LA INFECCION TUBERCULOSA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

EN EL CENTRO HOSPITALARIO SAN JUAN DE DIOS DE BOGOTA (1975-1986) ESTUDIO DE 86 CASOS

R. PALMA, J. LIZARAZO, I. VERGARA, G. TORO, J. SARAVIA, L.P. DE RIOS, A. ROSSELLI, R. AMADOR, P. LORENZANA, O. PINZON. G.A. MEJIA

Este es el segundo estudio de la infección tuberculosa del sistema nervioso central (SNC) del Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá, realizado en el período 1975-1986 y comprende 86 casos. El primer estudio correspondió al período 1960-1974 con 165 casos. Las formas clínicas se clasificaron en 3 grupos: meningoencefalíticas, espinales y lesiones expansivas intracraneanas. El diagnóstico se confirmó por uno o varios de los siguientes hechos: el aislamiento del bacilo tuberculoso en el líquido cefalorraquídeo (LCR), los hallazgos histopatológicos a nivel del SNC en los casos autopsiados, la respuesta favorable al tratamiento tuberculostático cuando se realizó, o la presencia de tuberculosis extraneural asociada a un LCR sugestivo de meningitis crónica. Se hace énfasis en que persiste la alta incidencia de la enfermedad en esta institución; la mortalidad global fue del 58% pero disminuyó al 33% en el grupo de los pacientes que recibieron un tratamiento temprano. Se llama la atención sobre los hallazgos tomográficos como factores de pronóstico y de seguimiento. Además se recalca la necesidad de tener medios diagnósticos rápidos, sensibles y específicos como la detección de antígenos del bacilo tuberculoso en el LCR.

Dr. Raúl Palma C.: Residente de Neurología; Dr. Jairo Lizarazo N.: Residente de Neurología; Dr. Ignacio Vergara G. : Profesor Asociado y Coordinador de la Sección de Neurología; Dr. Gabriel Toro G. : Profesor Titular del Departamento de Patología; Dr. Jaime Saravia: Profesor Asociado y Coordinador de la Sección de Patología Infecciosa; Dra. Lucía Parra de Ríos: Profesora Asociada de Neurología; Dr. Andrés Rosselli Q. ; Profesor Asistente de Neurología; Dr. Roberto Amador L.: Profesor Asistente de Neurología; Dr. Pablo Lorenzana P. : Instructor Asociado de Neurología; Dr. Oscar Pinzón J. : Instructor Asociado del Departamento de Imágenes Diagnósticas; Lic. Gloria A. Mejía L.: Bacterióloga del Laboratorio Clínico. Estudio realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y en el Centro Hospitalario San Juan de Dios, Bogotá.

INTRODUCCION

Desde la introducción de la estreptomicina en 1947, de la isoniazida en 1953 y posteriormente de la rifampicina y la pirazinamida, la mortalidad de la tuberculosis (TBC) pulmonar ha descendido en forma significativa; sin embargo la mortalidad por la infección tuberculosa del sistema nervioso central (IT-SNC) continúa siendo alta en nuestro medio, debido a la dificultad para reconocerla tempranamente e inicir una terapia oportuna (1,2).

En los Estados Unidos la tasa de morbilidad de la TBC fue para 1983 de 10/100000, con una tasa de mortalidad de 1.3/100000, notándose en los últimos años una disminución en el porcentaje de las formas pulmonares con aumento en la proporción de las formas extrapulmonares de 7.8% en 1964 a 14.9% en 1981 (2, 4, 5); la IT-SNC constituye el 13% de las formas extrapulmonares (2) y la meningitis tuberculosa (MTB) el 0.5% de todas las meningitis (6). Por el contrario en países en vías de desarrollo, como la India, entre 5 y 7 % de los adultos presentan foco pulmonar tuberculoso (7) en un hospital pediátrico de Bombay la IT-SNC representa el 2.5% del total de admisiones (7); y la MTB el 46.2% de todas las formas del TBC (8). En Colombia, en 1970, la tasa de morbilidad por TBC fue de 59.4/100000 y la tasa de mortalidad de 12.8/100000; en 1978 estas tasas fueron de

43.4/100.000 y de 10/100.000 respectivamente (9). En el Centro Hospitalario San Juan de Dios (CHSJD) de Bogotá, Vergara y cols (10) encontraron en el período 1960-1969 que la MTB correspondió a 11/10.000 egresos, y 35% de todas las meningitis. En 1985, en esta misma institución la MTB correspondió a 40% de las meningitis con una mortalidad de 47% (11). Excepto el trabajo de Vergara y cols (1) en Colombia no existen trabajos recientes que revisen en forma amplia la IT-SNC del adulto. La IT-SNC es una entidad que se presenta en todas las edades de la vida; sin embargo en los últimos años se ha notado mayor frecuencia en las edades avanzadas (12, 13). Existen grupos especiales de riesgo como son los desnutridos, los diabéticos, los alcohólicos, los gastrectomizados, personas con enfermedades malignas, especialmente leucemias y linfomas, los tratados crónicamente con corticosteroides (2, 4, 13, 18), personas viejas que viven en ancianatos (19), drogadictos (20, 21), el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (22, 24), el embarazo y el puerperio (25). La TBC compromete el sistema nervioso central (SNC) en todas sus estructuras con predilección por las meninges basales (26). Las manifestaciones clínicas son diversas pero se pueden encasillar en tres grandes grupos:

1. Formas meningoencefalíticas (FME): Pertenecen a este grupo las meningoencefalitis, las meningitis basales, las meningitis puras, las meningitis serosas (o asépticas) y las encefalitis puras (también llamadas encefalopatía tuberculosa). Se manifiestan con signos meníngeos, alteración de conciencia, cambios mentales, compromiso de pares craneanos y signos neurológicos focales (1, 7, 8, 16, 18, 25, 27, 28, 30).

2. Formas espinales (FE): Hacen parte de este grupo las aracnoiditis espinales, asociadas o no a radiculitis y mielopatía. Se pueden presentar clínicamente como formas localizadas, de progresión descendente a partir de una meningitis basal o de progresión ascendente; en algunos casos acompañadas de osteomielitis vertebral tuberculosa. Se manifiestan con debilidad de miembros inferiores, trastornos sensitivos, cambios en los reflejos tendinomusculares y pérdida del control de esfínteres (31,35).

3. Lesiones expansivas intracraneanas (LEI): Los tuberculomas y los abscesos tuberculosos forman este grupo. Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples y las manifestaciones clínicas están de acuerdo con su localización (36, 40). Ante la frecuencia y gravedad de la enfermedad en nuestra institución, decidimos revisar en detalle las diferentes formas de la IT-SNC entre 1975 y 1986, haciendo énfasis en los aspectos epidemiológicos, clínicos, métodos diagnósticos, modalidades terapéuticas y resultados del tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 137 historias clínicas con diagnóstico de meningitis tuberculosa o infección tuberculosa del SNC y las meninges, en los archivos del Departamento de Informática y Admisiones, de los Departamentos de Patología y Radiología y de las Secciones de Neurología, Neurocirugía y Patología Infecciosa del CHSJD, correspondientes al período de 1975-1986.

Sólo se incluyeron 86 casos que cumplían algunos de los siguientes criterios diagnósticos: 1. Cuadro clínico y hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (proteínas mayores de 50 mg%, glucosa menor de 40 mg% y más de cinco leucocitos de predominio linfocitario) compatibles con MTB y obtención del *Mycobaterium tuberculosis* (BK) en el examen directo y/o en el cultivo del LCR. Cumplieron este criterio 28 casos (33%). 2. Presencia del BK en el estudio histopatológico de biopsia o autopsia del SNC, acompañado o no de cuadro clínico de IT-SNC, sin aislamiento del BK en el LCR. Nueve casos cumplieron este criterio (10%). 3. Hallazgos histopatológicos en el SNC (mediante biopsia o autopsia) característicos de TBC pero sin evidenciar el BK, con o sin cuadro clínico compatible con IT-SNC. En 13 casos se cumplió este criterio (15%). 4. Pacientes fallecidos, a quienes no se les practicó autopsia, con presencia de TBC extraneural diagnosticada clínica o paraclínicamente, asociada a clínica de ITC-SNC y/o hallazgos

citoquímicos del LCR compatibles con MTB, pero sin demostrar el BK. Nueve pacientes ingresaron al estudio con este criterio (10%). 5. Pacientes con respuesta favorable al tratamiento antituberculoso asociado a uno o más de los siguentes parámetros: Clínica de IT-SNC, citoquímico del LCR compatible con MTB, TBC extraneural y exámenes paraclínicos (mielografía y TAC cerebral) con hallazgos sugestivos de IT-SNC. En este grupo no se aisló el BK. Cumplieron este criterio 27 pacientes (31%).

Se excluyeron todos los casos de mal de Pott con compresión medular directa sin evidencia de infección tuberculosa en el LCR.

El estado clínico de los pacientes con FME y FE se estableció de acuerdo con los criterios del British Medical Research Council (18). Estado I: Síndrome meníngeo sin signos neurológicos focales ni cambios de conciencia. Estado II: Signos de irritación meníngea con ligera alteración de conciencia y/o déficit focal leve (parálisis de nervios craneales). Estado III: Severo compromiso de conciencia, en estupor o coma, y/o convulsiones, movimientos anormales, hemiplejía o paraplejía. En forma arbitraria se consideró para fines estadísticos como pacientes no tratados, a aquellos que recibieron tratamiento por un tiempo menor de siete días. En esta serie no se incluyen pacientes pediátricos debido a que el CHSJD sólo atiende a mayores de 14 años de edad.

RESULTADOS

Los 86 casos corresponden a 13 /10.000 egresos hospitalarios durante los 12 años de estudio. En los últimos dos años se encontraron 35 casos (41%).

Epidemiología. Fueron 53 hombres (62%) y 33 mujeres (38%) (Tabla 1). El promedio de edad fue de 35.8 ± 17.3 años, con predominio entre la 2º y 4º décadas de la vida, con edades extremas de 14 y 75 años (Tabla 1). Los casos de LEI correspondieron en la mayoría a pacientes jóvenes. Setenta y cinco pacientes provenían de Bogotá y las regiones vecinas (Cundinamarca, Boyacá y Meta). Cinco venían de los Territorios Nacionales. El 29% de los casos provenía del área rural. El tiempo de evolución de la enfermedad estuvo entre 1 día y 24 meses, con un promedio de 60.4 ± 12.9 días. Cinco pacientes con diferentes patologías presentaron compromiso tuberculoso del SNC durante su hospitalización. Las FME y las FE tuvieron en su mayoría una evolución entre 1 y 30 días (75%), mientras que las LEI fueron de evolución mayor en un mes (67%).

Tabla 1. *Distribución por edad y sexo en 86 casos de IT-SNC.*

Edad	Hombres	Mujeres	Total
10-19 años	6	11	17
20-29 años	15	8	23
30-39 años	11	2	13
40-49 años	7	4	11
50-59 años	4	6	10
60 y más años	10	2	12
Total	53	33	86

Antecedentes. Siete pacientes tenían antecedente de contagio tuberculoso y seis tenían de TBC previa (meningoencefalitis dos, pulmonar dos, miliar uno y renal un caso). Existía antecedente de tabaquismo en 16 casos, embarazo y puerperio en cinco, drogadicción (basuco y marihuana) en cuatro, alcoholismo en tres y diabetes en un caso.

Clínica. Setenta y nueve casos fueron FME (92%). De éstos 37% fueron de predominio meningoencefalítico, 53% de predominio meningítico basal, 6% de meningitis pura y 4% de encefalitis. Hubo 15 casos de FE (17%) de los cuales 13 estaban asociados a FME. Todos los casos de FE tenían aracnoiditis espinal, 47% radiculitis y 33% mielopatía. Hubo seis casos de LEI (7%), uno de éstos asociados a FME. Cinco casos tenían tuberculomas y un caso absceso cerebrales, entidad poco frecuente, que mereció ser discutida más en extenso en otra publicación (40) (Tabla 2).

Los síntomas más importantes (Tabla 3) fueron, cefalea (70%), fiebre (64%), vómito (52%), cambios de conducta (51%), alteración de conciencia (41%), trastornos motores, (48%), síntomas respiratorios (27%), de dorsalgia (24%)

Tabla 2. *Formas clínicas de la IT-SNC. Estudio de 86 casos.*

Forma clínica	No. de casos (%)
• **Formas meningoencefalíticas**	79 (92)
Meningitis basal	42 (53)
Meningoencefalitis	29 (37)
Meningitis pura	5 (6)
Encefalitis pura	3 (4)
• **Formas espinales**	15 (17)
Aracnoiditis espinal	15 (100)
Radiculitis	7 (47)
Mielopatía	5 (33)
• **Lesión expansiva intracraneana**	6 (7)
Tuberculomas	5 (83)
Absceso tuberculoso	1 (17)

y convulsiones (18%). En las FE se observaron además sintonías alteraciones sensitiva y de esfínteres. En las LEI la mayor sintomatología fue de cefalea, convulsiones focales y alteraciones motora y de conducta.

Los signos clínicos generales fueron: caquexia (38%), fiebre (36%), palidez mucocutánea (31%), signos respiratorios (24%) y taquicardia (24%). Los signos neurológicos en general (Tabla 3) fueron: meníngeos (79%), alteraciones de conciencia (74%), compromiso de pares craneanos (65%), déficit motor (56%), pérdida del control de esfínteres (55%), confusión mental (46%), hiperreflexia (37%), espasticidad (35%), signo de Babinski (29%) y atrofias musculares (29%).

Las FME presentaron signos meníngeos (84%), alteración de conciencia (78%), compromiso de pares craneanos (66%), déficit motor (67%) con predominio de la hemiparesia espástica (54%), confusión mental (49%), espasticidad (35%), hiperreflexia (35%), signo de Babinski (29%), atrofias musculares (29%) y trastornos del lenguaje (24%). En las meningitis basales los pares craneanos más comprometidos fueron: facial (87%) en su mayoría de tipo central (90%), motor ocular común (64%), óptico (36%), motor ocular externo (33%) y el compromiso de los otros pares fue menor del 10%.

Las FE presentaron signos meníngeos (87%), déficit motor (87%), con predominio de la paraparesia (53%), pérdida del control de esfínteres (80%), hipo o arreflexia tendinomuscular (73%), alteración de conciencia (60%), confusión mental (47%), compromiso de pares craneanos (47%), atrofias musculares (40%), hipotonía muscular (40%) y alteración de la sensibilidad (40%).

Las LEI se caracterizaron por: déficit motor (83%), con tres compromisos de pares craneanos (67%), principalmente óptico (papiledema) y facial, y déficit sensitivo (50%). De acuerdo con el estado clínico al ingreso (Tabla 4) los casos de MTB se agruparon así: Estado I: 21%, estado II: 42% y estado 111:37%. En el momento del diagnóstico, descontando los seis pacientes cuyo diagnóstico se hizo postmortem, se reagruparon

Tabla 3. *Síntomas y signos. Estudio de 86 casos de IT-SNC*

Síntomas	%	Signos	%
Cefalea	70	Signos meníngeos	79
Fiebre	64	Alteración de conciencia	74
Vómito	62	Alt. de pares craneanos	65
Cambios de conducta	51	Déficit motor	56
Alteración de conciencia	41	Alteración de esfínteres	55
Déficit motor	38	Confusión mental	46
Síntomas respiratorios	27	Caquexia	38
Dorsalgia	24	Signos piramidales	37
Convulsiones	18	Fiebre	36
Alteración del lenguaje	17	Anemia	31
Alteración de esfínteres	17	Atrofias musculares	29
Pérdida de peso	16	Signos respiratorios	24

Tabla 4. *Estado clínico y resultado de 80 casos de meningitis y aracnoiditis espinal tuberculosa*

Estado clínico	No. de casos al ingreso	No. de casos al diagnóstico*	Resultados** (52 casos tratados)			
			1	2	3	4
I	**17**	7	**7**	**1**	**1**	**1**
II	34	32	6	**8**	5	**9**
III	29	35	**1**	**1**	4	**8**
Total	**80**	**73**	**14**	**10**	**10**	**18**

* Se excluyen 6 pacientes con diagnóstico post-mortem.
** 1. Normal. 2. Secuelas leves. 3. Secuelas graves. 4. Muerte.

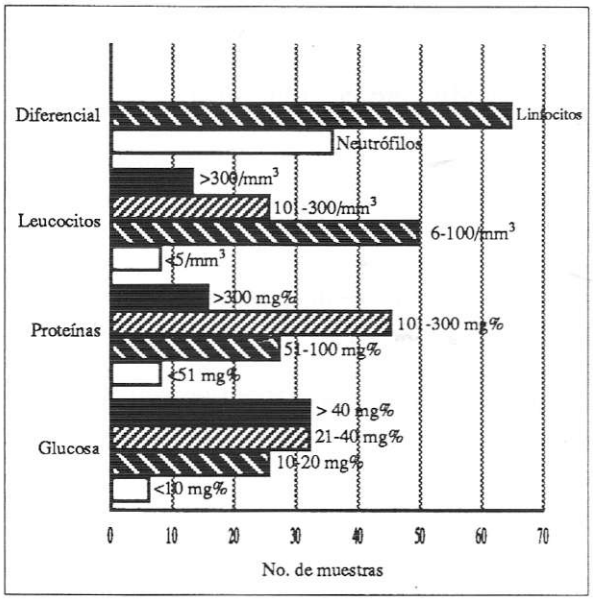

Figura 1. *Hallazgos en 133 muestras de LCR en 75 casos de meningitis tuberculosa.*

así: Estado I: 10%, estado II: 43%, y estado III: 47%.

El diagnóstico inicial de IT-SNC se hizo en 31 casos (36%), de meningitis bacteriana en 16 casos (19%), lesión expansiva intracraneana en 14 casos (16%), accidente cerebrovascular (ACV) en 11 casos (13%); otros diagnósticos (paludismo, TBC miliar sin compromiso del SNC, enfermedad psiquiátrica, trauma y encefalopatía metabólica) en 14 casos (16%). El diagnóstico de IT-SNC se hizo en promedio a los 5.9 días de estancia hospitalaria, pero en 45% se hizo en las primeras 24 horas. En ocho casos el diagnóstico fue postmortem (seis de MTB y dos de tuberculomas).

Exámenes paraclínicos: El cuadro hemático demostró anemia (67%), leucocitosis (43%), neutrofilia (43%), velocidad de sedimentación globular (VSG) mayor de 20 mm a la hora (72%). La prueba de tuberculina se practicó en 27 pacientes (31%), siendo la respuesta de induración menor de 5 mm en 93% y de 5 a 10 mm en dos casos (7%). Ninguna respuesta fue positiva.

Se realizó estudio del LCR (Figura 1) en 75 de los 81 pacientes con FME y FE y se analizaron la primera y segunda muestras para un total de 131 muestras, siendo sugestiva de MTB la primera muestra en 48% y en la segunda muestra en 66%. No se hizo sistemáticamente medición de la presión del LCR. El aspecto del LCR fue claro en 26%, xantocrómico en 22%, ligeramente turbio en 24%, turbio en 17% y hemorrágico en 1%. La glucosa fue inferior a 40 mg% en 67% de las muestras; en 7% la glucorraquia fue menor de 10 *mg%.* En 14 oportunidades se realizó glicemia simultánea, evidenciándose en todas una relación glucorraquia/glicemia menor de 0.47, incluidas cuatro muestras con glucorraquia mayor de 48 mg%. Las proteínas fueron normales en 9%; estaba elevada entre 51 y 300 mg% en 74%, mayor de 300 mg% en 17%. En 11 muestras (9%) el recuento leucocitario fue normal (de 0 a 5 linfocitos/mm$_3$). En 50% el recuento celular estuvo entre 6 y 100/mm^3. Fue mayor de 100/mm^3 en 41%. Hubo predominio de linfocitos en 64%. En tres casos el LCR inicial fue normal (4%). El LCR de los casos con formas LEI demostró aspecto claro (83%), glucosa mayor de 40 mg% (83%), proteínas elevadas hasta 100 mg% (50%) y en el resto normales, leucocitos elevados (50%) sin exceder de 100 células, todos con predominio linfocítico. Una paciente con abscesos cerebrales tuberculosos y LCR inicial normal, desarrolló MTB despues de la resección-biopsia de un absceso, con nuevo LCR compatible con la enfermedad.

Se comprobó el BK en 28 pacientes (37%). En siete casos por examen directo (9%) y en 24 (32%) por cultivo. Se demostró el BK en otras secreciones: esputo en cinco casos, orina en dos y jugo gástrico en uno. Se inocularon cobayos en cuatro oportunidades, siendo el resultado negativo en todos. El electroencefalograma (EEG) se hizo en 26 pacientes (30%), demostrando un trazado lento y difuso en 17 (65%), lento focal en seis (23%) y normal en tres casos (12%).

La radiografía de tórax se practicó a 70 pacientes (81 %), siendo normal en 31 % de los casos, con predominio del infiltrado miliar en 37%, apical en 14%, infiltrado neumónico en 10% y otros (cavernas, derrame pleural y fibrosis pulmonar) en 16% de los casos anormales.

La radiografía de columna vertebral se practicó a cinco pacientes, siendo normal en uno, lesión de columna lumbar en dos (L2-L3 y L4-L5) (Figuras 2a y 2b) y lesión de columna torácica en dos casos (T4-T5 y T5-T9) (Figuras 2c y 2d), predominando la destrucción del cuerpo vertebral en cuatro casos, disminución del espacio intervertebral en tres y deformidad de columna (xifosis), fusión vertebral y absceso paravertebral en uno. Dos de estos casos se asociaron con lesión medular debido a la aracnoiditis espinal.

Una paciente con osteomielitis vertebral TBC tenía lesiones osteolíticas a nivel de los dedos de las manos comprometiendo la epífisis y el espacio articular. En dos casos con osteomielitis vertebral TBC se hizo gammagrafía ósea, demostrando lesiones hipercaptantes en ambos (columna vertebral y falanges de las manos en un caso, y columna vertebral únicamente en el otro).

La mielografía se hizo en tres casos, siendo normal en uno (estudio practicado un mes después de iniciado el tratamiento). En otro se vió bloqueo completo a nivel de T6 y el tercero presentaba bloqueo parcial (T11 a L1) con múltiples defectos de llenamiento, indicando aracnoiditis espinal tuberculosa. En estos casos no había lesión ósea concominante. Se hizo neumoencefalografía en dos casos y en ambos se demostró hidrocefalia (una obstructiva y otra comunicante).

La angiografía carotídea se realizó en 12 casos demostrando signos de hidrocefalia en cinco, lesión expansiva en tres, disminución de la luz vascular en dos, edema cerebral en uno; un estudio fue considerado normal.

Se practicó TAC cerebral en 20 casos. Dieciocho correspondieron a MTB, cuatro de ellos se realizaron varios días después de haber iniciado el tratamiento específico. En diez casos de MTB (55%) se observó hidrocefalia comunicante con dilatación simétrica de los ventrículos y edema periventricular a nivel de cuernos frontales principalmente en cuatro de ellos (Figuras 3a y 3b). La hidrocefalia se correlacionó con el tiempo de evolución siendo mayor de un mes en 75% de los

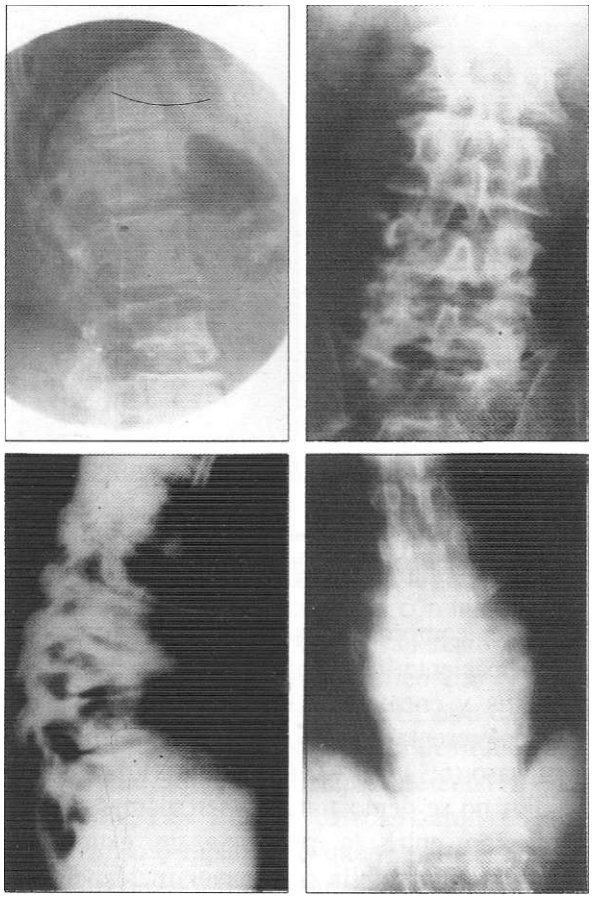

Figura 2. *Lesión cerebral tuberculosa, (a) Imágenes osteolíticas de tos cuerpos vertebrales L2 y L3 con disminución del espacio intervertebral, (b) Lesión vertebral L4yL5 con disminución de la altura de los cuerpos vertebrales y destrucción de los pedículos, (cyd) Lesión de columna vertebral torácica con fusión y acuñamiento anterior de los cuerpos vertebrales, cifosis y formación de absceso paravertebral (huso póttico).*

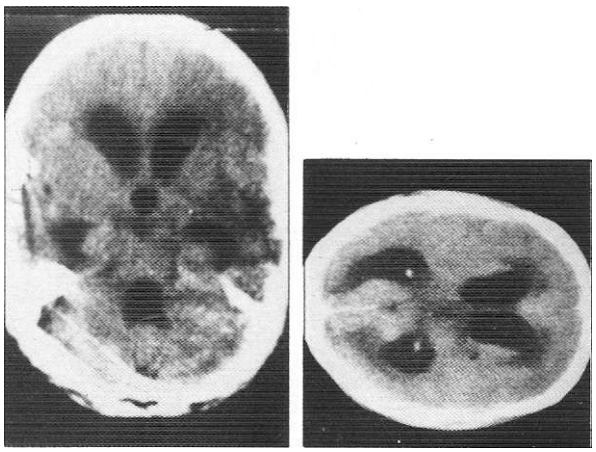

Figura 3. *Hidrocefalia comunicante, (a) TAC cerebral que muestra dilatación simétrica del sistema ventricular y obliteración de las cisternas basales. (b) TAC con hidrocefalia comunicante y severo edema periventricular. Nótese también pequeño infarto lenticulocapsular derecho.*

Figura 4. *Infartos cerebrales, (a) La fotografía muestra TAC cerebral simple con infartos isquémicos a nivel de ambos núcleos caudados, (b) Corte axial de cerebro del mismo caso demostrando las mismas lesiones.*

casos y soló un paciente con evolución mayor de un mes no presentaba hidrocefalia en la TAC. Los infartos fueron visibles en la TAC en diez casos de MTB (55%), observados como lesiones hipodensas de los núcleos basales (Figura 4a) o alrededor de la cisura de Silvio (Figura 5a). Los infartos fueron bilaterales en cuatro casos, izquierdos en cuatro y derechos en dos. En dos casos se observaron infartos isquémicos extensos acompañados de áreas hemorrágicas (Figuras 6a y 6b). La arteria cerebral media comprometió en seis casos, la arteria coroidea anterior en uno y ambas arterias cerebrales anteriores en otro caso.

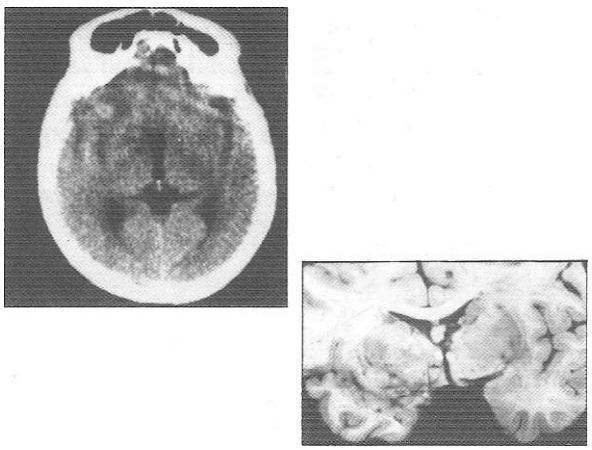

Figura 5. *Infarto cerebral y encefalitis, (a) TAC cerebral sin contraste que muestra áreas hipo e hiperdensas en territorio silviano izquierdo con efecto de masa, (b) Corte coronal de cerebro del mismo caso en donde se comprueba necrosis del lóbulo temporal izquierdo y exudados en la cisterna silviana del mismo lado.*

Un estudio demostró infarto completo del territorio de la carótida derecha, acompañado de infarto en el territorio de la cerebral anterior izquierda (Figuras 6a y 6b) y en otro caso se vio un infarto que comprometía el territorio de las ramas perforantes de las arterias cerebrales anterior, media y posterior izquierdas, cerebral posterior derecha y basilar a nivel de puente y mesencéfalo. En ocho casos (44%) se evidenciáron exudados en las cisternas basales (Figuras 7a, 7b, 7c y 7d), estando la cisura de Silvio comprometida en todos; las cisternas supraselar e interpeduncular en seis y las cisternas ambiens y colicular en cuatro. Dos pacientes presentaban exudados en la convejidad. Tres estudios (17%) presentaban imágenes hipodensas con áreas de mayor captación del medio de

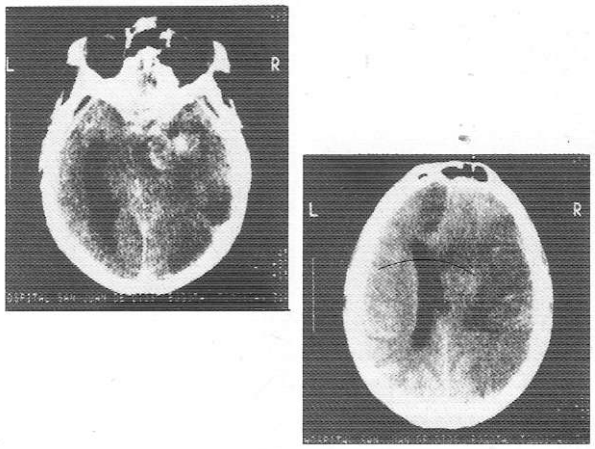

Figura 6. *Infartos cerebrales extensos, (a y b) TAC cerebral que demuestra infarto isquémico extenso de la arteria carótida derecha y de la arteria cerebral anterior izquierda, con áreas hemorrágicas profundas, desviación de la línea media, hernia uncal y obliteración del ventrículo lateral derecho.*

contraste, comprobándose histopatológicamente en un paciente que correspodían a áreas de vasculitis y encefalitis (Figuras 5a y 5b). Dos estudios presentaban sólo edema cerebral difuso y en un caso (6%) la TAC fue normal. En estos 18 estudios no se demostraron tuberculomas. Hubo correlación entre la presencia de exudados, infartos e hidrocefalia con mayor incidencia de mortalidad y secuelas. Estas últimas fueron menores cuando sólo se vió hidrocefalia. No hubo secuelas cuando la TAC fue normal o sólo mostró edema cerebral.

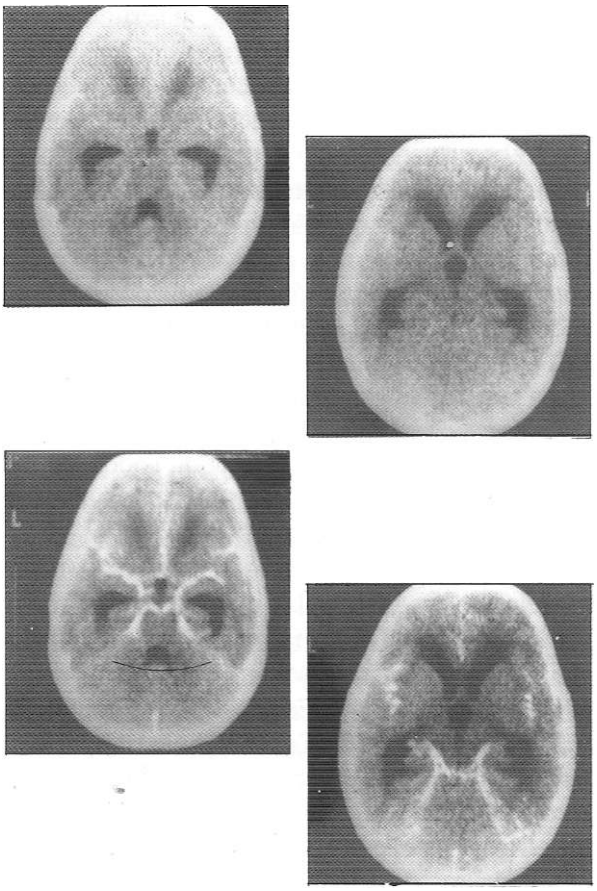

Figura 7. *Exudados de las cisternas basales. (a y b). TAC cerebral simple en donde se observa obliteración de las cisternas basales. (c y d). TAC con medio de contraste del mismo caso, se nota el realce meníngeo a nivel de las cisuras de Silvio, cisterna supraselar, colicular, ambiens e interpeduncular. Se observa además hidrocefalia comunicante.*

En otros dos estudios de TAC se evidenciaron formas LEI, uno correspondió a tuberculoma del hemisferio cerebeloso izquierdo con hidrocefalia obstructiva secundaria, que desapareció un mes más tarde al control escanográfico con el tratamiento médico antituberculoso. El otro caso correspondió a dos abscesos cerebrales tuberculosos: parietal izquierdo y occipital derecho (figuras 8a y 8b). Las LEI se caracterizaron por ser lesiones iso o hipodensas que tomaron el medio de contraste en forma homogénea o anular.

Estudios anatomopatológicos: Los estudios mediante biopsia demostraron lesión tuberculosa así: En hígado cuatro, cerebro dos, ganglio linfático dos, hueso (cuerpo vertebral de L2) uno y aracnoides un caso. Se realizó en 28 (56%) de los 50 pacientes que fallecieron. Veinteséis correspondieron a FME, en seis asociada con FE y tres fueron formas LEI. En 75%, el peso del encéfalo fue mayor de 1200 gr. Se demostró exudado basal en 23 casos (79%) y exudado de la convejidad en tres.

En seis casos se hizo estudio de la médula espinal comprobándose lesión meníngea espinal en cinco, radicular en tres y mielopatía en dos. Se vio infarto isquémico medular en un especimen. Había lesión ósea concomitante en dos (TI a T4 en uno y T5 a T9 en el otro). Los plejos coroideos y el epéndimo estaban comprometidos en seis casos. En cinco pacientes hubo infarto isquémico cerebral, siendo de arteria cerebral media izquierda en dos (Figura 5b), arteria cerebral media derecha en dos, ambas cerebrales anteriores (Figura 4b) en uno y arteria cerebral anterior derecha en otro. Se demostraron tuberculomas en siete casos (24%), cuatro de éstos, menores de un cm de diámetro, asociados a MTB; múltiples tuberculomas subaracnoideos basales en dos casos, núcleo caudado en uno y espacio perforado anterior derecho en uno; en tres las lesiones eran mayores de un cm y se incluyeron dentro de las LEI: frontal derecho en uno, temporal derecho en uno y otro con seis tuberculomas (unión pontomesencefálica

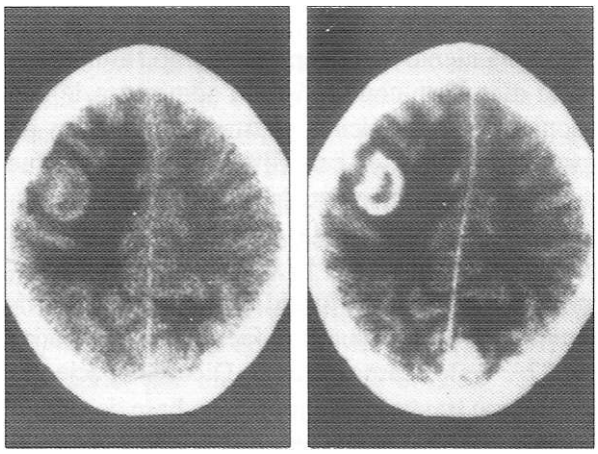

Figura 8. *Absceso cerebral tuberculoso, (a). TAC simple de cerebro mostrando lesiones isodensas, una en región parietal izquierda y otra occipital derecha, con edema perilesional y desplazamiento de la línea media, (b). Con la inyección del medio de contraste, la lesión parietal izquierda hace una captación anular y la occipital derecha capta el medio de contraste en forma homogénea (Acta Neurol Col, con permiso del editor). (40)*

dos, médula oblonga uno, hemisferio cerebeloso uno, frontal derecho uno y cabeza del núcleo caudado uno).

El estudio microscópico demostró en todos los casos infiltrado linfoplasmocitario asociado a granulomas en 38% de los casos, con o sin necrosis de caseificación. También fue constante la presencia de infiltrado inflamatorio de tipo monocitario perivascular, con flebitis y panarteritis. La tinción para BK fue positiva en 58% de los 19 casos en que se hizo.

Tuberculosis extraneural. Treinta y cuatro pacientes (40%) tenían formas miliares, 20 (23%) formas broncopulmonares, ocho (9%) TBC ganglionar, cuatro (5%) osteomielitis vertebral tuberculosa y cuatro (5%) TBC renal. Fue menor el compromiso genital, peritoneal, pleural y esplénico. En 27% no se comprobó la presencia de TBC extraneural. De los 28 casos autopsiados, 25 tenían TBC extraneural (89%); 19 tenían TBC miliar (68%), todos con compromiso pulmonar, demostrándose lesiones reactivas en seis. Los demás órganos comprometidos en estas formas miliares fueron: bazo (74%), hígado(68%), ganglios linfáticos (68%), riñón (47%), genitales internos (42%), intestino delgado (42%), peritoneo (21 %) y en porcentaje menor médula ósea, pleura, diafragma y pericardio. En tres casos (11%) no se comprobó la presencia de TBC extraneural.

Tratamiento: En 54 pacientes (63%) se realizó tratamiento médico por un tiempo mínimo de siete días. Este consistió en la administración de isoniacida, rifampicina y estreptomicina en 48 pacientes (89%), en seis (11%) el tratamiento fue tetraconjugado (isoniacida, rifampicina, estreptomicina y pirazinamida). En 16 casos (30%) se asoció etambutol para la segunda fase del tratamiento o en caso de toxicidad a isoniacida y/o rifampicina. Los esteroides fueron administrados en 72% de los casos tratados. Dieciséis pacientes recibieron tratamiento intratecal a base de estreptomicina y corticoides, entre 1 y 5 dosis en 88% de los casos. Las complicaciones fueron: hepatitis tóxica, cinco (9%), hepatitis más colestasis, tres (6%), ototoxicidad, dos (4%) y en un caso (2%) se presentó hepatitis, colestasis, insuficiencia renal crónica, neuropatía periférica y eritrodermia exfoliativa.

El tratamiento quirúrgico consistió en: derivación del LCR en 5 (6%), resección de tuberculoma o absceso en tres (3%), craneotomía exploratoria en dos (2%), gastrostomía en dos (2%), cistostomía en uno (1%) y en un paciente se resecó un meningioma parietal derecho. Como complicación se presentó meningitis por estafilococo dorado en un paciente con derivación del LCR.

La mortalidad global fue de 50 pacientes (58%) que corresponden a 1.2% de la mortalidad global del CHSJD del período estudiado. Todos los 32 pacientes no tratados (37%) fallecieron. De los pacientes con MTB tratados 18 fallecieron (35%), 10 (19%) quedaron con secuelas graves, 10 con secuelas leves (19%) y 14 tuvieron recuperación completa (27%). De acuerdo con el estado clínico de ingreso la mortalidad en los pacientes con MTB tratados fue así: Estado I: 10%, estado II: 32% y estado III: 57% (Tabla 4). Sólo tres pacientes con formas LEI recibieron tratamiento tuberculostático (50%), de los cuales uno falleció y los otros se recuperaron parcialmente.

Las causas principales de muerte fueron: IT-SNC (68%), TBC extraneural (10%), bronconeumonía (8%), sepsis (4%), broncoaspiración (4%), hemorragia digestiva (4%) y obstrucción de traqueostomía (2%).

Se consideraron secuelas leves el compromiso incompleto de pares craneanos, el déficit motor mínimo y las alteraciones cognoscitivas que no interferían con las actividades básicas; las secuelas graves fueron la alteración del estado de conciencia y de las funciones cognoscitivas en grado tal que no permitían la independencia del paciente, déficit motor y sensitivo severo y pérdida del control de los esfínteres. Las secuelas en orden de frecuencia fueron: déficit motor (68%), compromiso de pares craneanos (32%), defectos de memoria (27%), conducta anormal (23%), alteración de la sensibilidad (18%) y pérdida del control de esfínteres (14%). Otras secuelas menos frecuentes fueron: alteración del estado de conciencia, trastornos del lenguaje, convulsiones, hi-

drocefalia, ataxia, insuficiencia renal por TBC e insuficiencia hepática por drogas.

Se hizo seguimiento entre 2 y 63 meses a 13 pacientes de los 36 que sobrevivieron (36%). Se observaron recaídas al suspender el tratamiento antes del sexto mes en tres pacientes. A todos se les reinició el tratamiento a pesar de lo cual dos fallecieron y uno quedó con secuelas severas.

DISCUSION

Epidemiología: La IT-SNC sigue siendo una enfermedad de alta incidencia en nuestra institución, reflejando las condiciones socioeconómicas de los pacientes que en ella reciben atención.Además del sector sur-oriental de Bogotá, también se atienden pacientes provenientes de los departamentos vecinos y de los Territorios Nacionales. La distribución de los pacientes según el sitio de procedencia no ha cambiado con relación a lo publicado previamente: la mayoría vive en Bogotá y una tercera parte proviene del área rural (1). Se observó un predominio de los hombres sobre las mujeres en una proporción de 1.6:1, con mayor compromiso de las edades productivas. Es conocido que la IT-SNC se puede presentar en cualquier época de la vida (41), pero en los países subdesarrollados es más frecuente en los niños y en los adultos jóvenes (7, 8, 30), mientras que en los países desarrollados la enfermedad tiende a presentarse en edades extremas de la vida, aunque recientemente se observa una mayor proporción de casos nuevos en personas de edad avanzada (12). En los Estados Unidos y en el Reino Unido han visto en los últimos años una alta prevalencia de IT-SNC entre los inmigrantes de países en vías de desarrollo (42-44)..

Antecedentes: En este estudio el antecedente de contagio tuberculoso y el de enfermedad tuberculosa previa fueron muy bajos (7%), en comparación con otras series que los encuentran hasta hasta en 56% (28). Los factores de riesgo más importantes fueron el embarazo y el puerperio, la drogadicción, el alcoholismo y la diabetes. Según D'Cruz y Dandekar (25) la aparición de MTB en el primer mes del puerperio puede ser debida a una disminución de la resistencia a la infección causada por los efectos acumulativos de la pérdida de sangre durante el parto, la depleción metabólica causada por la lactancia y el reinicio temprano de las actividades. La TBC genital se asocia a infertilidad, abortos o a partos prematuros (45) como se observó en dos de nuestras pacientes. En los últimos años en los Estados Unidos han observado una mayor prevalencia de TBC en pacientes drogadictos (20, 21). En nuestro país, el uso frecuente de drogas como la marihuana y el basuco potencialmente crea una población de alto riesgo para adquirir la enfermedad. Aunque no observamos casos asociados a neoplasias malignas tipo leucemias y linfomas, ni en pacientes que reciben drogas inmunosupresoras o con el SIDA, es aconsejable ejercer una vigilancia estrecha en esta población ante la posibilidad de TBC.

Clínica. En la mayoría de los casos existe una mezcla de las diferentes formas clínicas de presentación de la IT-SNC. Dentro de este polimorfismo clínico, las FME fueron las más frecuentes, predominando los tipos meningoencefalítico y meníngeo basal. La IT-SNC se caracteriza por ser una enfermedad subaguda, de menor tiempo de evolución en las formas meningoencefalíticas, en las cuales el inicio puede ser súbito cuando están asociadas a infartos cerebrales extensos con severo efecto compresivo, como lo observamos en cuatro de nuestros casos o en la encefalopatía tuberculosa fulminante sin meningitis, forma clínica vista en uno de nuestros pacientes (7, 8). Es mayor el tiempo de evolución en las forma meníngeas basales y en las FE de curso descendente (7,41,46). Las LEI y las FE de curso ascendente tienen tendencia a la cronicidad (31, 34).

De acuerdo con las descripciones clásicas (7, 8, 28, 41), la clínica de las FME se caracterizó en esta serie, por una historia de cefalea , fiebre, vómito, cambios de conducta y alteraciones de conciencia. Al examen de ingreso lo más importante fue la presencia de signos meníngeos, alteración de la conciencia, compromiso de pares craneanos, déficit motor y deterioro mental. Se observaron formas meníngeas y encefalíticas pu-

ras, sin compromiso basal, siendo difíciles de diferenciar clínicamente de las meningitis y/o encefalitis de etiología viral o bacteriana.

En las meningitis basales la alteración de pares craneanos no siempre fue evidente clínicamente; El mayor compromiso fue del facial, similar a lo informado por Thapar y cols (47), debido a la lesión a nivel del cerebro, del tallo cerebral o del nervio mismo. El compromiso del III par fue más evidente por efecto compresivo del nervio, manifestado por las alteraciones pupilares (respuesta lenta a la luz y midriasis no reactiva). Las anormalidades pupilares como la dilatación fija o la poca reactividad a la luz se pueden ver hasta en 44% de los pacientes con MTB (30). Las alteraciones del nervio óptico, a la luz de los hallazgos de fundoscopia, fueron inicialmente el papiledema, y en forma tardía la atrofia óptica. Las afecciones más frecuentes del nervio óptico son la papilitis, el papiledema y la atrofia óptica (47). Esta última parece ser secundaria a la fibrosis local de las leptomeninges que produce constricción de los nervios ópticos y/o del quiasma o debida al compromiso directo de los vasos que los irrigan (48, 49). No se vieron tubérculos coroideos, su presencia establece en forma muy confiable y temprana el diagnóstico de TBC miliar, con compromiso del SNC (50,51).

El déficit del VI par no fue tan frecuente (33%), aunque no tiene valor localizador, algunos (46) le dan un gran valor para diagnosticar la MTB en presencia de signos meníngeos y alteración de la conciencia. El IV, V, VIII y los pares bajos no se encontraron comprometidos en la mayoría de los pacientes.Es posible que se descubra un mayor compromiso con un examen clínico más minucioso. El déficit motor puede estar dado por lesiones isquémicas o hemorrágicas, secundarias a vasculitis, a nivel cerebral (hemiparesia y facial central), a nivel de tallo cerebral (hemi o cuadriparesia) y a nivel espinal (cuadri o paraparesia) (7, 8, 26, 31). Se sabe que el compromiso cerebeloso es frecuente en la MTB (7), especialmente el síndrome hemisférico cerebeloso; sin embargo no se observó clínicamente en nuestros casos, reflejando las dificultades para evaluar la coordinación en un paciente con alteraciones de conciencia.

Las FE representan un porcentaje mucho mayor (17%) que el 2% informado por algunos autores (7); exceptuando las formas compresivas extrínsecas de la médula espinal y de las raíces en el mal de Pott (32), se ha considerado poco frecuente el compromiso tuberculoso de la médula y las meninges espinales (31, 34, 41). Las FE se caracterizaron por la presencia de para o cuadriparesia flácida o espástica, alteraciones sensitivas, en ocasiones con un claro nivel y pérdida del control de los esfínteres. Hubo tres tipos de FE: ascendente, descendente, y localizada. Las FE ascendentes, fueron de curso crónico, con nivel medular progresivamente más alto, llegando a comprometer las meninges basales con lesión de los pares craneanos. Se tuvieron cinco casos de la anterior forma, dos de los cuales tenían lesión vertebral tuberculosa asociada. Los ocho casos de FE descendentes tuvieron un curso clínico inicial de meningitis basal o meningoencéfalitis, seguido de compromiso medular cervical que posteriormente alcanzó segmentos medulares caudales. Las FE localizadas (dos casos) se presentaron como un síndrome de compresión medular severo, el cual no mejoró con el tratamiento.

Hubo 15 FME con clínica sugestiva de compromiso espinal asociado (atrofias musculares, hipo o arreflexia tendinomuscular y cuadriparesia espástica), en los cuales no se pudo documentarla lesión espinal. Si consideramos estos casos como FE el porcentaje de éstas en la IT-SNC sería de 35%.

De los seis casos de LEI, cinco fueron tuberculomas y uno correspondió a dos abscesos cerebrales tuberculosos. Los tuberculomas se presentan en personas jóvenes y su clínica depende de la localización, número y tamaño; frecuentemente se manifiestan como un síndrome de hipertensión endocraneana asociada a signos neurológicos focales (37,52,56). El caso de los abscesos tuberculosos cerebrales, en una adolescente, fue de presentación aguda, con signos neurológicos focales (40). Después de practicarle excisión-biopsia de una lesión parietal izquierda, desarrolló una

meningitis tuberculosa. El absceso tuberculoso es la presentación más rara de la tuberculosis del SNC y es considerado por algunos como una variante de los tuberculomas (39, 40, 57, 60). Su hallazgo indicativo de una pobre respuesta inmune sugiere que la TBC puede estar comportándose como infección oportunista, eventualmente asociada al SIDA (22, 61). En esta serie predominaron los grados II y III al ingreso; la demora en el diagnóstico en algunos de los pacientes hizo que su situación empeorara y se situaran en grados más severos. En sólo 36% de los casos se hizo el diagnóstico de IT-SNC al ingreso. Esto demuestra la dificultad de diagnosticar esta enfermedad en forma temprana como lo han observado frecuentemente otros autores (16, 28). La principal confusión es con meningitis de etiología bacteriana (16, 28). Los casos con presentación súbita, que fueron 13%, se confundieron con accidentes cerebrovasculares. En tres formas miliares, durante la autopsia se encontró compromiso del SNC sin que estos pacientes hubieran tenido durante su evolución signos neurológicos, hecho anotado previamente en otras publicaciones (13, 15, 62, 63).

Exámenes paraclínicos. De los hallazgos del cuadro hemático los más relevantes fueron la anemia y el aumento de la VSG. Estos hallazgos han sido anteriormente informados (2, 17, 18,41), sin embargo carecen de especificidad. Fue menos constante la presencia de leucocitosis y de neutrofilia.

Infortunadamente la prueba de tuberculina no fue de ayuda en el diagnóstico de TBC, como sí lo ha sido aparentemente en otras latitudes, en donde constituye un criterio diagnóstico, especialmente en jóvenes (16, 28, 42). El hecho de que ningún paciente tuviera una prueba francamente positiva (10 mm de induración), puede ser atribuido a diferentes causas, entre ellas mala técnica de aplicación, deficiente calidad del inóculo, desnutrición, anergia por la enfermedad y otras entidades asociadas, edad avanzada y drogas como los corticosteroides o la isoniazida (5, 64, 65). La pobre respuesta a la tuberculina en pacientes con TBC se ha asociado también con niveles séricos bajos de albúmina y hemoglobina (66).

El estudio de LCR es uno de los pilares en el diagnóstico de la MTB. Clásicamente se ha descrito en esta entidad la presencia de un LCR de aspecto xantocrómico, con aumento de las proteínas, disminución moderada de la glucosa y aumento de las células a expensas de los linfocitos (6, 17, 18, 41, 46, 67). Sin embargo es bien sabido que en las fases iniciales de la enfermedad el LCR puede ser normal (41, 67) o por el contrario puede ser sugestivo de meningitis bacteriana con aumento de los polimorfonucleares y una gran disminución de la glucosa o de meningitis viral con sólo un discreto aumento de proteínas y de linfocitos (1, 17, 18, 67). Por lo tanto es recomendable practicar estudios seriados cuando se encuentren líquidos atípicos con una alta sospecha clínica de MTB (28, 51). Analizando los hallazgos en el LCR de nuestros pacientes es notorio que sólo la mitad de las muestras iniciales apoyaban seriamente el diagnóstico de MTB, cifra que aumentó a las dos terceras partes en una segunda muestra. Lo más consistente de los hallazgos fue LCR de aspecto ligeramente turbio, claro o xantocrómico, glucosa inferior a 40mg%, proteínas entre 51 y 300 mg% y células entre 6 y 300/mm3 con un predominio de los linfocitos. Cuando se realizó glicemia simultánea se vio que en todas las muestras el índice glucorraquia/glicemia fue menor de 0.5. Por ello se hace necesario practicar sistemáticamente las dos determinaciones ante la gran sensibilidad demostrado por este índice, recordando que los valores absolutos de glucorraquia pueden estar por encima de los 40% (51, 67). La presencia del LCR típico es un elemento muy a favor del diagnóstico de MTB pero la ausencia de éste no excluye el diagnóstico (28, 41). Cuando existe un bloqueo espinal del LCR se observa el síndrome de Froin consistente en marcado aumento de las proteínas, usualmente mayor de 1 g% (7, 33). Este síndrome lo observamos en dos pacientes con FE. En las LEI el LCR tiene aspecto claro, con glucosa normal, proteínas y leucocitos moderadamente elevados con predominio linfocitario, cuando no están asociadas a MTB (39, 52, 53).

Las publicaciones de los Estados Unidos e Inglaterra refieren una positividad para BK tanto al estudio directo como por cultivo cercana a 90% (16, 28, 43). Por el contrario los trabajos hechos en países en vías de desarrollo muestran para el estudio directo una positividad menor de 50% y para el cultivo entre 10 y 20% (17,18). En nuestra institución se vio el BK al examen directo del LCR en 9% y el cultivo fue positivo en 32%; sin embargo durante el año 1985 estas cifras fueron de 17 y 37% respectivamente (11). La probabilidad de recuperar el BK en el LCR aumenta con la obtención de mayor volumen, con el procesamiento rápido de la muestra, la centrifugación previa a 3500 revoluciones por minuto durante una hora y la experiencia del observador (18,46). Infortunadamente el cultivo no ayuda para el diagnóstico rápido de la enfermedad debido a que el crecimiento del BK es lento, requiriendo entre tres y seis semanas (18). Inicialmente se intentó diferenciar las MTB de las meningitis virales por medio del test de participación de los bromuros que estudia la integridad de la barrera hematoencefálica, alterada en las MTB e indemne en las virales (41, 67,68), pero esta prueba ha entrado en desuso por su baja especificidad y su alto costo (18). Actualmente se intenta detectar la presencia de antígenos del BK mediante el uso de pruebas inmunológicas por el método de ELISA ("enzime-linked inmunosorbent assay") (69, 71) y por el de aglutinación del látex (72), métodos más rápidos, sensibles y específicos. French y cols (73) presentan la detección del ácido tuberculoesteárico en el LCR por medio de técnicas de cromatografía de gas y espectrometría como método valioso en el diagnóstico de MTB, incluso en pacientes en quienes se ha instaurado la terapia tuberculostática.

El EEG fue anormal en la mayoría de los pacientes en quienes se hizo (88%). Sin embargo los hallazgos son inespecíficos en la MTB, consistiendo en lentificación generalizada del trazado. Este estudio es de utilidad cuando se practica en forma seriada para detectar complicaciones y como guía pronóstica (51, 74). En dos formas LEI, el trazado fue focal lento, correlacionándose con la localización de la lesión y sugiriendo un daño estructural; pero desde luego sin poder establecer diagnóstico diferencial con otras lesiones expansivas intracraneanas. En los tuberculomas el EEG tiene una sensibilidad de 83% según Mayers y Cols (54).

Estudios radiológicos: Los hallazgos radiológicos del tórax fueron compatibles con tuberculosis en 69% de los casos, mayor que el descrito en otras series para adultos con valores entre 44 y 48% (16, 28). Las lesiones primarias observadas en la radiografía de tórax son infiltrados bronconeumónicos multifocales en los lóbulos inferiores y/o adenopatía hiliar; también se puede observar compromiso pleural o miliar; estas formas son más frecuentes en niños. Las lesiones postprimarias o de reactivación se manifiestan como infiltrados apicales posteriores, cavernas o infiltrado miliar y signos radiológicos cicatrizales (14, 51). No sobra recalcar la importancia de este estudio en el diagnóstico de la enfermedad, especialmente en presencia de TBC miliar, la cual compromete al SNC entre 29 y 54% de los casos (2,15,63,75).

Sólo en cuatro pacientes se observó compromiso vertebral tuberculoso. Los hallazgos radiológicos consisten en desmineralización del cuerpo vertebral, estrechamiento del espacio discovertebral, y en estados avanzados destrucción de los cuerpos, deformidad de la columna por colapso vertebral y formación de abscesos paravertebrales (32, 76). En los niños el compromiso es más común a nivel de la columna torácica alta, mientras que en los adultos es más frecuente a nivel torácico inferior y lumbar (76). En dos pacientes sin lesión ósea vertebral, la mielografía mostró los hallazgos típicos de aracnoiditis espinal, consistentes en bloqueo completo en uno y múltiples defectos de llenamiento con bloqueo parcial en el otro (33, 34). Recientemente se ha llamado la atención sobre la dificultad diagnóstica ante un bloqueo mielográfico completo sin evidencia radiológica de lesión vertebral y es considerada como una forma muy rara de presentación de la enfermedad (35).

La neumoencefalografía que se usaba en el seguimiento de pacientes con MTB para detectar

hidrocefalia, en la actualidad prácticamente no se utiliza.Se han descrito los siguientes hallazgos en la angiografía cerebral asociados a la MTB: signos de dilatación ventricular y estrechamiento de los vasos en la base del cerebro debido a la panarteritis y/o al vasoespasmo que se han correlacionado con la presencia de exudados en la TAC (77, 79). Estos hallazgos fueron observados en nuestros pacientes. En las LEI la angiografía demuestra áreas avasculares y desviación de la vasculature en 85 a 88% de los casos; estos hallazgos nos permiten diferenciarlos de los abscesos bacterianos o micóticos (53, 54).

La TAC aunque es ayuda diagnóstica, tiene mayor utilidad como guía pronóstica y para detectar complicaciones (79, 82). En las MTB se observan cuatro características (79, 82): 1. Hidrocefalia comunicante y obstructiva, más severa y más frecuente en niños que en adultos, cuya actividad se pone de manifiesto por la presencia de lesiones hipodensas periventriculares que corresponden a edema transependimario y es mayor en los casos de evolución más prolongada. 2. Exudados en las cisternas basales, que han sido encontrados hasta en 82% de los casos según Bhargava y cols (79), especialmente en las cisternas supraselar, ambiens y cisura de Silvio. Rovira y cols (82) opinan que estos exudados son más densos y frecuentes en niños. 3. Infartos. Son principalmente lesiones hipodensas de tamaño variable secundarias a la panarteritis, con mayor compromiso de la arteria cerebral media (82%) y especialmente en la región de los núcleos basales izquierdos. El 44% de infartos observados en esta serie es mayor que lo informado por otros autores (79,. la panarteritis es más frecuente en los vasos perforantes que irrigan los núcleos basales, asociada a los exudados basales. 4. Tuberculomas asociados a la MTB. Esta asociación se ve en 10% de los casos. Rovira y cols (82) han descrito en la TAC de pacientes con primoinfección la presencia de granulomas diseminados en el parénquima cerebral y el espacio subaracnoideo, con una apariencia escanográfica de nódulos isodensos que captan el medio de contraste. La encefalitis tuberculosa tiene una apariencia escanográfica de zonas hipodensas al estudio simple, las cuales captan el medio de contraste en forma irregular y se acompañan de efecto de masa local y exudados en las cisternas silvianas. Estos hallazgos los observamos en una proporción del7%, porcentaje mucho mayor de lo informado por Bhargava y colaboradores (79).

Los pacientes con infartos extensos y exudados en las cisternas basales, a pesar del tratamiento, tienen peor pronóstico; mientras que los pacientes con TAC normal y/o exudados basales que desaparecen con el tratamiento tienen mejor pronóstico (6, 79).

Los tuberculomas se ven como lesiones redondeadas de tamaño variable, las cuales pueden captar el medio de contraste en forma anular, aunque las lesiones pequeñas pueden hacerlo en forma homogénea; se acompañan de hipodensidad perilesional que corresponde a edema y además ejercen efecto de masa sobre las estructuras vecinas. A pesar de ser una técnica muy sensible para detectar los tuberculomas, especialmente si son pequeños y múltiples, no pueden diferenciarlos de los abscesos u otros procesos granulomatoses (83, 84). Con el tratamiento se demuestra disminución de su tamaño y número en un lapso aproximado de tres meses, como sucedió en un tuberculoma cerebeloso de uno de nuestros casos.

Estudios anatomopatológicos: Los hallazgos de las necropsias están de acuerdo con lo descrito en esta enfermedad. Lo más constante es la presencia de exudado basal involucrando el polígono de Willis y el árbol arterial que de él se deriva, especialmente las arterias cerebrales medias y sus ramas, con escaso compromiso de la convejidad (26, 30, 85). Fue menos constante evidfenciar infartos y el compromiso de plejos coroideos y epéndimo. Los infartos en la MTB se producen debido a la obstrucción de las arterias por el proceso inflamatorio (panarteritis) causando una lesión isquémica, de tamaño variable, dependiendo del vaso o vasos ocluidos y en algunas ocasiones acompañado de áreas hemorrágicas. Su localización más frecuente es el territorio irrigado por las arterias lenticuloestríadas y las tálamoper-

forantes (26, 79). También es frecuente el compromiso venoso (26). La hidrocefalia puede ser de tipo comunicante, cuando existe disminución de la absorción del LCR o bloqueo a nivel de las cisternas basales o de los orificios de salida del IV ventrículo, u obstructiva, cuando la circulación del LCR es bloqueada dentro del sistema ventricular por la presencia de tuberculomas, por estenosis del acueducto cerebral secundaria a edema del tallo cerebral o por severa ependimitis. La hidrocefalia es mas frecuentes en niños que en adultos debido a la fácil distensión de la sustancia blanca poco mielinizada (6, 18, 26, 30, 79, 85).

En el estudio microscópico de las MTB se observaron los hallazgos característicos de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en las meninges, con o sin la presencia de granulomas con necrosis de caseificación y angeitis de diferente grado tanto de arterias como de venas con disminución del lumen (1, 17, 26, 30). Es interesante el hecho de que en las formas más agudas y en pacientes inmunosuprimidos no se vieron granulomas con necrosis de caseificación. El infiltrado predomina en las meninges basales y puede acompañarse de lesión de la corteza subyacente de tipo inflamatorio asociada a vasculitis, y reacción glial (26, 36). En los plejos coroideos se observa infiltración de tipo monocitario con presencia de granulomas, vasculitis y destrucción de la barrera hematoependimaria (18, 26). No siempre es posible visualizar el BK aún con coloraciones especiales.

El compromiso espinal tuberculoso se caracteriza por lesión inflamatoria de tipo monocitario de las meninges con extensión del proceso a los vasos sanguíneos, raíces y médula espinal. El daño medular puede deberse a la extensión del proceso inflamatorio meníngeo o a infarto medular secundario a la panarteritis. El exudado meníngeo o los tuberculomas (intramedulares, subdurales y epidurales) pueden llegar en ocasiones a producir bloqueo de la circulación del LCR. En las FE ascendentes usualmente existe osteomielitis vertebral TBC, la cual por extensión directa afecta las meninges y por medio del LCR se extiende en sentido caudorrostral (31-34).

El porcentaje de tuberculomas mayores de un centímetro en este grupo de casos es, como se esperaba, bastante menor del 20% informado por los autores hindúes (37, 38). Los tuberculomas son masas tumorales que presentan un centro necrótico, rodeado de un infiltrado linfoplasmocitario acompañado de células gigantes y hacia la periferia fibroblastos, vasculitis, reacción glial y edema (36, 53, 54). Estudios de microscopía electrónica, han demostrado en la zona reactiva a nivel de los vasos, lesión de la membrana basal con infiltración de monocitos formando láminas concéntricas, especialmente en vénulas, además de pérdida de las prolongaciones perivasculares de los astrocitos. En el parénquima cerebral edematoso circundante, los vasos sanguíneos son de morfología normal y en el centro necrótico de la lesión existen pocos vasos y en avanzado estado de necrosis (86). La visualización del BK se puede lograr en los tuberculomas especialmente en el centro necrótico. Estas masas pueden ser únicas o múltiples y se localizan a cualquir nivel, inclusive espinal, pero predominan a nivel supratentorial, especialmente en el tálamo en los adultos y en el cerebelo en los niños (31, 37, 38).

Los abscesos tuberculosos cerebrales, sumamente raros, son lesiones caracterizadas por una pared compuesta de células inflamatorias agudas y crónicas, particularmente polimorfonucleares, con una cavidad central llena de material purulento en el cual se demuestran los BK; estas lesiones son bien circunscritas y están provistas de una cápsula de espesor muy variable (36, 39, 40, 58, 60).

TBC extraneural: La detección de la TBC extraneural es uno de los parámetros principales en el diagnóstico de la IT-SNC, especialmente en las formas miliares, ya que el compromiso clínico de órganos diferentes del SNC se encontró en 73%, cifra que aumentó a 89% en los casos autopsiados (76% de los anteriores con TBC miliar). La investigación se debe llevar a cabo por medio del aislamiento del BK en otras secreciones diferentes del LCR (orina, esputo, jugo gástrico, líquido sinovial), estudios histopatológicos (biopsia hepática, ganglionar, ósea, dérmica, médula ósea)

y exámenes radiológicos (tórax, columna vertebral, urografía excretora) (4, 13, 75, 87, 88).

Tratamiento: De nuestra experiencia no se pueden sacar conclusiones acerca de cuál esquema terapéutico es mejor; sin embargo estudios recientes (5, 6) recomiendan no utilizar en las formas extrapulmonares de TBC tratamientos acortados, aunque existe controversia en este aspecto, especialmente en el compromiso ganglionar, óseo y del SNC (89). En la IT-SNC se deben administrar tratamientos tetraconjugados con fármacos que atraviesen bien la barrera hematoencefálica, siendo un buen esquema la asociación de isoniacida, rifampicina, estreptomicina y pirazinamida durante dos meses y luego continuar con isoniacida y rifampicina por lo menos hasta completar un año (90, 91). El etambutol, que atraviesa aceptablemente la barrera hematoencefálica, puede utilizarse en caso de toxicidad o resistencia a algunos de los fármacos ya mencionados o como droga de primera línea en lugar de la estreptomicina (5, 14, 44, 92). Hasta principios de la década de los ochenta se utilizó en forma rutinaria la administración de estreptomicina y corticoides por vía intratecal en nuestra institución en pacientes severamente enfermos, los cuales en promedio no recibieron más de cinco dosis. Es difícil evaluar el resultado terapéutico ya que la mayoría de estos pacientes falleció (69%) debido a la enfermedad y el número total de dosis administradas fue pequeño. El uso de esta vía de administración es controvertido (76, 93); estaría indicado en aquellos pacientes en los cuales exista toxicidad a otros medicamentos de primera línea por vía sistémica.

El porcentaje de toxicidad en esta serie fue alto (20%) comparado con el de 10% observado en otras series (94, 95). Los principales efectos tóxicos observados con el uso de la isoniacida fueron la neuropatía periférica, la cual se puede evitar con la piridoxina, la hepatitis y las reacciones de hipersensibilidad (5, 14, 67, 89, 96). La rifampicina puede causar hepatitis de tipo colestásico, reacciones de hipersensibilidad y alteraciones hematológicas (5, 14, 67, 89, 96). También hay que tener en cuenta las interacciones de esta droga con otros medicamentos tales como los glicósidos cardíacos, anticonceptivos, anticoagulantes, narcóticos, analgésicos, hipoglicemientes y los corticosteroides, entre otros (96, 98). La mayor toxicidad de la estreptomicina está dada a nivel del nervio estatoacústico y del riñón (5, 14, 67, 96). La pirazinamida puede causar alteración de la función hepática, hiperuricemia rara vez sintomática e hipersensibilidad (5,14,67, 96). La neuritis óptica es el efecto indeseable más temido del etambutol y se manifiesta inicialmente por pérdida de la visión del color (5, 14, 67). El uso intratecal de la estreptomicina puede causar aracnoiditis y lesión severa del VIII par craneano (99).

Cada vez existe más acuerdo en el uso de los corticosteroides y se recomienda administrarlos durante el primer mes del tratamiento (6, 18, 67, 89, 100, 101). Su utilidad estriba en facilitar la remoción de los exudados, detener la formación de adherencias y el bloqueo del LCR y disminuir la arteritis (67).

El tratamiento quirúrgico de la IT-SNC tiene su indicación en el manejo de la hidrocefalia obstructiva, en la hidrocefalia comunicante rápidamente progresiva acompañada de deterioro neurológico a pesar de las punciones lumbares repetidas (recomendadas en el manejo médico de la hidrocefalia de los niños (102), en la liberación de adherencias aracnoideas a nivel espinal que estén produciendo bloqueo de la circulación del LCR y en la resección de tuberculomas y abscesos cerebrales (39, 52, 53, 57, 103). En los tuberculomas actualmente se recomienda un manejo médico inicial y reservar la cirugía para aquellos casos en los cuales fracase el tratamiento farmacológico o en presencia de severo efecto de masa con inminencia de herniación cerebral (53, 104). Se ha informado crecimiento paradójico de los tuberculomas durante los primeros meses de tratamiento médico (105), además de la aparición de éstos durante el curso del tratamiento de la MTB (106). En los abscesos cerebrales tuberculosos siempre se recomienda la cirugía pero idealmente se debe comenzar la administración de tuberculostáticos antes del procedimiento qui-

rúrgico para evitar la contaminación del LCR con BK y la subsiguiente aparición de una MTB, hecho observado en una de nuestras pacientes (39, 40, 57).

La mortalidad observada fue prácticamente igual a lo informado por Vergara y colaboradores (1). Esta cifra es muy alta si la comparamos con otros estudios en los cuales es menor de 30% (16, 28,107). A diferencia de esos trabajos, la mayoría de nuestros pacientes ingresaron en un estado avanzado de la enfermedad y en algunos de ellos hubo dificultades diagnósticas iniciales impidiendo en 37% de los pacientes realizar el tratamiento. Si analizamos los pacientes tratados vemos que la tasa de mortalidad disminuyó de 49% informado previamente (1) a 33%, posiblemente debido al uso de mejores drogas tuberculostáticas (rifampicina y parazinamida) y a un diagnóstico más temprano. La tasa de mortalidad y la gravedad de las secuelas se correlacionaron igualmente con el estado clínico al ingreso de los pacientes, siendo mayor en los estados II y III, como ha sido informado varias veces (28, 107). Sólo 16% de todos los pacientes vistos quedaron libres de secuelas.

Este trabajo confirma el hecho conocido de que la IT-SNC es mortal si no se trata (46). Por ello es válido el concepto de que la terapia debe ser iniciada cuando la enfermedad sea sospechada y no esperar a tener el diagnóstico confirmado (6). Los resultados de este estudio hacen necesario desarrollar nuevos métodos diagnósticos que sean rápidos, sensibles y específicos, buscando con ello un tratamiento temprano de la IT-SNC que se traduzca en una disminución de la mortalidad y de la severidad de las secuelas atribuibles a esta enfermedad.

SUMMARY

This is the second review of tuberculosis of the central nervous system seen at the hospital San Juan de Dios of Bogotá, Colombia. The first review included 165 cases seen between 1960 and 1974. This report includes 86 cases seen between 1975 and 1986. The diagnosis was made based upon at least one of the following: isolation of the etiologic agent from cerebro spinal fluid (CSF), histopathologic evidence of tuberculosis in those patients that went to postmortem examination, good response to specific treatment and extraneural tuberculosis associated to CSF suggestive of chronic meningitis. The high incidence of this disease in this institution is emphasised; total mortality was 58%, but it was only 33% in the group of patients that were given early treatment. Some considerations regarding CT findings as prognostic predictors are made. Finally, the autors underline the need for rapid, specific and sensible diagnostic techniques.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ricardo Molina V., Coordinador de la sección de Neurocirugía y a la Dra. Aida Ruth Villagrán B., Jefe del Departamento de Informática y Admisiones del Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá por facilitarnos el material de sus archivos.

REFERENCIAS

1. VERGARA I, SARAVIA J, TORO G, CALDERON A, ROMAN G, NAVARRO DE ROMAN L. La infección tuberculosa del sistema nervioso central: Estudio de 165 casos. Acta Med Colomb 1976; 1: 33-52.
2. ALVAREZ S, McCABE WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston city other hospitals. Medicine 1984; 63: 25-55.
3. FARER LS.The current status of tuberculosis control efforts. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 402-407.
4. WEIR MR, THORNTON GF. Extrapulmonary tuberculosis-experience of a community hospital and review of the literature. Am J Med 1985; 79: 467-478.
5. GLASSROTH J, ROBINS AG, SNIDER DE. Tuberculosis in the 1980. N Eng J Med 1980; 302: 1441-1450.
6. SHELLER JR, DESPREZ RM CNS tuberculosis. Neurological Clinics 1986; 4: 143-158.
7. UDANI PM, PAREKH UC, DASTUR DK. Neurological and related syndromes in CNS tuberculosis- clinical features and pathogenesis. J Neurol Sci 1971; 14: 341-357.
8. UDANI PM DASTUR DK. Tuberculous encephalopathy with and without meningitis-clinical features and pathological correlations. J Neurol Sci 1970; 10: 535-540.
9. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Americas. Boletín Epidemiológico 1981; 2: 1-6.
10. VERGARA I, SARA VIA J, TORO G, ROMAN G, NAVARRO L. Meningitis del adulto. Rev Fac Med UN Colombia 1971; 37: 321-379.
11. PALMA R, Y LIZARAZO J. Meningitis tuberculosa: Un informe de 19 casos. Acta Neurol Colomb 1986; 2: 16-19.
12. POWELL KE, FARER LS. The rising age of the tuberculosis patient a sign of success and failure. J Infect Dis 1980; 142: 946-948.
13. SLAVIN RE, WALSH TJ POLLACK AD.Late generalized tuberculosis a Clinical Pathologic analysis and comparison of 100 casos in the preantibiotic and antibiotic eras. Medicine 1980; 59: 352-366.

14. SIMON HB. Mycobacteria. Sci Am Medicine 1986; 9: 1-16.

15. MUNT PW. Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: With a Clinical review in 69 American adults. Medicine 1972; 51:139-155.

16. KLEIN NC, DAMSKER B, HIRSCHMAN SZ. Mycobacterial meningitis-retrospective analysis from 1970 to 1983. Am J Med 1985; 79: 29-34.

17. MEYERS BR. Tuberculous meningitis. Med Clin North Am 1982; 66: 755-762

18. MOLAVI A, LEFROCK JL. Tuberculous meningitis. Med Clin North Am 1985; 9: 315-331.

19. STEAD WW, LOFGREN JP, WARREN E, ET AL. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. N Eng J Med 1985; 312: 1483-1487.

20. REICHMAN LB, FELTON CP, EDSALL JR. Drug dependence, a possiblenew risk factor for tuberculosis disease. Arch Intern Med 1979; 139: 337-339.

21. FORLENZA SW, EXELROD JL, GRIECO MH. Pott's disease in heroin addicts. JAMA 1979; 241: 379-380.

22. FISCHI MA, PITCHENIK AE, SPIRA TJ. Tuberculous brain abscess and toxoplasma encephalitis in a patient with acquired inmunodeficiency syndrome. JAMA 1985; 253: 3428-3420.

23. BISBURG E, SUNDERAN G, REICHMAN LB, et al. Central nervous system tuberculosis with the adquired inmunodeficiency syndrome and its related complex. Ann Inter Med 1986; 105: 210-213.

24. LOUIE E, RICE LB, HOLZMAN RJ. Tuberculosis in non-Haitian patients with acquired inmunodeficiency syndrome. Chest 1986; 90: 542-545.

25. D'CRUZ IA, DANDEKAR AC. Tuberculous meningitis in pregnant and puerperal women. Obstetrics and Gynecology 1968; 31: 775-776.

26. DASTUR DK, LALITHA VS, et al. The brain and meninges in tuberculous meningitis-gross pathology in 100 cases and pathogenesis. Neurology (India) 1970, 18: 86-100.

27. EDMOND RTD. Tuberculosis as a cause of transient aseptic meningitis. Lancet 1973; 2: 234-236.

28. KENNEDY DH, FALLON R. Tuberculous meningitis. JAMA 1979; 241:264-268.

29. WILKINSON HA, FERRIS EJ, MUGGIA AL, et al. Central nervous system tuberculosis a persistent disease. J Neurosurg 1971; 34: 15-22.

30. DESHPANDE DH, BHARUCHA EP, MONDKAR V. Tuberculous meningitis in adults. Neurology (India) 1969; 17: 28-34.

31. KOCEN RS, PARSONS M. Neurological complications of tuberculosis: some unusual manifestations. Q J Med 1970; 39:17-30.

32. GORSE GJ, PAIS MJ, KUSKE J, et al. Tuberculous spondylitis-a report of six cases and a review of the literature. Medicine 1983; 62: 178-193.

33. LAHOZ CH, SALA A, MONGELOS JM, et al. Spinal arachnoid blockage in meningeal tuberculous infection. Phronesis 1976; 24: 419-434.

34. VLCEK B, BURCHIEL KJ, GORDON T. Tuberculous meningitis presenting as an obstructive mielopathy. J Neurosurg 1984; 60:196-199.

35. BALHULKAR SS, TAYADE WB, BABHULKAR SK. Atypical spin e tuberculosis. J Bone Joint Surg (Br) 1984; 66b: 239-242.

36. SINH G, PANDYA SK, DASTUR DK. Pathogenesis of unusual intracranial tuberculomas and tuberculous space-occupying lesions. J Neurosurg 1968; 29:149-159.

37. DASTUR HM, DESAI AD. A comparative study of brain tuberculomas and gliomas based upon 107 case records of each. Brain 1965; 88: 375-396.

38. DASTUR DK, LALITHA VS, PRABHAKAR V. Pathological analysis of intracranial space-occuping lesions in 1000 cases including chlidren. J Neurol Sci 1968; 6: 575-592.

39. WHITENER DR. Tuberculous brain abscess. Report of a case and review of the literature. Arch Neurol 1978; 1978; 148-155.

40. PALMA RR, Y LIZARAZO JF. Absceso cerebral tuberculoso. Acta Neurol Colomb 1987; 3: 16-19.

41. KOCEN RS. Tuberculous meningitis. Br J Hosp Med 1977; 18: 436-448.

42. DANIEL TM, MAHMORD AAF, WARREN KS. Algoritms in the diagnosis and management of exotic diseases. XVI. Tuberculosis. J Infect Dis 1976; 134:417-421.

43. SWART S. BRIGS RS, MILLAC PA. Tuberculous meningitis in Asian patients. Lancet 1981; 2: 15-16.

44. PITCHENIK AE, RUSSELL B W, CLEARY T, et al. The prevalence of tuberculosis and drug resistance among Haitians. N Eng J Med 1982; 307:162-165.

45. SIMON HB, WEINSTEIN AJ, PASTERNAK MS, et al. Genitourinary tuberculosis, clinical features in a general hospital population. Am J Med 1977; 63:410-420.

46. SMITH HV, VOLLUM RL. The diagnosis of tuberculous meningitis. Brit Med Bull 1954; 10: 140-145.

47. THAPAR RK, DAYAL RS, SINGHAL KC. Ocular manifestations in tuberculous meningitis. Indian Pediatrics 1968; 5: 465-467.

48. BEHAR AJ, BELLER AJ, FELDMAN S. Tuberculous optic neuritis. J Neurosurg 1960; 17: 245-251.

49. SCOTT RM, SONNTAG VKH, WILCOX LM, et al. Visual loss from optochiasmatic aracnoiditis after tuberculous meningitis. J Neurosurg 1977; 46: 524-526.

50. SVERDLICK J. Generalized miliary tuberculosis. An early ophthalmoscopic diagnosis. Am J Opthalmol 1964; 58:1004-1007.

51. ROLAND VA. Los exámenes paraclínicos en el diagnóstico de la meningitis T.B.C. Rev Fac Cienc Méd Córdoba 1968; 26: 319-329.

52. ANDERSON JM, McMILLAN JJ. Intracranial tuberculoma an increasing problem in Britain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1975; 38: 194-201.

53. DE ANGELIS LM. Intracranial tuberculoma: case report and review of the literature. Neurology (Ny) 1981; 31: 1133-1136.

54. MAYERS MM, KAUFMAN DM, MILLER MH. Recent cases of intracranial tuberculomas. Neurology 1978; 28: 256-260.

55. TRUJILLO J, TORO G, Y CORSO C. Tuberculomas cerebrales. Rev Fac Med UN Colombia 1971; 37: 412-416.

56. GOKALP HZ, OZKAL E. Intradural tuberculomas og the spinal cord. J Neurosurg 1981 55: 289-292.

57. TYSON G, NEWMAN P, STRACHAN WE. Tuberculous brain abscess. Surg Neurol 1978; 10: 323-325.

58. RAAB SM, BHATTI IH GHANI A, et al. Tuberculous brain abscess. J Neurosurg 1975; 43:490-494.

59. BANNISTER CM. A Tuberculous abscess of the brain. J Neurosurg 1970; 33: 302-206.

60. REINCHENTAL E, COHEN ML, SCHUJMAN E, et al. Tuberculous brain abscess and its appearance on computerized tomography. J Neurosurg 1982; 56:597-600.

61. TANDON PN, SINGH B, MOHAPATRA LN, et al. Experimental tuberculosis of the central nervous system. Neurology (India) 1970, 18: 81-85.

62. FALK A. U.S. vetereanas administration-armed forces cooperative study on the chemotherapy of tuberculosis. Am Rev Resp Dis 1965; 91: 823-831.

63. GELB AF, LEFFLER C, BREWIN A, et al. Miliary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1973; 108:1327-1333.

64. KENT DC, SCHWARTZ R. Active pulmonary tuberculosis with negative tuberculin skin reactions. Am Rev Respir Dis 1967; 95:411-418.

65. MORSE DL, HANSEN RE, GRABAU JC, et al. Tuberculin conversions in Indochinese refugees. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 516-519.

66. KARDJITO T, DONOSEPOETRO M.The mantoux test in tuberculosis: Correlations between the diameters of the dermal responses and the serum protein levels. Tubercle 1981; 62: 31-35.

67. PARSONS MM. Tuberculous meningitis: A hadbook for clinicians. Oxford University Press; 1979; 1-81.

68. MANDAL BK, EVANS DK, IRONSIDE AG, et al. Radioactive bromide partition test in differential diagnosis of tuberculous meningitis. Brit Med J 1972; 4: 413-415.

69. SADA E, RUIZ PALACIOS GM, LOPEZ-VIDAL Y. Detection mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis by enzime-linked immunosorbent assay. Lancet 1983; 2: 651-652.

70. YAÑEZ MA, COPPOLA MP, RUSSO DA, et al. Determination of mycobacterial antigens in sputum by enzime inmunoassay. J Clin Microbiol 1986; 23: 822-825.

71. KADIVAL GV, MAZARELO TB, CHAPARAS SD. Sensitivity and specificity of enzyme-linked immnosorbet assay in the detection of antigen in tuberculous meningitis cerebroepinal fluids. J Clin Microbiol 1986; 23: 901-9M.

72 KRAMBOVITIS E, McILLMURRAY MB, LOCK PE, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by latex particle agglutination. Lancet 1984; 2:1229-1230.

73. FRENCH GL, CHAN CY, CHEUNG SW, et al. Diagnosis of tuberculous meningitis by detection of tuberculostearic acid in cerebrospinal fluid. Lancet 1987; 2:117-119.

74. MARKAND ON. Electroencephalography in difusse encephalopathies. Clin Neurophysiol 1984; 1: 357-407.

75. SAHN SA, NEFF TA. Miliary tuberculosis. Am J Med 1974; 56: 495-505.

76. MARCQ M, SHARMA OP. Tuberculosis of the spine: A reminder. Chest 1973; 63: 403-408.

77. LEHRER H. The angiographic triad in tuberculous meningitis. A radiographic and clinicopathologic correlation. Radiology 1966; 87: 829-835.

78. WADIA NH, SINGHAL BS. Cerebral arteriography in tuberculous meningitis. Neurology (India) 1967; 15:127-131.

79. BHARGAVA S, GUPTA AK. Tuberculous meningitis-a CT study. Br J Radiol 1982; 55:189-196.

80. CHU N. Tuberculous meningitis- computerized tomographic manifestations. Arch Neurol 1980; 37: 458-460.

81. BULLOCK MRR, WELCHMAN JM Diagnostic and prognostic features of tuberculous meningitis on CT scanning. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982; 45: 1098-1101.

82. ROVIRA M, ROMERO F, TORRENT O, IBARRA B. Study of tuberculous meningitis by CT. Neuroradiology 1980; 19: 137-141.

83. BHARGAVA S, TANDON PN. Intracranial tuberculoma: A CT study. Br J Radiol 1980; 53: 935-945.

84. WHELAN MA, STERN J. Intracranial tuberculoma. Radiology 1981; 138:75-81.

85. TORO G, ROMAN G, Y NAVARRO DE ROMAN L. Neurologia Tropical. Aspectos neuiopatologicos de la medicina tropical. Bogota: Editorial Printer, 1983; 131:131-137.

86. DASTUR DK, DAVE UP. Ultrastructural-basic of the vasculopathy in and around brain tuberculomas. Am J Pathology 1977; 88: 35-50.

87. NORRIS Jr. FH, GARVEY PH, SWALBACH GW. A mild form of tuberculous meningitis. Arch Neurol 1964; 10: 398-401.

88. HUHTI E, BRANDER E, SUTINEN S. Tuberculosis of the cervical lymph nodes: a clinical, pathological and bacteriological study. Tubercle 1975; 56: 27-36.

89. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 355-363.

90. FORGAN-SMITH R, ELLARD GA, NEWTON D, et al. Pirazinamide and other drugs in tuberculous meningitis. Lancet 1973; 2: 374.

91. D'OLIVERA JJ. Cerebrospinal fluid concentrations of rifampin in meningeal tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1972; 106: 432-437.

92. LIVENGOOD JR, SIGLER TG, FOSTER LR, et al. Isoniazid-resistant tuberculosis-a community outbreak and report of a rifampin prophylaxis failure. JAMA 1985; 253: 2847-2849.

93. FITZSIMONS JM. Tuberculous meningitis: Special features of treatment. Tubercle 1963; 44: 103-111.

94. DUTT AK, JONES L, STEAD WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampin. Chest 1979; 75:441-447.

95. ZIERSKI M, BEK E. Side-effects of drugs regimens used in short-course chemoteraphy for pulmonary tuberculosis. A controlled clinical study. Tubercle 1980; 61:41-49.

96. VAN SCOY RE, WILKOWSKE CJ. Antituberculous agents. Isoniazid, rifampin, streptomycin, ethambutol and pyrazinamide. Mayo Clin Proc 1983; 58: 233-240.

97. ACOCELLA G, CONTI R. Interaction of rifampin with other drugs. Tubercle 1960; 61:171-177.

98. BACIEWICZ AM, SELF TH, BEKEMEYER WB. Update on rifampin drug interactions. Arch Intern Med 1987; 147: 565-568.

99. SANVELY SR, HODKES GR. The neurotoxicity of antibacterial agents. Ann Intern Med 1984 101: 92-104.

100. ESCOBAR JA, BELSEY MA, et al. Mortality from tuberculosis meningitis reduced by steroid therapy. Pediatrics 1975; 56: 1050-1055.

101. KAPUR S. Evaluation of treatment of tuberculous meningitis since the use of steroid as and adjuvant. Indian Pedriatrics 1969; 6:166-171.

102. VISUDHIPHAN P, CHIEMCHANGA S. Hydrocephalus in tuberculous meningitis in children: treatment with acetozolamide and repeated lumbar puncture. J Pediatr 1979; 95: 657-660.

103. MURRAY HW, BRANDSTETTER RD, LAVYNE MH. Ventriculoatrial shunting for hydrocephalus complicating tuberculous meningitis. Am J Med 1981; 70: 895-898.

104. HARDER E, AL-KAWI MZ, CARNEY P. Tuberculoma intracraneal, tratamiento conservador. Am J Med 1983; 74: 570-576.

105. CHAMBERS ST, HENDRICKSE WA et al. Pardoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. Lancet 1984; 2: 181-183.

106. LEES AJ, MACLEOD AF, MARSHALL J. Cerebral tuberculomas developing during treatment of tuberculous meningitis. Lancet 1980; 1: 1208-1211.

107. FITZSIMONS JM. Tuberculous meningitis: A follow-up study on 198 cases. Tubercle 1963; 44: 87-102.