar P, Manjunath N, Mohan K. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Lancet.* 1991; 337: 5-7.
71. Johansen IS, Lundgren B, Tabak F. Improved sensitivity of nucleic acid. Amplification for rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 3036-40.
72. Caws M, Wilson SM, Clough C, Drobniewski F. Role of IS6110-targeted PCR, culture, biochemical, clinical, and immunological criteria for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 3150-5.
73. Hayakawa H, Narita M, Katoh T. Nested polymerase chain reaction for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis. A case-report. *Kansenshogaku Zasshi.* 1992; 66: 1479-82.
74. Mancao MY, Nolte FS, Nahmias AJ, Jarvis WR. Use of polymerase chain reaction for diagnosis of tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13: 154-6.
75. Zarabi M, Sane S, Girdany BR. Chest roentgenogram in the early diagnosis of tuberculous meningitis in children. *Am J Dis Child.* 1971; 121: 389-92.
76. Malavi A, LeFrock JL. Tuberculous meningitis. *Med Clin North Am.* 1985; 69: 315-31.
77. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J.* 1999; 75: 133-40.
78. Steward SM. The bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Pathol.* 1953; 6: 241-2.
79. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA.* 1979; 241: 264-8.
80. Thwaites GE, Hong-Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 378-9.
81. Swart S, Briggs RS, Millac PA. Tuberculous meningitis in Asian patients. *Lancet.* 1981; 2: 15-6.
82. Visudhiphan P, Chiemchanya S. Tuberculous meningitis in children: treatment with isoniazid and rifampicin for twelve months. *J Pediatr.* 1989; 114: 875-9.

83. Harrison HE, Finberg L, Fleischman E. Disturbances of ionic equilibrium of intracellular and extracellular electrolytes in patients with tuberculous meningitis. *J Clin Invest.* 1952; 31: 300-8.
84. Rao PT, Chitra DR, Krishniah HG. A study of the early clinical signs and biochemical values of cerebro-spinal fluid in the course of tuberculous meningitis during treatment and other factors influencing the prognosis. *Indian J Pediatr.* 1959; 26: 178-86.
85. Lee TY, Brown HW. Tuberculous meningitis patients as index cases in the epidemiology of tuberculosis. *Am J Public Health.* 1968; 58: 1901-9.
86. Emery JL, Lorber J. Radiological and pathological correlation of millitary tuberculosis of lungs in children with special reference to choroidal tubercles. *BMJ.* 1950; 2: 702-4.
87. Gupta R, Gupta S, Dingh D. MR imaging and angiography in tuberculous meningitis. *Neuroradiology.* 1994; 36: 87-92.
88. Offenbacher H, Fasekas F, Schmidt R. MRI in tuberculous meningoencephalitis: Report of four cases and review of the neuroimaging literature. *J Neurol.* 1991; 238: 3400-4.
89. Tyler B, Bennett H, Kim J. Intracranial tuberculomas in a child: Computed tomography scan diagnosis and non-surgical management. *Pediatrics.* 1983; 71: 952-4.
90. Curless RG, Mitchell CD. Central nervous system tuberculosis in children. *Pediatr Neurol.* 1991; 7: 270-4.
91. Jinkins JR. Computed tomography of intracranial tuberculosis. *Neuroradiology.* 1991; 33: 126-35.
92. Stevens DL, Everett ED. Sequential computerized axial tomography in tuberculous meningitis. *JAMA.* 1978; 239: 642.
93. Reider HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 347-51.
94. Reed MD, Blumer JL. Clinical pharmacology of anti-tubercular drugs. *Pediatr Clin North Am.* 1983; 30: 177-93.
95. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the anti-tuberculous drugs. *Clin Pharmacol.* 1984; 9: 511-44.
96. Ellard GA, Humphries MJ, Gabriel M, Teoh R. Penetration of pyrazinamide into the cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *BMJ.* 1987; 294: 284-5.
97. Donald PR, Seifart H. Cerebrospinal fluid pyrazinamide concentrations in children with tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7: 469-71.
98. Beaudry PH, Brickman HF, Wise MB, McDougall D. Liver enzyme disturbances during isoniazid chemoprophylaxis in children. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 110: 581-4.
99. Stein MT, Liang D. Clinical hepatotoxicity of isoniazid in children. *Pediatrics.* 1979; 64: 499-505.
100. O'Brien RJ, Long MW, Cross FS, Lyle MA, Snider DE Jr. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampicin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics.* 1983; 72: 491-9.
101. Tsagaropoulou-Stinga H, Matakis ET, Karid KS, Manios S. Hepatotoxic reactions in children with severe tuberculosis treated with isoniazid-rifampicin. *Pediatr Infect Dis.* 1985; 4: 270-3.
102. Donald PR, Schoeman JF, O'Kennedy A. Hepatic toxicity during chemotherapy for severe tuberculous meningitis. *Am J Dis Child.* 1987; 141: 741-3.
103. Rahajoe NN, Rahahoe N, Boediman I. The treatment of tuberculous meningitis in children with a combination of isoniazid, rifampicin and streptomycin. *Tubercle.* 1979; 60: 245-50.
104. Ramachandran P, Duraipandian M, Nagarajan M. Three chemotherapy studies of tuberculous meningitis in children. *Tubercle.* 1986; 67: 17-29.
105. Fitzsimons JM. Tuberculous meningitis: a follow-up study on 198 cases. *Tubercle.* 1963; 44: 87-102.
106. Visudhipan P, Chiemchanya S. Hydrocephalus in tuberculous meningitis in children: treatment with acetazolamide and repeated lumbar puncture. *J Pediatr.* 1979; 95: 657-60.
107. Phuapradit P, Vejajiva A. Treatment of tuberculous meningitis: role of short-course chemotherapy. *Q J Med.* 1987; 62: 249-58.
108. Starke JR, Jacobs RF, O'Brien RJ. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics.* 1992; 89: 161-5.
109. Shane SJ, Riley C. Tuberculous meningitis: combined therapy with cortisone and antimicrobial agents. *N Engl J Med.* 1953; 249: 829-34.
110. Ashby M, Grant H. Tuberculous meningitis treated with cortisone. *Lancet.* 1955; 268: 65-6.
111. Lepper MH, Spies HW. The present status of the treatment of tuberculosis of the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci.* 1963; 106: 106-23.
112. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis: relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann Intern Med.* 1969; 70: 39-48.
113. Escobar JA, Belsey MA, Dueñas A, Medina P. Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. *Pediatrics.* 1975; 56: 1050-5.
114. Parsons M. The treatment of tuberculous meningitis. *Tubercle.* 1989; 70: 79-82.
115. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10: 179-83.
116. Schoeman JF, van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics.* 1997; 99: 226-31.

117. Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 3: CD00224.
118. Thwaites GE, Bang ND, Dung NH. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1741-51.
119. Zinneman HH, Hall WH. Transient tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis.* 1976; 114: 1185-8.
120. Bagga A, Kalra V, Ghai OP. Intracranial tuberculoma evaluation and treatment. *Clin Pediatr (Phila).* 1988; 27: 487-90.
121. De Angelis LM. Intracranial tuberculoma: Case report and review of the literature. *Neurology.* 1981; 31: 1133-6.
122. Domingo Z, Peter JC. Intracranial tuberculomas: An assessment of a therapeutic 4-drug trial in 35 children. *Pediatr Neurosci.* 1989; 15: 161-7.
123. Liu C, Huang Y, Yu G. The diagnosis and treatment of intracranial tuberculoma. *Zhong Hua Je He He Hu Xi Za Zhi.* 1996; 19: 155-7.
124. Abdul-Ghaffar NU, El-Sonbaty MR, Rahman NA. Intracranial tuberculoma in Kuwait. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2: 413-8.
125. Wallace RC, Burton EM, Barrett FF. Intracranial tuberculosis in children: CT appearance and clinical outcome. *Pediatr Radiol.* 1991; 21: 241-6.
126. Alsoub H. Tuberculous meningitis: a clinical and laboratory study of 20 patients in Qatar. *Int J Clin Pract.* 1998; 52: 300-4.
127. Afghani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: Case report and review. *Clin Infect Dis.* 1994; 19: 1092-9.
128. Lees A, Macleod A, Marshall J. Cerebral tuberculoma developing during treatment of tuberculous meningitis. *Lancet.* 1980; 1: 1208-11.
129. Ravenscroft A, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous granulomas in childhood tuberculous meningitis: Radiology features and course. *J Trop Pediatr.* 2001; 47: 5-12.
130. Shepard WE, Field ML, James DH. Transient appearance of intracranial tuberculomas during treatment of tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1986; 5: 599-601.
131. Teoh R, Humpries MJ, O'Mahony SG. Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: Report of 10 patients and review of the literature. *QJM.* 1987; 63: 449-60.
132. Janner D, Kirk S, McLeary M. Cerebral tuberculosis without neurologic signs and with normal cerebrospinal fluid. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 763-4.
133. John JF, Douglas RG. Tuberculous arachnoiditis. *J Pediatr.* 1975; 86: 235-7.
134. MacDonnell AH, Baird RW, Bronze MS. Intramedullary tuberculomas of the spinal cord: Case report and review. *Rev Infect Dis.* 1990; 12: 432-9.
135. Bhagwati SN. Spinal intramedullary tuberculoma in children. *Child Brain.* 1979; 5: 568.
136. Awada A, Daif AK, Pirani M. Evolution of brain tuberculomas under standar antituberculous treatment. *J Neurol Sci.* 1998; 156: 47-52.
137. Rajeswari R, Sivasubramanian S, Balambal R. A controlled clinical trial of short-course chemotherapy for tuberculoma of the brain. *Tuber Lung Dis.* 1995; 76: 311-7.
138. Kumar R, Pandery CK, Bose N, Sahay S. Tuberculosis brain abscess: Clinical presentation, pathophysiology and treatment in children. *Child Nerv Syst.* 2002; 18: 118-23.
139. Whitener DR. Tuberculous brain abscess. *Arch Neurol.* 1978; 35: 148-55.
140. Whitener DR. Tuberculous brain abscess: a report of a case and review of the literature. *Arch Neurol.* 1978; 35: 753-69.
141. Lorber J. Isoniazid and streptomycin in tuberculous meningitis. *Lancet.* 1964; 1: 11404-2.
142. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a joint statement by the ACIP and the Advisory Committee for elimination of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1988; 37: 663-4, 669-75.
143. Tardieu M, Truffot-Pernot C, Carriere JP, Dupic Y, Landrieu P. Tuberculous meningitis due to BCG in two previously healthy children. *Lancet.* 1988; 1: 440-1.
144. Lachaux A, Descos B, Mertani A, Souillet G, Gilly J, Hermier M. Infection generalisee a BNCG d' evolution favorable chez un nourisson de 3 mois sans deficit immunitaire reconnu. *Arch Fr Pediatr.* 1986; 43: 807-9.
145. Pedersen FK, Engbaek HC, Hertz H, Vergmann B. Fatal BCG infection in an immunocompetent girl. *Acta Paediatr Scand.* 1978; 67: 519-23.
146. Coppes MJ, Olivieri NF, Howes M, Pusic M, Gold R, Richardson SE. Mycobacterial brain abscess possibly due to bacilli Calmette-Guerin in an immunocompromised child. *Clind Infect Dis.* 1992; 14: 662-5.
147. Stone MM, Vannier AM, Storch KS. Brief report: meningitis due to iatrogenic BCG infection in two immunocompromised children. *N Engl J Med.* 1995; 333: 561-3.
148. Kaufman DM, Kaplan JG, Litman N. Infectious agents in spinal epidural abscesses. *Neurology.* 1980; 30: 844-50.
149. Berger SA, Mayer I, Nelson S. Tuberculous epidural abscess without osteomyelitis. *Arch Neurol.* 1978; 35: 397.
150. Shope TR, Garrett AL, Waecker NJ Jr. *Mycobacterium bovis* spinal epidural abscess in a 6-year-old boy with leukemia. *Pediatrics.* 1994; 93: 835-7.
151. Humpries MJ, Teoh R, Lau J, Gabriel M. Factors of prognostic significance in Chinese children with tuberculous meningitis. *Tubercle.* 1990; 71: 161-8.
152. Schoeman CJ. The epidemiology and outcome of childhood tuberculous meningitis. *S Afr Med J.* 1990; 78: 245-7.

153. Lorber J. Intracranial calcification following tuberculous meningitis in children. *Am Rev Tuberc Pulmon Dis.* 1958; 78: 38-61.
154. Hanna LS, Girgis NI, Abu El Ella AH, Farid Z. Ocular complications in meningitis, 15 years study. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol.* 1988; 11: 160-2.
155. Nickerson G, MacDermot PN. Psychometric evaluation and factors affecting the performance of children who have recovered from tuberculous meningitis. *Pediatrics.* 1961; 27: 68-82.
156. Lorber J. Long-term follow-up of 100 children who recovered from tuberculous meningitis. *Pediatrics.* 1961; 28: 778-91.
157. Kilpatrick ME, Girgis NI, Yassin MW, Abu El Ella AH. Tuberculous meningitis, clinical and laboratory review of 100 patients. *J Hyg Comb.* 1986; 96: 231-8.
158. Girgis NI, Yassin MW, Laughlin LW. Rifampicin in the treatment of tuberculous meningitis. *J Trop Med Hyg.* 1978; 81: 246-8.
159. Freiman I, Geefhuysen J. Evaluation of intrathecal therapy with streptomycin and hydrocortisone in tuberculous meningitis. *Pediatrics.* 1970; 76: 895-901.
160. Jacobs RF, Sunakorn P. Tuberculous meningitis in children: an evaluation of chemotherapeutic regimens. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141 Supl: A337.

