



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA**

**TUBERCULOSIS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA EDAD PEDIÁTRICA EN UN HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD, REPORTE DE 4 CASOS**

Tesis que para obtener el grado de:  
**Médico Pediatra**

Presenta:  
**Mercedes Esteffany García Carrillo**

**Asesores:**

Dra. Eneida Sánchez Medina, Infectóloga pediatra.  
Dra. Griselda Fuentes Fuentes, Neuróloga pediatra  
Dra. Adriana Carmona Sánchez Imagenología

Tlaxcala, México, Junio de 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

### **A mis asesores y maestros**

Por su tiempo y paciencia, por ser un modelo de valor, por su desinteresada y generosa labor en la transmisión del saber y en la realización de esta tesis que es un paso más en mi vida profesional.

### **A mis padres**

Que me dieron la oportunidad de existir y desarrollarme como la persona que ahora soy. Que siempre me dieron su tiempo y todo su corazón en los pasos más importantes de mi vida, ayudándome a crecer. También gracias por sus correcciones.

### **A mi esposo**

El cual con todo su amor y paciencia me da la oportunidad de desarrollarme en el ámbito profesional, gracias por su apoyo espiritual e incondicional en cada parte de mi vida.

## TABLA DE CONTENIDOS

		Pág.
1	Introducción	4
2	Planteamiento del problema	5
3	Justificación	6
4	Objetivo General	7
4.1	Objetivos específicos	7
5	Marco teórico	8
5.1	Epidemiología	8
5.2	Factores de riesgo	8
5.3	Clasificación de tuberculosis del sistema nervioso central	9
5.4	Manifestaciones clínicas	9
5.5	Tuberculosis espinal	10
5.6	Diagnostico	11 - 12
5.6.1	Laboratorio	13 - 14
5.6.2	Imagenología	14 - 16
7	Tratamiento	16
8	Secuelas	17
9	Prevención	17
10	Materiales y métodos	18
10.1	Diseño del estudio	18
10.2	Población	18
10.3	Criterios de inclusión	18
10.4	Criterios de eliminación	18
10.5	Criterios de exclusión	18
10.6	Variables clínicas	18
10.7	Variables de laboratorio	18
10.8	Variables de estudios de imagen	19
11	Casos clínicos	20 - 33
12	Discusión	34 - 35
13	Conclusiones	36
14	Tablas y graficas	37 - 38
15	Bibliografía	39

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica, causada por un grupo de bacterias del orden *Actinomycetales* de la familia *Mycobacteriaceae*; el complejo *M. tuberculosis* se compone por: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, y *M. canettii*, se adquiere por la vía aérea principalmente. Es una enfermedad sistémica que afecta mayoritariamente al sistema respiratorio<sup>1</sup>. Se ha denominado una enfermedad reemergente, debido principalmente a la coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana; dentro de las formas graves se describe la tuberculosis miliar y la tuberculosis del sistema nervioso central, la cual puede manifestarse como meningitis tuberculosa, tuberculomas, abscesos, cerebritis y mielitis tuberculosa.

Actualmente se acepta que los pacientes con tuberculosis meníngea pueden ser clasificados como casos probables y definitivos, dependiendo de los hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos.<sup>2</sup> En nuestro país, según la Norma Oficial Mexicana 006-SSA2-1993 un caso probable de tuberculosis meníngea se define como toda persona que presente cefalea persistente y/o vómito y/o afección de pares craneales y/o alteración del estado de alerta con una evolución subaguda (igual o mayor a 7 días) con o sin antecedentes de contacto con caso de tuberculosis pulmonar; y un caso confirmado de tuberculosis meníngea como todo caso probable que cuenta con confirmación por laboratorio: Tinción de BAAR, cultivo o PCR (reacción en cadena de la polimerasa por sus siglas en inglés en líquido cefalorraquídeo) o histopatología que demuestre la presencia de *M. tuberculosis*<sup>1</sup>.

Nuestro objetivo es describir las características clínicas y paraclínicas de 4 pacientes con diferentes manifestaciones de tuberculosis del sistema nervioso central.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con tuberculosis del Sistema Nervioso central en un Hospital alta especialidad en el periodo abril de 2007 – diciembre 2011?

### **JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

El propósito de este estudio es describir las características clínicas y paraclínicas de pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central para difundirlas en la literatura médica y así detectar de manera temprana esta entidad y evitar las secuelas neurológicas a largo plazo.

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central en la edad pediátrica en un hospital de alta especialidad.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir las características clínicas más frecuentes de los niños con tuberculosis del sistema nervioso central.
- Describir en que estadio clínico se hospitalizaron los pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central.
- Describir las características del LCR (citológico y cultivo), la prueba de Mantoux en los pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central
- Describir las características más frecuentes de los estudios de imagen: Radiografía de tórax, Tomografía Axial Computarizada y/o Resonancia magnética de cráneo de los pacientes con del sistema nervioso central.

## MARCO TEÓRICO

### EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las infecciones más devastadoras y generalizadas en el mundo.<sup>3</sup> Casi 9 millones de personas desarrollan tuberculosis cada año, y se estima que 1,6 millones mueren a causa de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 9.27 millones de casos nuevos de tuberculosis ocurrieron en el 2007 (139 casos por 100,000 habitantes). En México, en el año 2003, se diagnosticaron alrededor de 17 mil casos nuevos de tuberculosis y casi 2,500 defunciones por esta causa<sup>1</sup>. La tuberculosis del sistema nervioso central es una de las manifestaciones clínicas más graves de la enfermedad y representa del 5 a 10% de los casos extrapulmonares y 1% de todos los casos de tuberculosis.<sup>4</sup>

Se estima que 10 a 15% de los casos de tuberculosis afectan a niños a nivel mundial<sup>5</sup>. La localización pulmonar predomina en la población infantil hasta en el 75% de los casos, y el resto corresponden a la localización extrapulmonar. De hecho se estima que surge un caso de meningitis tuberculosa por cada 300 infecciones primarias.<sup>6</sup> Estudios de series de casos han reportado una mortalidad asociada a meningitis tuberculosa que varía del 15 al 32%<sup>2</sup>.

Cerca de 10% de los casos con tuberculosis del sistema nervioso central tienen alguna forma de tuberculosis espinal<sup>4</sup>. Según Schirmer *et al*, 33 a 50% de los pacientes con tuberculosis espinal tienen un foco primario pulmonar asociado o antecedente de tuberculosis pulmonar<sup>7</sup>.

### FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para tuberculosis del sistema nervioso central incluyen la edad (niños > adultos), coinfección con VIH, desnutrición, sarampión reciente en niños, alcoholismo, neoplasias, contacto con un caso cercano con tuberculosis, viaje a un país de alta prevalencia, ponerse en contacto con adultos de alto riesgo (coinfectados con VIH, encarcelados, vagabundos, usuarios de drogas ilícitas), tratamiento inmunosupresor, individuos nacidos en el extranjero, diabetes mellitus, falla hepática o renal, agentes que bloquean el factor de necrosis tumoral y la prevalencia de la enfermedad en la comunidad. Una historia familiar de tuberculosis se presenta en 50 a 60% de los casos de los niños con tuberculosis del sistema nervioso central<sup>4, 8, 9</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

Según Thwaites, Schoeman *et al* existen pequeños focos de infección (granulomas) en comunicación con el espacio subaracnoideo en 77 de 82 que estudiaron con tuberculosis meníngea fatal, estos focos ahora llamados focos de Rich, predominan en el parénquima cerebral, y se cree se desarrollan durante una bacteriemia previa. La meningitis ocurre una vez que las micobacterias contenidas dentro de las lesiones son liberadas al espacio subaracnoideo en un evento que puede ocurrir meses o años después de la bacteriemia inicial<sup>10</sup>.

La liberación de *Mycobacterium tuberculosis* al espacio subaracnoideo resulta en una respuesta linfocito T dependiente, caracterizada macroscópicamente por granulomas caseosos inflamatorios. Las anomalías neurológicas ocurren con el desarrollo de exudado inflamatorio que afectan las cisuras de Silvio, las cisternas basales, tronco encefálico y cerebelo. El exudado adhesivo puede obstruir el flujo del LCR causando hidrocefalia y compromiso de los nervios craneales eferentes. Los granulomas pueden unirse para formar tuberculomas o abscesos o producir una vasculitis obliterante que puede causar enfermedad vascular cerebral<sup>11</sup>.

Las complicaciones cerebrovasculares de la meningitis tuberculosa son comunes. Pueden presentarse de diferentes maneras y continuar desarrollándose durante los estadios iniciales del tratamiento, las imágenes de resonancia

magnética típicamente demuestran lesiones bilaterales o múltiples en los territorios de los vasos perforantes de la arteria cerebral media<sup>12</sup>.

Dastur y Wadia describieron cuatro mecanismos principales que llevan al involucro de la médula espinal: (1) **edema** de las zonas fronterizas de la médula espinal probablemente secundario al compromiso del retorno venoso debido a la presión asociada con meningitis; (2) **mielomalacia isquémica** resultante de la vasculitis u oclusión postrombótica de los vasos meníngeos; (3) **infarto** infrecuente de la médula espinal por oclusión vascular; y (4) formación de **tuberculomas intramedulares** con necrosis pericentral. Los estadios fisiopatológicos del compromiso leptomeníngeo espinal son caseosa, granulomatosa, inflamación crónica y finalmente fibrosis, posteriormente ocurre atrofia de la medula espinal. Las adherencias aracnoideas causan obstrucción en el líquido cefalorraquídeo y oclusión en los vasos sanguíneos. El bloqueo del líquido cefalorraquídeo en el la radiculomielitis tuberculosa tiene preferencia por el segmento torácico. La radiculomielopatía asociada a tuberculosis puede surgir en uno de tres lugares. Puede surgir primariamente en las meninges, extendiéndose debajo de la meningitis tuberculosa basal, o en raras ocasiones puede ser secundaria a osteítis. La radiculomielitis tuberculosa primaria, inicia con un foco hematógeno en las meninges o en la médula espinal y posteriormente se extiende al espacio subaracnoideo secundariamente a ruptura de la lesión. En contraste, la radiculomielitis tuberculosa secundaria a meningitis tuberculosa intracraneal, es propagada a través del líquido cefalorraquídeo. La aracnoiditis tuberculosa involucra la médula espinal, las meninges y las raíces nerviosas y también puede ser llamada radiculomielitis tuberculosa<sup>13</sup>.

### CLASIFICACION DE TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Para el estudio de la tuberculosis del sistema nervioso central los podemos dividir en intracraneal y espinal:

INTRACRANEAL	ESPINAL
Meningitis tuberculosa	Espina de Pott
Encefalopatía tuberculosa	Tuberculoma espinal no óseo
Vasculopatía tuberculosa	Meningitis espinal
Tuberculoma simple o múltiple	
Absceso cerebral tuberculoso	
<b>Fuente:</b> <sup>4</sup> Cherian A, Thomas S. Central nervous system tuberculosis. African Health Sciences Vol 11 No 1 March 2011, 116-27.	

### MANIFESTACIONES CLINICAS

La mayoría de los pacientes con meningitis tuberculosa tienen una historia de síntomas vagos durante 2 a 8 semanas antes de la aparición de la irritación meníngea. Estos síntomas no específicos incluyen malestar general, anorexia, fatiga, fiebre, mialgias y cefalea. Pueden presentar déficit neurológico focal, cambios de la conducta y alteraciones de la conciencia<sup>4</sup>.

Coria et al analizaron las características clínicas de 47 pacientes del Hospital Infantil de México con tuberculosis meníngea describiendo tres periodos: **Primer periodo:** de evolución insidiosa y con manifestaciones inespecíficas como fiebre intermitente o continua de baja intensidad, asociada con vómito, irritabilidad, anorexia, cambios en la conducta, y ocasionalmente apatía. Su duración es de una a dos semanas. **Segundo periodo:** se hacen evidentes los síntomas de tipo meníngeo en forma aguda (rigidez de nuca, signo Kernig, signo Brudzinski, crisis convulsivas. Se instaura dos a tres días después del primer estadio acompañándose además de somnolencia o letargo, vómito, cefalea, anisocoria y parálisis de nervios craneales; **II, III, IV, VI, VII y VIII.** Algunos niños presentan movimientos atetósicos, confusión mental progresiva y descenso del nivel de conciencia. **Tercer periodo:** es el más grave y se caracteriza por estupor o coma; irregularidades en la frecuencia respiratoria y cardíaca; incremento de la fiebre, convulsiones, opistótonos, postura de descerebración o decorticación, ocasionalmente se observa papiledema, y persistencia de afección de nervios craneales<sup>6</sup>.

*Farinha, Razali et al* agrupan las manifestaciones clínicas de la tuberculosis meníngea en tres periodos similares: **Estadio I:** síntomas inespecíficos; **Estadio II:** signos neurológicos menores sin alteración marcada de la conciencia; **Estadio III:** signos neurológicos mayores con marcada alteración de la conciencia o coma y reportan que los principales síntomas y signos clínicos presentes al ingreso fueron: alteración de la conciencia (79%), signos neurológicos focales (66%), convulsiones se observaron en (53%) y meningismo (47%)<sup>14</sup>.

*Tung, Lai et al* en un estudio hecho sobre la severidad clínica clasificaron a los pacientes menores de un año en tres estadios de acuerdo a la severidad clínica de la meningitis tuberculoso: **Estadio I:** sin síntomas neurológicos, **Estadio II** con signos de irritación meníngea y signos neurológicos focales, sin cambios en el estado de conciencia; **Estadio III:** severo deterioro de la conciencia o delirium, convulsiones o serios signos neurológicos; todos los niños tenían fiebre, letargo y tos. La presentación neurológica en admisión incluyo datos de hipertensión intracraneal: vómito (71%), convulsiones (71%), paresia 14%, opistotonos 14% y alteraciones de la conciencia (43%); observando que el 77.7% de las convulsiones fueron tónico – clónicas generalizadas<sup>15</sup>.

*Lammie, Hewlett et al* describieron las características clínicas que nos hacen sospechar en enfermedad vascular cerebral tuberculosa como son: monoplejía o hemiplejía al parecer el déficit focal más común, mientras que las alteraciones del nivel de conciencia y movimientos involuntarios son menos frecuentes<sup>12</sup>.

*Thwaites, Hiene et al* publicaron una serie de 857 casos se publicaron los signos más frecuentes de tuberculosis del sistema nervioso central: cefalea (50–80%), fiebre (60–95%), vómito (30-60%), fotofobia (5-10%), anorexia (60-80%); rigidez de cuello (40 – 80%), confusión (10-30%), coma (30-60%), parálisis de cualquier nervio craneal (30-50%), parálisis de III par craneal, parálisis del VI par (30-40%), parálisis del VII par (10–20%), hemiparesia (10-20%), paraparesia (5-10%), convulsiones (niños 50%)<sup>11</sup>.

## TUBERCULOSIS ESPINAL

La tuberculosis espinal fue conocida en el antiguo Egipto. Fue descrita por Hipócrates, y en 1779, Percivall Pott publico la primera descripción moderna de la deformidad espinal y la paraplejía como resultado de la tuberculosis espinal. La tuberculosis espinal, también conocida como Enfermedad de Pott, representa aproximadamente la mitad de los pacientes con tuberculosis ósea<sup>16</sup>.

La tuberculosis espinal por lo general implica las vertebrae torácicas y lumbares. Las complicaciones pueden incluir colapso vertebral, paraplejía y abscesos paravertebrales<sup>7</sup>.

La tuberculosis espinal se puede manifestar como un bloqueo espinal agudo, una mielitis transversa subaguda o una parálisis ascendente progresiva. Se ha observado que los síntomas más comunes son: fiebre (70%) y paraplejía (60%). Algunos pacientes pueden presentar paraparesia, incontinencia de esfínteres, Babinski positivo e incluso síntomas de radiculopatía<sup>17</sup>.

La paraplejía suele ser secundaria a enfermedad de Pott, una causa común de mielopatía; sin embargo la tuberculosis también puede causar otras formas de mielopatía, que no forman parte de la paraplejía de Pott: tuberculomas espinales y aracnoiditis granulomatosa que también causan paraplejía. En la Enfermedad de Pott, hay compresión de la médula espinal debida a un absceso, tejido de granulación y desplazamiento óseo. La afectación neurológica es secundaria a inflamación medular y radicular, y excepcionalmente hay compresión por un absceso o tuberculoma. Puede haber tuberculomas dentro de la médula espinal, intradural o peridurales, aracnoiditis granulomatosa (radiculomielopatía) con compresión de la médula espinal y vasculitis. La aracnoiditis, los tuberculomas medulares o complicaciones de la médula espinal de la meningitis tuberculosa deben ser agrupados en la designación de radiculomielitis tuberculosa. En la médula espinal todas estas lesiones (epidurales, meníngeas e intramedulares) pueden causar bloqueo subaracnoideo causando hiperproteinorraquia y pleocitosis con predominio de linfocitos<sup>13</sup>.

## DIAGNOSTICO

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%, aunque este antecedente es a menudo negativo; b) una prueba de tuberculina cutánea, la cual será positiva en aproximadamente 47-98% de los casos; 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<sup>18</sup>.

Los casos de tuberculosis del sistema nervioso central incluyen pacientes con detección de bacilos ácido – alcohol resistentes en microscopia de LCR o cultivo para mycobacterium tuberculosis de LCR u otras partes del SNC; o que se detecte mycobacterium tuberculosis en aspirado gástrico, orina o esputo con PCR o IgM ELISA <sup>2</sup>.

Según *Suzaan Marais, Guy Thwaites* et al un caso definitivo o presuntivo de meningitis tuberculosa en niños debe cumplir con los siguientes criterios:

- Pacientes VIH: seropositivos o negativos
  - Caso definición: incluye caso definitivo y probable
  - Caso definitivo de meningitis tuberculosa: Aislamiento de Mycobacterium tuberculosis en LCR
  - Probable meningitis tuberculosa: signos clínicos de meningitis tuberculosa mas características de LCR (macroscópicamente claro, pleocitosis, hiperproteíorraquia e hipoglucorraquia), más uno o más de los siguientes criterios
- a) Reciente pérdida de peso
  - b) Contacto en su hogar con baciloscopias positivas.
  - c) TAC de cráneo compatible con meningitis tuberculosa
  - d) Radiografía de tórax compatible con tuberculosis pulmonar
  - e) Prueba de Mantoux positiva
  - f) Otros especímenes clínicos positivos para bacilos ácido – alcohol resistentes.

Para categorizar a los pacientes con meningitis tuberculosa: cuando las imágenes se encuentra disponibles un puntaje mayor a 12 se requiere, cuando las imágenes no están disponibles un puntaje mayor a 10. Un posible caso de meningitis tuberculosa se puede tener un puntaje de 6 a 11 y cuando la imagen no esta disponible una escala de 6 a 9 es requerida<sup>2</sup>, lo cual se muestra en la Tabla 1:

<b>Tabla 1: CONSENSO PARA EL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA<sup>2</sup></b>
CRITERIOS CLINICOS DE ENTRADA: cefalea, irritabilidad, vómitos, fiebre, rigidez de nuca, convulsiones, déficit neurológico focal, alteración de la conciencia o letargo.
CLASIFICACION DE MENINGITIS TUBERCULOSA
DEFINICION DE MENINGITIS TUBERCULOSA: Los pacientes deben cumplir con el criterio A o B.
A: criterios clínicos de entrada más uno o más de los siguientes: BAAR vistos en el LCR, Mycobacterium TB cultivado en LCR o amplificación de ácidos nucleicos positivo.
B: Bacilos ácido-alcohol resistentes en el contexto de los cambios histológicos compatibles con tuberculosis en el cerebro o la médula espinal con síntomas o signos sugestivos y los cambios de LCR, o la meningitis visible (en la autopsia).
PROBABLE MENINGITIS TUBERCULOSA
Criterios clínicos de entrada más una escala de diagnóstico de 10 puntos o más (cuando los estudios de imagen cerebral no están disponibles) o más de 12 puntos (cuando la imagen está disponible) más diagnósticos alternativos excluidos; se añaden 2 puntos si existe LCR clásico o si se obtienen estudios de imagen positivos.
POSIBLE MENINGITIS TUBERCULOSA:
Criterios clínicos de entrada más escala diagnostica de 6 a 9 puntos (cuando la imagen cerebral no esta disponible), o 6 a 11 puntos (cuando la imagen cerebral esta disponible) más alternativas de diagnóstico excluidas; no puede ser excluida sin realizar punción lumbar o imagen cerebral.

MENINGITIS NO TUBERCULOSA: Cuando se establece el diagnóstico alternativo sin un diagnóstico definitivo de meningitis tuberculosa u otros signos convincentes de la enfermedad dual.
Fuente: Suzaan Marais, Guy Thwaites et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infect Dis 2010; 10: 803–12 <sup>2</sup> .

Los criterios diagnósticos para clasificar a la meningitis tuberculosa para determinar los puntajes, se muestran en la siguiente Tabla 2:

<b>Tabla 2: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE DEFINITIVO, PROBABLE Y MENINGITIS NO TUBERCULOSA.</b>	
Escala diagnóstica	
<b>Criterios clínicos:</b>	
Duración de síntomas de más de 5 días.	4
Síntomas sugestivos de TB (uno o más de los siguientes): pérdida de peso o pobre ganancia de peso en el niño, sudores nocturnos o tos persistente por más de 2 semanas.	2
Historia reciente (en el año pasado) de contacto con un individuo con TB pulmonar o positivo a Tuberculina, o ensayo de liberación con interferón gamma (únicamente en niños menores de 10 años de edad).	2
Déficit neurológico focal (excluyendo parálisis de n. craneales).	1
Parálisis de n. craneales.	1
Alteraciones de la conciencia.	1
<b>Criterios de LCR:</b>	
Apariencia clara	1
Células (10 -500 por $\mu$ l)	1
Predominio de linfocitos (>50%)	1
Gran concentración de proteínas mayor que 1gr/l.	1
Proporción de glucosa en LCR/plasma menor de 0.5.	1
<b>Criterios cerebrales de imagen:</b>	
Hidrocefalia	1
Realce meníngeo basal	2
Tuberculoma	2
Infarto.	1
Hiperdensidad basal antes del contraste.	2
<b>Pruebas tuberculosas en otros lugares:</b>	
RX de tórax sugestiva de TB activa: signos de TB 2, tuberculosis miliar (4)	(2/4)
Identificación de BAAR (esputo, nódulos linfáticos, jugo gástrico, orina o hemocultivo)	4
Amplificación de ácidos nucleicos positivo.	4
USG, RM o TAC con evidencia de TB en otros sitios.	2
<b>Exclusión de alternativas diagnósticas:</b> Microbiológicas, serológicas o histopatológicas: meningitis bacteriana piógena, meningitis criptocócica, meningitis sifilítica, meningoencefalitis viral, malaria cerebral, meningitis eosinofílica o por parásitos, toxoplasmosis cerebral, absceso cerebral y linfoma maligno.	
<b>Fuente :</b> Suzaan Marais, Guy Thwaites et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infect Dis 2010; 10: 803–12 <sup>2</sup> .	

## LABORATORIO

### ESTUDIO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR)

El LCR se caracteriza en la tuberculosis del Sistema Nervioso Central por presión de apertura generalmente elevada mayor de 80cmH<sub>2</sub>O, leucocitos de 10 a 500, inicialmente aparecen polimorfonucleares, pero los linfocitos predominan a lo largo de la mayor parte de la evolución, la hiperproteíorraquia puede ir de 100 a 3000, generalmente aparece hipoglucorraquia <50mg/dl en la mayoría de los casos, disminuye más si no se instaura tratamiento. Los microorganismos ácido-alcohol resistentes casi nunca se observan en la tinción. *Mycobacterium tuberculosis* puede detectarse mediante Reacción en Cadena de Polimerasa en el Líquido Cefalorraquídeo<sup>19</sup>.

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. La demostración de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en Líquido Cefalorraquídeo continúa siendo el método diagnóstico más usado para definir a los pacientes con tuberculosis meníngea. Malavi y LeFrock mostraron que las micobacterias se observan mediante tinción en LCR en 10-40% de los pacientes 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% de los pacientes<sup>18</sup>.

### PRUEBA DE MANTOUX

Según la NOM número 006 reactor al PPD es la persona que a las 72 horas de aplicar el PPD presenta induración intradérmica de 10 mm o más, en el sitio de la aplicación de 2 UT de PPD-RT23. En menores de cinco años con o sin BCG, recién nacidos, niñas y niños desnutridos y personas inmunodeprimidas, se considera reactor a quien presente induración de 5 mm o más<sup>1</sup>.

La tuberculina es una de las intradermoreacciones más utilizadas en todo el mundo. Se usa para valorar la hipersensibilidad retardada a antígenos de micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, vacuna BCG, micobacterias atípicas) y se le conoce como reacción de Mantoux. Se obtiene una reacción positiva dos a diez semanas después de la primoinfección tuberculosa; hasta 95% de los pacientes que se han expuesto a esa micobacteria desarrollarán una induración mayor de 10 mm, por esto, un resultado positivo indica infección tuberculosa, activa o inactiva. El PPD se obtiene de la precipitación de un filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* con sulfato de amonio o ácido tricloroacético<sup>20</sup>

La prueba de Mantoux con tuberculina consiste en la inyección intradérmica, que contiene 5U de tuberculina de PPD, estabilizado con Tween 80. Las células T sensibilizadas por una infección previa se dirigen a la piel, donde liberan linfocinas que inducen vasodilatación local, edema, depósito de fibrina y reclutamiento de otras de otras células inflamatorias hacia el área. La cantidad de induración producida como respuesta a la prueba debe ser medida, por una personas especialmente entrenada, 48 – 72 hrs después de la administración. En un algún paciente la induración comienza 72 hrs después de la inyección, esta induración tardía también se considera como un resultado positivo, Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a la tuberculina o a otros constituyentes del preparado, duran poco (<24h) y no constituyen un resultado positivo. Los falsos positivos a la tuberculina pueden deberse una sensibilización cruzada a antígenos de micobacterias no tuberculosas, que en general prevalecen más en las zonas del mundo más próximas al ecuador. La vacunación previa con bacilos de Calmette Guerin también puede causar una reacción positiva a la tuberculina. Esto es especialmente cierto si se han administrado 2 vacunas de BCG. Alrededor de la mitad de los lactantes que reciben la vacuna con BCG no presentan nunca una prueba cutánea positiva a la tuberculina y en aquellos con prueba inicial positiva la reactividad se suele desvanecer al cabo de 2 a 3 años<sup>19</sup>.

**Tabla 3: DEFINICIÓN DE LOS RESULTADOS POSITIVOS DE LA PRUEBA CUTÁNEA CON TUBERCULINA EN LACTANTES, NIÑOS Y ADOLESCENTES.**

<p><b>INDURACION &gt;5mm:</b>  Niños con intimo contacto con personas contagiosas con enfermedad tuberculosa conocida o sospechada:  Niños con sospecha de enfermedad tuberculosa:  Signos en la Radiografía de tórax de enfermedad tuberculosa activa o previa.  Signos clínicos manifiestos de enfermedad tuberculosa  Niños en tratamiento inmunosupresor o con trastornos inmunosupresores, entre ellos la infección por VIH.</p>
<p><b>INDURACION &gt;10mm:</b>  Niños con mayor riesgo de padecer una enfermedad tuberculosa diseminada.  Niños menores de 4 años de edad  Niños con otros trastornos médicos subyacentes, entre ellos enfermedad de Hodgking, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, desnutrición, etc.  Niños con gran exposición a la enfermedad tuberculosa:  Niños nacidos en regiones del mundo con alta prevalencia  Niños con exposición frecuente a adultos infectados por VIH, vagabundos, personas consumidoras de drogas ilícitas, residentes en instituciones para ancianos, encarcelados o institucionalizados o trabajadores inmigrantes en granjas.  Niños que viajan a zonas del mundo de alta prevalencia.</p>
<p><b>INDURACION &gt;15mm:</b>  Niños de 4 años de edad o mayores sin ningún factor de riesgo.</p>
<p><b>Fuente:</b> Kliegman, Behrman et al. Nelson Tratado de pediatría Elsevier Saunders Vol. II 18ª ed. Pág. 2513.</p>

## ENSAYO DE LIBERACION DE INTERFERON GAMMA

Este examen esta basado en el inmunodiagnostico, el cual se produce por la liberación de los linfocitos T cuando se incuban en la presencia de antígenos de la tuberculosis altamente especificos de mycobacterium tuberculosis. Hay dos ensayos de liberación de interferón gamma comercialmente disponibles QuantiFERON®-TB (incuba la sangre y mide el interferón gamma con ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas) y T-SPOT ®TB (mide el interferón gamma producido por las células mononucleares periféricas). Al igual que el PPD no puede diferenciar entre la infección por tuberculosis y la tuberculosis activa<sup>21</sup>.

## ACTIVIDAD DE ADENOSINA DESAMINASA (ADA)

La ADA es una enzima producida por los linfocitos T, sus valores elevados se han observado en 63 a 100% de los pacientes con meningitis tuberculosa. En los pacientes con meningitis tuberculosa se observa un incremento de ADA durante los diez primeros días de tratamiento y posteriormente en los días 10 a 20 la actividad de la enzima es a penas menor que la observada antes del tratamiento antituberculoso. La experiencia con esta prueba prácticamente se limita a adultos, aun hacen falta más estudios en niños<sup>18</sup>.

## IMAGENOLOGIA

### RADIOGRAFÍA DE TORAX

Radiológicamente la tuberculosis primaria se manifiesta por cuatro entidades: enfermedad en el parénquima, linfadenopatía, enfermedad miliar y derrame pleural. En el parénquima pulmonar se observa consolidación homogénea en todo el lóbulo con predominio en el inferior y en el medio. En niños menores de 2 años la atelectasia lobar o segmentaria es vista frecuentemente en el lóbulo superior o en el segmento medio del lóbulo medio. En aproximadamente dos tercios de los casos, el foco parenquimatoso se resuelve sin secuelas en la radiografía convencional, sin embargo, esta resolución puede

tardar hasta dos años; en los restantes casos persiste una cicatriz radiológica que se calcifica hasta un 15% de los casos, conocida como foco de Ghon, otros focos también pueden observarse, son opacidades parecidas a masas llamados tuberculomas, los cuales son visto en 9% de los casos, los tuberculomas pueden cavitarse y contener calcificaciones. La linfadenopatía se observa hasta en el 96% de los niños. La linfadenopatía es típicamente unilateral y del lado derecho, implicando el hilio y la región paratraqueal derecha, aunque es bilateral en un tercio de los casos. La combinación de ganglios hiliares calcificados y un foco de Ghon se llaman complejos de Ranke sugestivo de tuberculosis anterior. La enfermedad miliar se observa en niños, ancianos y personas inmunocomprometidas, afecta a 1 a 7% de los pacientes con todas las formas de tuberculosis, se manifiesta dentro de los 6 meses de la exposición inicial, la hiperinflación puede ser la característica más temprana; los hallazgos radiológicos clásicos son pequeños nódulos de 3mm distribuidos uniformemente con predominio en el lóbulo inferior en el 85% de los casos. El derrame pleural ocurre en una cuarta parte de los casos de tuberculosis, puede ser a menudo la única manifestación y se manifiesta 3 a 7 meses después de la exposición inicial; suele ser unilateral y las complicaciones son raras (empiema, fistula, erosión del hueso)<sup>22</sup>.

La radiografía de tórax se encuentra la tuberculosis activa o anterior en un 50% de los pacientes con tuberculosis meníngea, pero estos hallazgos carecen de especificidad en los entornos con una alta prevalencia de tuberculosis pulmonar<sup>11</sup>. Los datos radiográficos en una tuberculosis pulmonar en los niños pueden ser los siguientes: linfadenopatía hilar o mediastinal, hiperinflación segmentaria, atelectasias, consolidación alveolar, derrame pleural o empiema y raramente masa focal. La cavitación es común en adolescentes. La tuberculosis miliar se caracteriza por una sombra reticular fina bilateral, llamada "tormenta de nieve"<sup>22</sup>.

### **TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA**

Todos los pacientes con tuberculosis del sistema del nervioso central preferentemente deben ser evaluados con tomografía de cráneo contrastada ya sea antes o durante las primeras 48 horas de tratamiento<sup>4</sup>. En una serie de casos se encontró que el realce meníngeo basal y el tuberculoma tuvieron 89% de sensibilidad y 100% de especificidad en el diagnóstico de meningitis tuberculosa<sup>2</sup>. En los pacientes con tuberculosis meníngea presentaron en la TAC de cráneo hidrocefalia en 94% de los pacientes estudiados y realce basilar en 93% de los pacientes de los pacientes estudiados<sup>14</sup>. En una serie de casos de niños menores de un año de edad se encontró que todos los pacientes tuvieron características de Tuberculosis meníngea en los estudios de imagen, presentando hidrocefalia en el 100% de los pacientes, reforzamiento de la cisterna basilar 14% de los pacientes e infarto de los ganglios basales bilateral en el 29% de los casos estudiados<sup>15</sup>.

El típico hallazgo radiológico es el realce meníngeo basal, por lo general más pronunciado en las cisternas basales. La complicación más común de la meningitis tuberculosa es la hidrocefalia comunicante causada por el exudado inflamatorio que obstruye las cisternas basales. A veces se puede producir hidrocefalia no comunicante por el efecto de masa que produce un tuberculoma que obstruye el flujo del LCR. Esto se puede apreciar tanto en la TAC de cráneo como en la resonancia magnética. Los infartos isquémicos son también una complicación común, vista en 20 a 40% de los pacientes en la TAC de cráneo, sobre todo en los ganglios basales o en las regiones internas de la cápsula, que resultan de compresión vascular y oclusión de pequeños vasos perforantes. La lesión más común del parénquima del SNC es el tuberculoma (granuloma tuberculoso). Esta lesión puede ser solitaria múltiple o miliar, y puede ser visto en cualquier sitio del parénquima cerebral, aunque ocurre con más frecuencia en los lóbulos frontal y parietal; pueden coexistir junto con la meningitis tuberculosa. En la TAC los tuberculomas aparecen como masas redondas o lobuladas con atenuación baja o alta, tienen un anillo homogéneo y paredes irregulares de espesor variable. En la TAC los abscesos tuberculosos aparecen como lesiones hipoatenuadas con edema circundante, con efecto de masa y realce del anillo<sup>22</sup>.

### **RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR**

La resonancia magnética (RM) tiene mayor sensibilidad que la TAC para la detección de anomalías como el realce meníngeo, infartos, y tuberculomas, en especial de las lesiones que afectan tallo cerebral, el cerebelo y el grado de exudados inflamatorios y ayuda a discriminar otros trastornos<sup>2,11</sup>.

En la resonancia magnética contrastada en los cortes axiales de T1, se observa un realce meníngeo florido de predominio en las cisternas basales con un cierto grado de participación de las meninges en las convexidades cerebrales y en las cisuras de Silvio. Los hallazgos en la resonancia magnética de tuberculoma dependerán si el tuberculoma se caseifico, y si es así, si el centro es líquido o sólido. Se cree que progresa de no caseificante a caseificante y después de un centro sólido a un centro líquido. Un tuberculoma no caseificante es hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y homogéneo con gadolinio. Los tuberculomas con un centro sólido son isointensos a hipointensos en T1 y T2. Usualmente tienen edema circundante, que es hiperintenso en T2. Los tuberculomas caseosos con centro líquido son hipointenso en T1 e hiperintensos en T2, con un anillo hipointenso en T2 que representa la cápsula. Los bordes del tuberculoma se realzan con gadolinio. Los abscesos tuberculosos pueden ser similares en apariencia a los tuberculomas caseificantes con líquido en el centro, aunque son más grandes y multiloculados<sup>22</sup>.

Las imágenes de la tuberculosis meníngea espinal consisten en loculación del LCR y obliteración de espacio subaracnoideo espinal, con pérdida del contorno espinal en la columna cervicodorsal y apelmazamiento de las raíces nerviosas de la región lumbar. Las imágenes contrastadas revelan imágenes nodulares densas con realce lineal intradural, que puede llenar el espacio subaracnoideo, sin contraste da la apariencia de una imagen normal. La meningitis tuberculosa crónica puede no tener realce. La siringomielia puede ocurrir como una complicación de la aracnoiditis y se observa como una cavitación en la médula espinal, demuestra intensidad de la señal del LCR en T1 y T2 y no muestra realce después de la administración de material de contraste<sup>22</sup>.

## ANGIOGRAFIA

Estudios angiográficos cerebrales en la tuberculosis meníngea en una significativa proporción de casos muestran estrechamiento de la carótida interna, la arteria cerebral media y anterior; las autopsias revelan vasculitis y fibrosis de la capa media. Un estudio de angiografía secuencial muestra vasoconstricción, seguida de vasodilatación y finalmente estenosis orgánica. Nuevas modalidades de imagen han demostrado vasoespasmo o perfusión cerebral alterada en la Tuberculosis Meníngea, estos incluyen la angi resonancia magnética, el doppler transcraneal y la tomografía como emisión de positrones<sup>12</sup>.

## TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Según la NOM 006 los fármacos de primera línea que se utilizan en el tratamiento primario de la tuberculosis son: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Estreptomina (S) y Etambutol (E). En todos los pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central, miliar (diseminada), u ósea, el tratamiento debe ser administrado durante un año aproximadamente, dividido en dos etapas: fase intensiva, 2 meses (diario de lunes a sábado con HRZE); y fase de sostén, 10 meses (intermitente, 3 veces a la semana, con HR). Las dosis en paciente pediátricos son:

FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA PARA NIÑOS <sup>1</sup>		
FARMACOS	Dosis diaria mg/kg	Dosis intermitente mg/kg
Isoniacida (H)	5-10	15-20
Rifampicina (R)	15	15-20
Pirazinamida (Z)	25 -30	50
Estreptomina (S)	20 -30	18
Etambutol (E)	20 - 30	50

La terapia cuádruple con rifampicina e isoniazida, inicialmente con pirazinamida y etambutol o estreptomina se recomienda para la tuberculosis del Sistema Nervioso Central. Etambutol y estreptomina cruzan la barrera hematoencefálica pobremente, excepto cuando las meninges están inflamadas. Un medicamento alternativo que logra una buena concentración en líquido cefalorraquídeo en niños con meningitis tuberculosa es la etionamida, sobre todo con una

dosis de 20 mg / kg / día. La duración total de 12 meses se recomienda generalmente, aunque la OMS recomienda un mínimo de 6 meses de tratamiento. Existen pautas de tratamiento bien establecidas, según la British Thoracic Society el tratamiento para tuberculosis del sistema nervioso central consiste en 2 meses de Rifampicina, isoniazida y pirazinamida, y se añade etambutol y estreptomina si se sospecha de resistencia, más 10 meses de isoniazida y rifampicina. Según la Academia Americana de Pediatría, el tratamiento consiste en 2 meses de rifampicina, isoniazida y pirazinamida más 7 a 10 meses de rifampicina e isoniazida. Según la Organización Mundial de la Salud el tratamiento de tuberculosis del sistema nervioso central consiste en 2 meses de rifampicina, isoniazida, pirazinamida más 4 meses de isoniazida y pirazinamida<sup>23</sup>.

## SECUELAS

La evolución de la tuberculosis meníngea esta fuertemente asociada con el estadio de la enfermedad al ingreso, un estudio realizado en Sudafrica muestra que en 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 a 20% tendrán secuelas incapacitantes como ceguera, sordera, calcificaciones intracraneales, diabetes insípida, obesidad, paraplejía, hidrocefalia, lesión de neurona motora superior o inferior y anormalidades mentales<sup>18</sup>.

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se produce cuando los niveles plasmáticos de arginina vasopresina se elevan en momentos en que la secreción fisiológica de la vasopresina de la hipófisis posterior normalmente debe estar suprimida. Dentro de su etiología se encuentra las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, como la meningitis y la encefalitis, dentro de estas se incluye la tuberculosis del sistema nervioso central. Para hacer el diagnóstico de esta complicación según Bartter and Schwartz debe tener una osmolaridad efectiva menor a 275mOsm/Kg H<sub>2</sub>O; osmolaridad urinaria > 100 mOsm / kg H<sub>2</sub>O; euvolemia clínica, con ausencia de signos de hipovolemia (hipotensión ortostática, taquicardia, disminución de la turgencia de la piel, membranas mucosas secas) o hipervolemia (edema subcutáneo, ascitis); excreción urinaria de sodio elevada con ingesta de sal y agua normales. La ausencia de otras causas potenciales de hipoosmolalidad normovolémica: hipotiroidismo, hipoadrenalismo y el uso de diuréticos. Puede haber hipouricemia y podemos encontrar los niveles de vasopresina elevados. Cualquier trastorno del sistema nervioso central puede causar potencialmente hipersecreción de vasopresina excitando vías inespecíficas a través de focos irritativos o disminuyendo el nivel de inhibición<sup>24</sup>.

## PREVENCION

En la actualidad, la vacunación con BCG cubre el 85% de los recién nacidos, y se ha estimado que cerca de 100 millones de niños están vacunados con la vacuna BCG al año Incluso cuando la tuberculosis del sistema nervioso central se desarrolla, la vacuna BCG parase mitigar la severidad de la enfermedad; la eficacia de la vacuna no es del 100%, por eso aunque hay una historia de vacunación se debe investigar la posibilidad de tuberculosis del sistema nervioso central<sup>8</sup>.

## METODOLOGÍA

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo y retrospectivo.

### POBLACIÓN

Se llevó a cabo una revisión de los expedientes clínicos de niños ingresados al Hospital Infantil de Tlaxcala del abril de 2007 a diciembre de 2011, con diagnóstico de alguna de las formas de tuberculosis del SNC.

### CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes en edad pediátrica con alguna forma tuberculosis del sistema nervioso central ya sea intracraneal o espinal, en el periodo abril de 2007 a diciembre de 2011 ingresados al Hospital Infantil de Tlaxcala.

### CRITERIOS DE ELIMINACION

Paciente que ingreso con Influenza H1N1, que posteriormente desarrollo fiebre de origen desconocido, con LCR no sugestivo de meningitis tuberculosa, con PCR positiva para Mycobacterium tuberculosis e hidrocefalia como único hallazgo en la TAC de cráneo.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con otras formas de tuberculosis diseminada

### VARIABLES CLÍNICAS

- Duración de síntomas de más de 5 días (cefalea, irritabilidad, vómitos, fiebre, rigidez de nuca, convulsiones, déficit neurológico focal, alteración de la conciencia, letargo).
- Síntomas sugestivos de TB (uno o más de los siguientes): pérdida de peso o pobre ganancia ponderal, sudores nocturnos o tos persistente por más de 2 semanas.
- Historia reciente (en el año pasado) de contacto con un individuo con sospecha de TB pulmonar o positivo a Tuberculosis o ensayo de liberación con interferón gamma (únicamente en niños menores de 10 años de edad).
- Parálisis de los nervios craneales: II, III, IV, VI, VII y VIII.

### VARIABLES DE LABORATORIO:

Líquido cefalorraquídeo sugestivo de tuberculosis del sistema nervioso central; prueba de Mantoux positiva, PCR para *Mycobacterium tuberculosis* o ensayo de liberación de interferón gamma.

#### **VARIABLES DE ESTUDIOS DE IMAGEN**

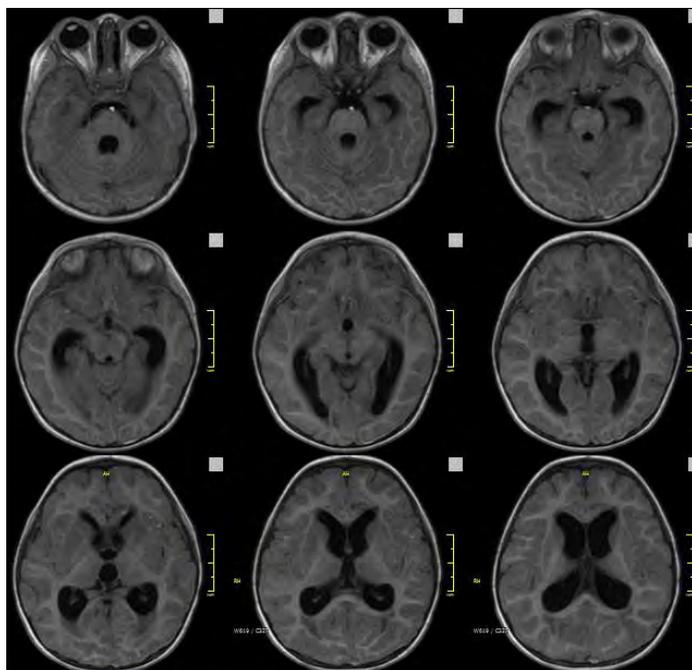
Si el paciente presenta algún dato sugestivo de tuberculosis del sistema nervioso central como Hidrocefalia, realce meníngeo basal, tuberculoma, absceso tuberculoso, infarto y/o Hiperdensidad basal antes del contraste.

## CASOS CLÍNICOS

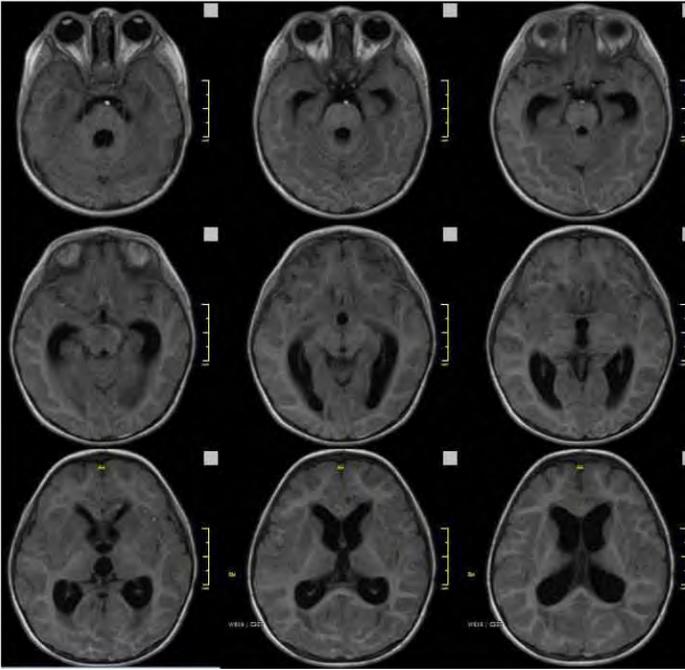
### CASO 1

Lactante femenino de 21 meses de edad, la cual ingresa en el tercer periodo clínico de tuberculosis del SNC, originaria de San Pablo del Monte, Tlaxcala, la cual tuvo antecedente de contacto con caso confirmado de tuberculosis pulmonar (la madre), con cuadro de 2 meses de evolución, con pérdida de peso de 2 kgs aproximadamente en 2 meses. Ingresa con talla normal para su edad y peso- talla normal según Waterlow, con desnutrición aguda leve según Gómez. Dentro de los datos clínicos de esta paciente cuenta con historia de fiebre, vómito en proyectil, irritabilidad, alteraciones de la conciencia, cambios de la conducta, crisis convulsivas. A su ingreso con alteraciones motoras manifestadas como cuadriparesia, signo de Kernig, Brudzinski, parálisis del III y VII par craneal. La paciente presentó síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. LCR con hiperproteíorraquia de 82.3, leucocitos de 25, neutrófilos 70%, linfocitos 30%, glucosa de LCR 49, glucosa sérica de 77, proporción glucosa en plasma/glucosa en Líquido cefalorraquídeo de 0.63, cultivos de aerobios negativo. Se realiza radiografía de tórax en la cual se observan datos clínicos positivos para tuberculosis pulmonar: caracterizada por linfadenopatía parahiliar bilateral e hiperinsuflación focal. La TAC de cráneo mostro: hidrocefalia, reforzamiento basal y tuberculoma, como se muestra en las figuras 1 al 9. Las secuelas de la paciente fueron retraso psicomotor, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, parálisis de III y VII par craneal, ceguera por atrofia papilar y cuadriparesia espástica.

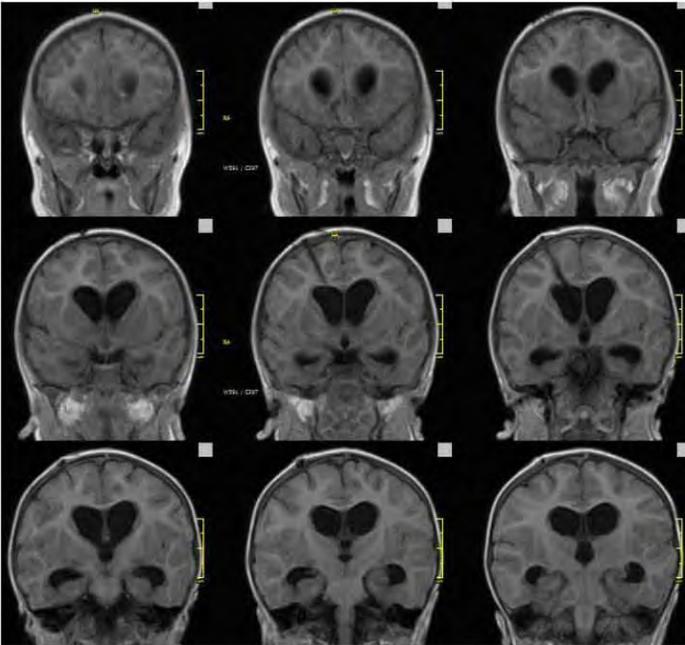
### IMÁGENES DE CASO 1



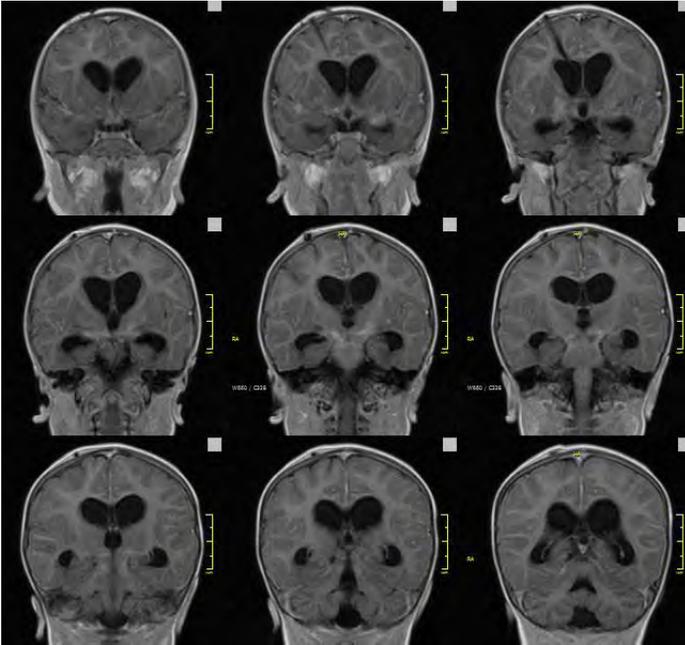
**Ilustración 1** Resonancia Magnética de cráneo en T1 en cortes axiales en la cual se muestra hidrocefalia y reforzamiento basal



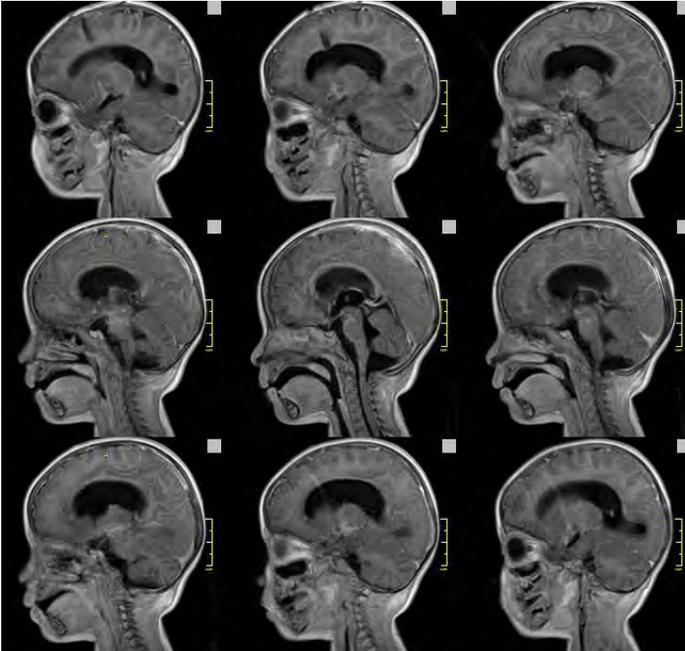
**Ilustración 2** RM de cráneo en T1 contrastada en cortes axiales en la cual se muestra hidrocefalia y reforzamiento basal, más pronunciado en las cisternas basales.



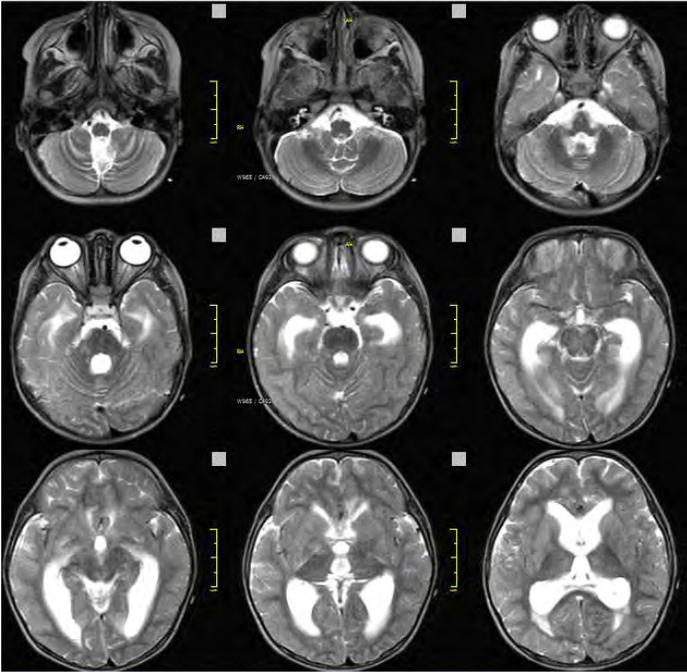
**Ilustración 3** RM de cráneo en T1 en fase simple, en corte coronal en los cuales se continúa apreciando hidrocefalia y reforzamiento en cisternas basales.



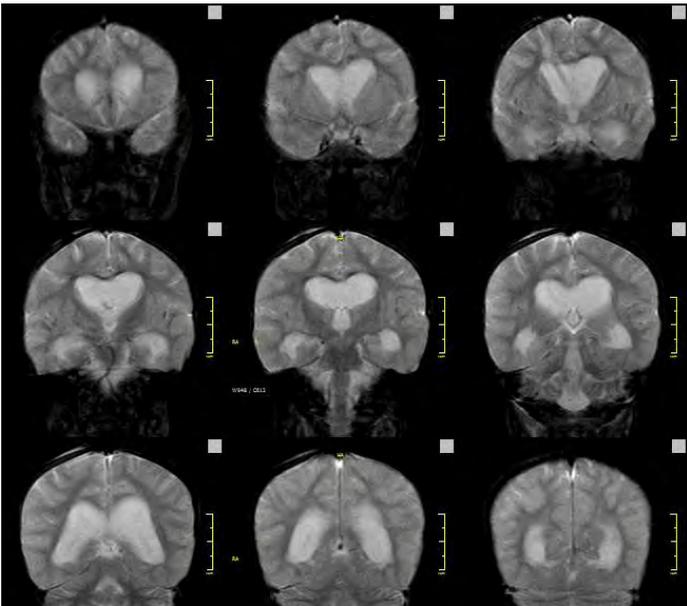
**Ilustración 4** RM de cráneo en T1 contrastada, en corte coronal, en la cual se aprecia hidrocefalia y meningitis tuberculosa.



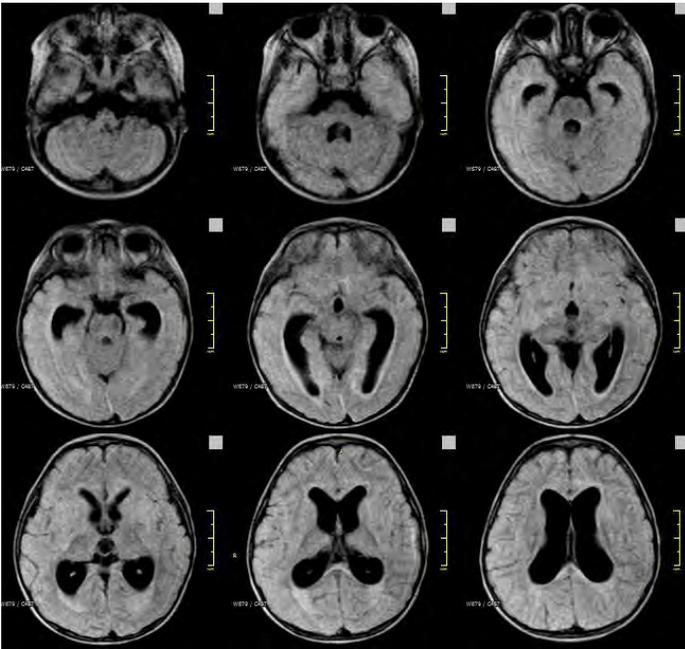
**Ilustración 5** RM de cráneo en T1 contrastada en corte sagital en el cual se observa hidrocefalia no comunicante, un tuberculoma occipital.



**Ilustración 6** RM de cráneo en T2 corte axial, en la cual se aprecia reforzamiento basal e hidrocefalia.



**Ilustración 7** RM de cráneo en T2, en cortes coronales, en los cuales se observa tuberculoma occipital izquierdo e hidrocefalia no comunicante.



**Ilustración 8** RM de cráneo en FLAIR, en cortes axiales en los cuales se muestra hidrocefalia no comunicante.

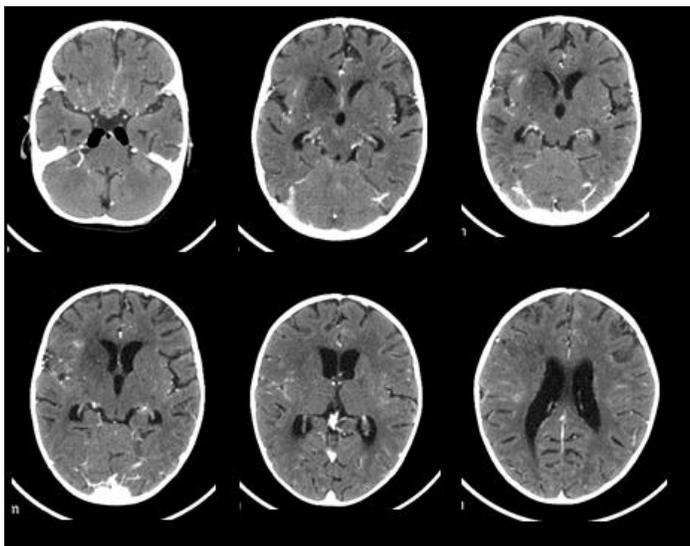


**Ilustración 9** RM de cráneo en corte axial en la cual no se encuentran datos de enfermedad cerebrovascular tuberculosa.

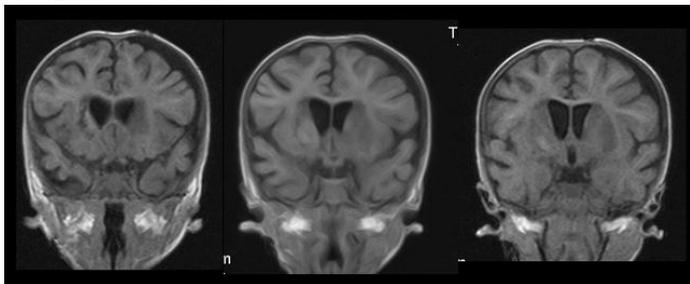
## CASO 2

Lactante femenino de 15 meses de edad, originaria de Zacatlán, Puebla, sin antecedente de contacto con caso confirmado de tuberculosis pulmonar. Su estado nutricional al ingreso Retraso en el crecimiento con desnutrición aguda moderada según Gómez y Waterlow. Cuadro de 11 días de evolución con irritabilidad, alteraciones de la conciencia, cambios en la conducta, crisis convulsivas, fiebre, vómito en proyectil; a la exploración física con cuadriparesia espástica, parálisis del III para craneal, colocándose en el segundo periodo clínico de la tuberculosis del SNC. Se realiza prueba de Mantoux con lectura a las 72hrs de 15mm. LCR con las siguientes características: proteínas 268.2, leucocitos 0, glucosa 25, glucosa sérica 101, proporción glucosa líquido ceforraquídeo/glucosa sérica de 0,24. Reacción en cadena de polimerasa en líquido ceforraquídeo para *Mycobacterium Tuberculosis* positiva, cultivo de aerobios negativo. Radiografía de tórax positiva para tuberculosis pulmonar con linfadenopatía parahiliar bilateral e infiltrado alveolar parahiliar e hiperinflación a nivel parahiliar. La tomografía axial computarizada de cráneo mostró hidrocefalia, vasculitis, reforzamiento basal y absceso tuberculoso como se muestra en las figuras 10 a 12. Presento como secuelas retraso psicomotor y cuadriparesia espástica.

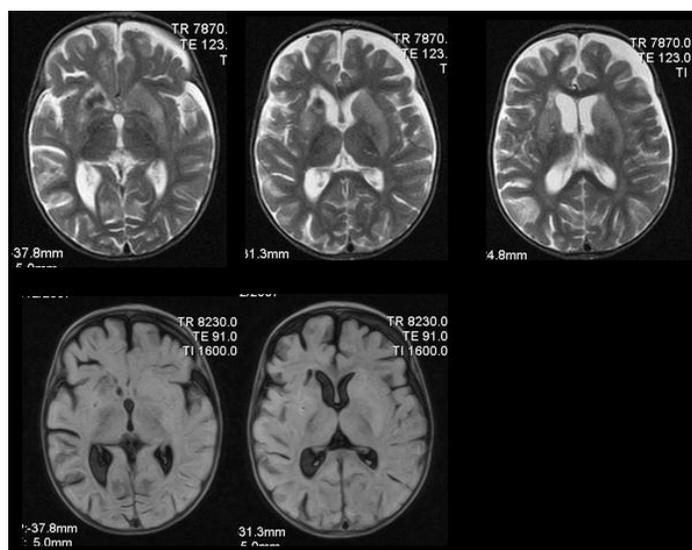
### IMÁGENES DE CASO 2



**Ilustración 10** TAC de cráneo contrastada en la cual se aprecia absceso tuberculoso temporoparietal derecho y reforzamiento basal.



**Ilustración 11** RM de cráneo en T1, en corte coronal en el cual se aprecia reforzamiento basal.

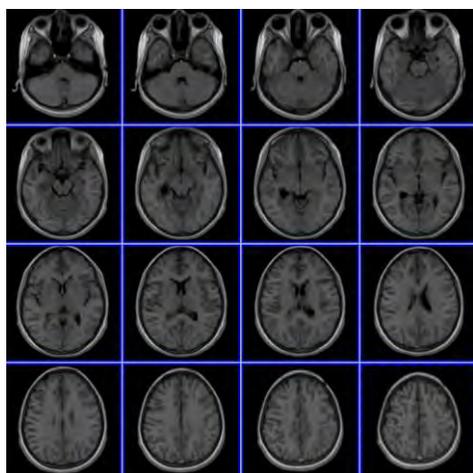


**Ilustración 12** RM de cráneo en secuencia T2, en la cual se observa absceso tuberculoso temporoparietal derecho y meningitis tuberculosa.

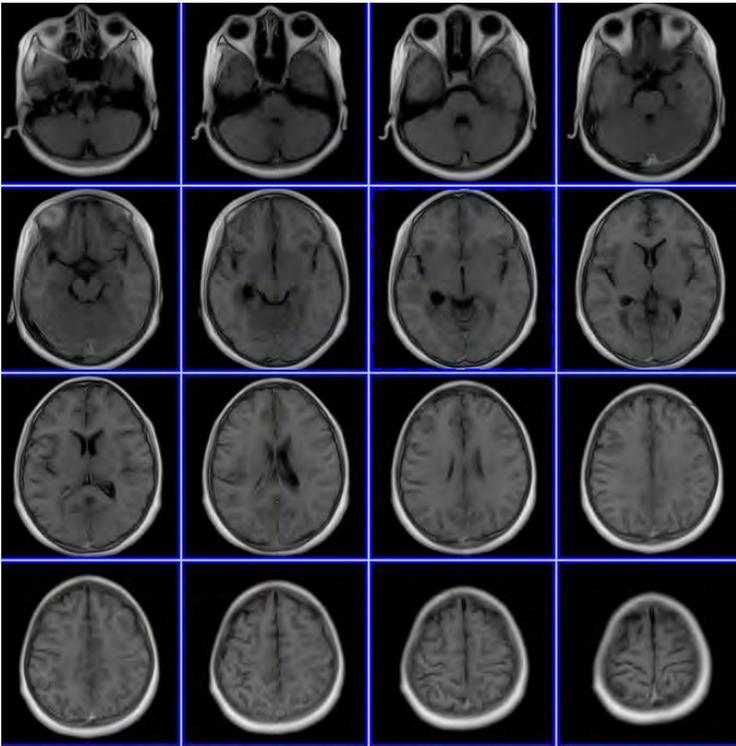
### CASO 3

Adolescente femenino de 11 años de edad, originaria de Zacatelco, Tlaxcala, con contacto sospechoso de tuberculosis pulmonar (la abuela). Su estado nutricional al ingreso Peso/talla normal según Waterlow y desnutrición aguda leve según Gómez. Cuadro de 20 días de evolución con tos, fiebre, vómito alteraciones de la conciencia, cefalea, cambios de la conducta, crisis convulsivas; a la exploración física signos meníngeos negativos, cuadriparesia espástica, pares craneales normales, colocándose en el segundo periodo clínico de la tuberculosis del SNC. Se realiza prueba de Mantoux con lectura a las 72hrs con anergia. Se realiza punción lumbar con los siguientes resultados: proteínas 109.1, leucocitos 20, neutrófilos 75%, linfocitos 25%, glucosa en líquido cefalorraquídeo 26, glucosa sérica 154, proporción glucosa líquido cefalorraquídeo/glucosa sérica 0.16, reacción en cadena de polimerasa para *Mycobacterium tuberculosis* positiva, cultivo de aerobios negativa. Radiografía de tórax sin datos radiográficos de tuberculosis pulmonar. Tomografía axial computarizada de cráneo con reforzamiento basal, tuberculoma, infarto y absceso tuberculoso, como se muestra en las figuras 13 a 19. La paciente tuvo como secuela alteraciones de la conducta.

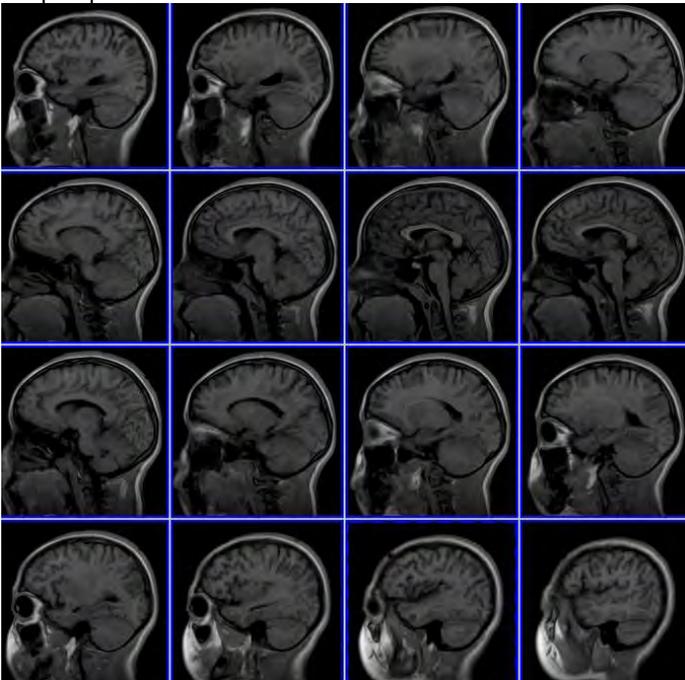
### IMÁGENES CASO 3



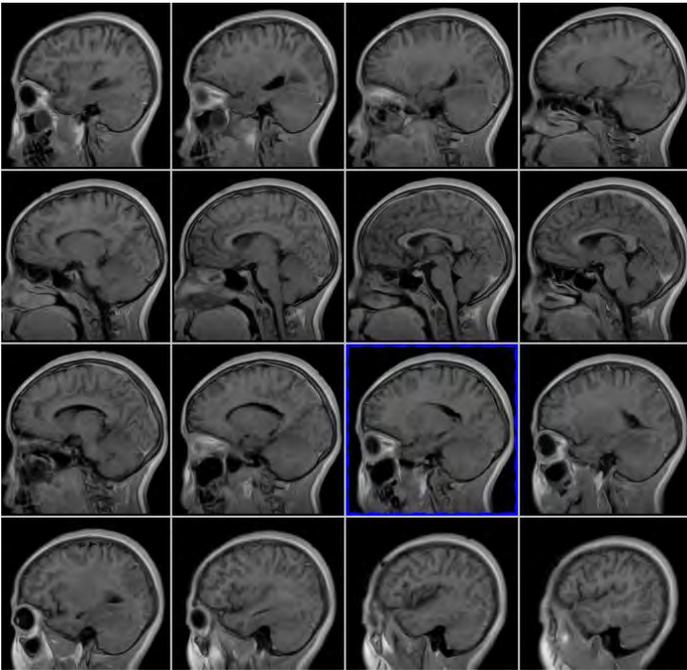
**Ilustración 13** RM de cráneo en T1 simple, cortes axiales en los cuales se aprecia reforzamiento basal.



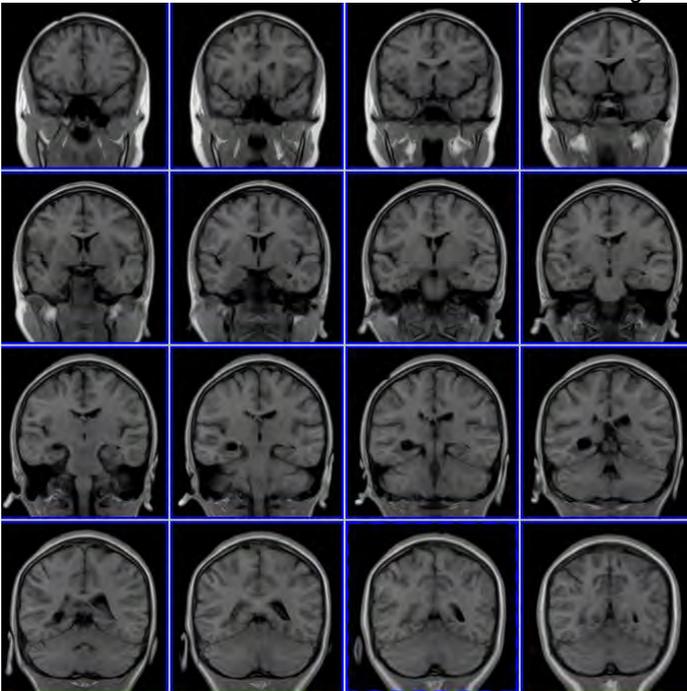
**Ilustración 14** RM de cráneo en T1 contrastada, cortes axiales, en las cuales se aprecia reforzamiento basal, tuberculoma temporoparietal derecho.



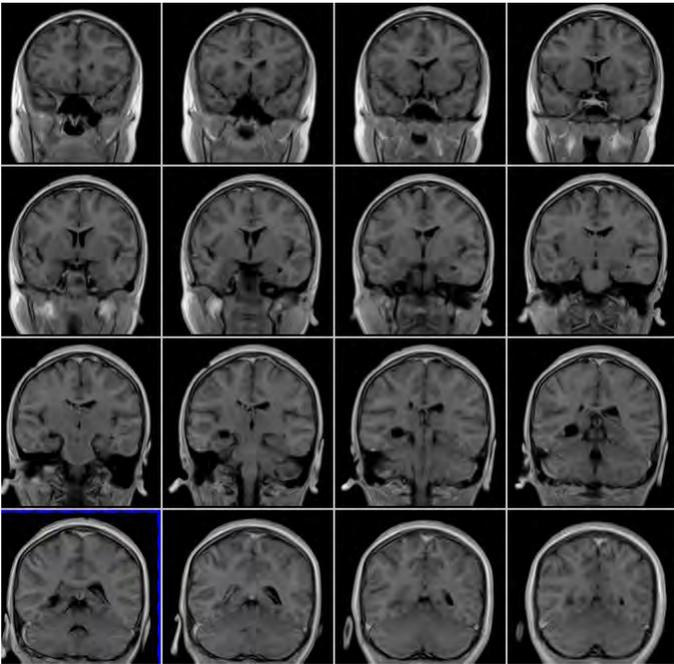
**Ilustración 15** RM de cráneo en T1 simple, cortes sagitales en las cuales se aprecia reforzamiento basal.



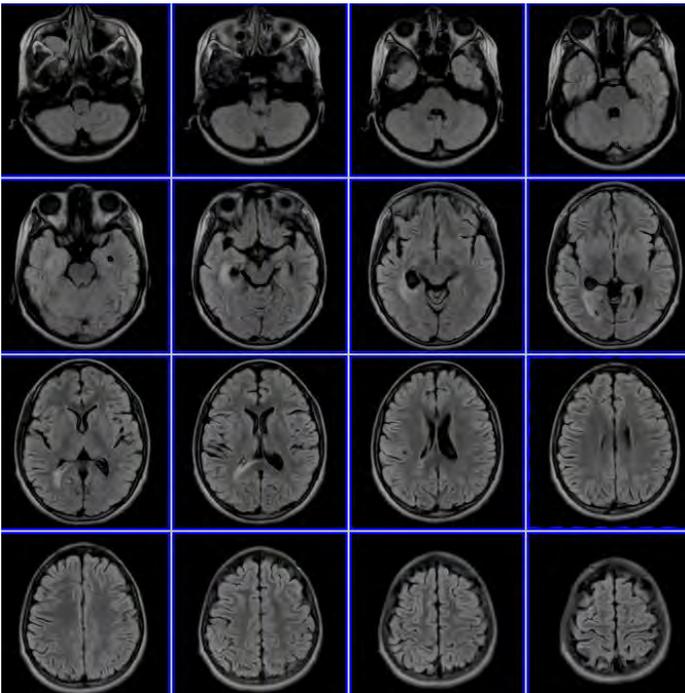
**Ilustración 16** RM de cráneo en T1 contrastada con meningitis tuberculosa.



**Ilustración 17** RM de cráneo en T1 simple, cortes coronales.



**Ilustración 18** RM de cráneo, en T1 contrastada en cortes coronales.



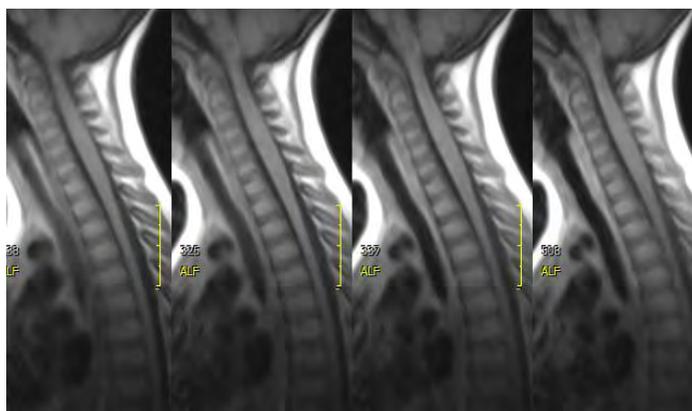
**Ilustración 19** RM de cráneo en FLAIR, cortes axiales.

#### CASO 4

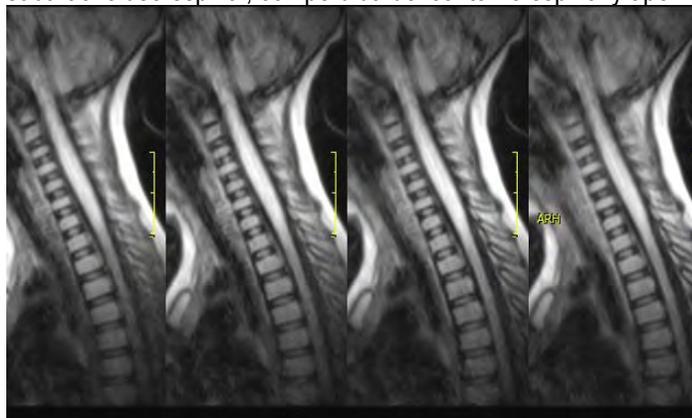
Lactante femenino de 24 meses de edad, con desnutrición aguda leve según Gómez, inicia 24 horas antes de su ingreso con presenta dificultad para la marcha, con debilidad de hemicuerpo izquierdo y posteriormente alteración del

estado de alerta con tendencia a la somnolencia, posteriormente inicia con cuadriparesia flácida, arreflexia, falta de respuesta a estímulo nociceptivo hasta la región de los pezones y mal manejo de secreciones, por lo que a su ingreso requirió de fase tres de ventilación, colocándose en el segundo periodo clínico de tuberculosis del SNC. A la exploración física con pupilas isocóricas de 3mm, hiporreactivas a la luz, movilizaba cuello y elevaba el hombro al estímulo nociceptivo, tono y trofismo conservados, fuerza muscular 0/5 proximal y distal, reflejos de estiramiento muscular 0/++++, no Babinski ni sucedáneos, respondía a estímulos nociceptivos y gesticulación al estimular por arriba de los pezones, pérdida del control del esfínter vesical y anal, cursando con síndrome medular, requiriendo de protocolo NASCIS2 e ingreso a terapia intensiva. Se realiza prueba de Mantoux con lectura a las 72hrs con anergia. Se realiza PCR para *Mycobacterium tuberculosis* la cual se reporta positiva. Resonancia magnética nuclear contrastada en cortes axiales de T1 con realce meníngeo basal, en la médula espinal en fase simple y contrastada con realce lineal intradural hasta el espacio subaracnoideo y datos de aracnoiditis, como se muestra en las figuras 20 a 28. Tuvo como secuelas cuadriparesia motora y retraso psicomotor.

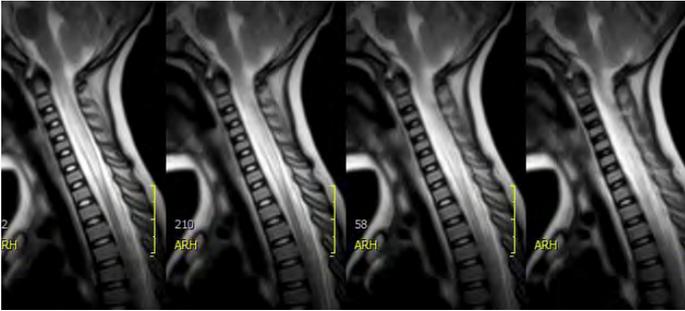
#### IMÁGENES CASO 4



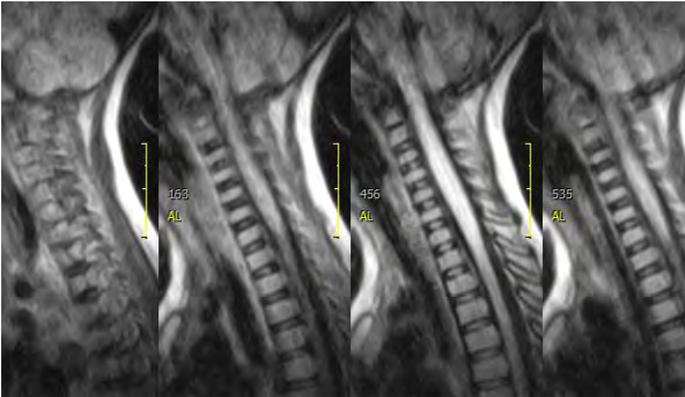
**Ilustración 20** RM de columna torácica en la cual se aprecia meningitis tuberculosa espinal, obliteración de espacio subaracnoideo espinal, con pérdida del contorno espinal y apelmazamiento de las raíces nerviosas de la región torácica



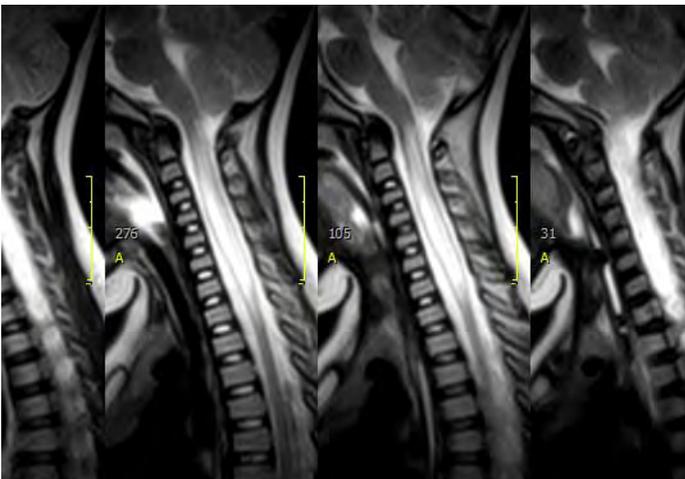
**Ilustración 21** RM de medula espinal torácica en T1, en la cual se aprecian datos de aracnoiditis.



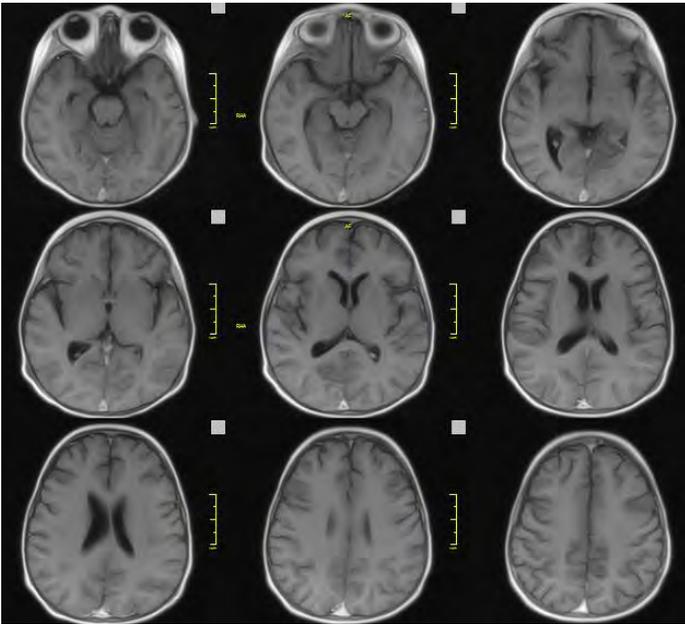
**Ilustración 22** RM de médula espinal torácica, en T2 cortes sagitales, en los cuales se muestran una cavitaciones, que podrían ser una dato de siringomielia.



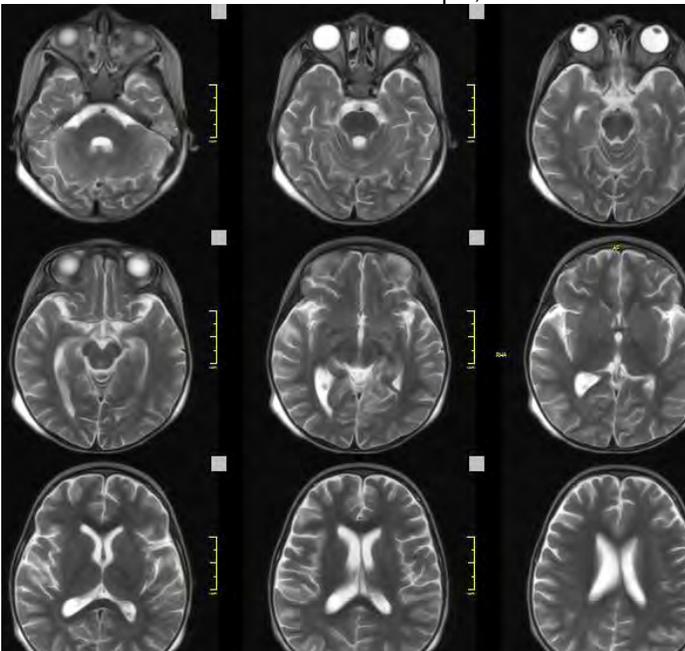
**Ilustración 23** RM de médula espinal corte sagital, en el cual se muestra datos de aracnoiditis.



**Ilustración 24** RM de médula espinal torácica, en la cual se muestran datos de cavitación, que pudiera ser dato de siringomielia.



**Ilustración 25** RM de cráneo en fase simple, en la cual se muestra reforzamiento basal.



**Ilustración 26** RM de cráneo en cortes axiales, en T2, en el cual se muestran datos de reforzamiento meníngeo basal.

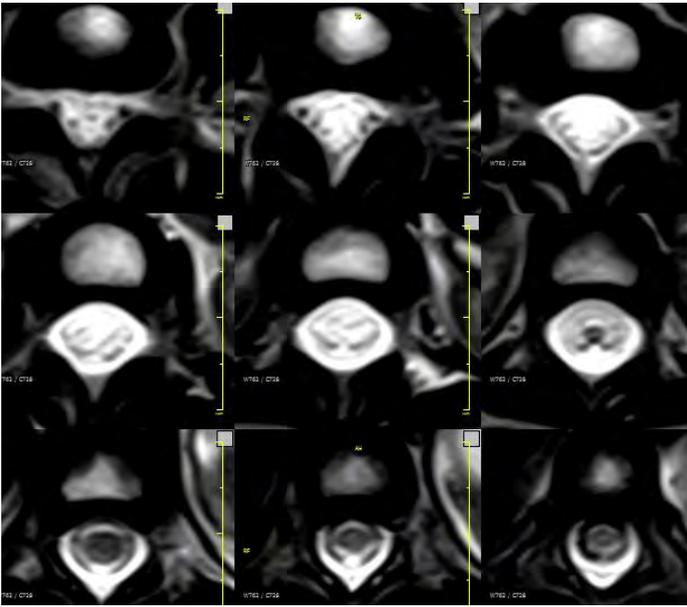
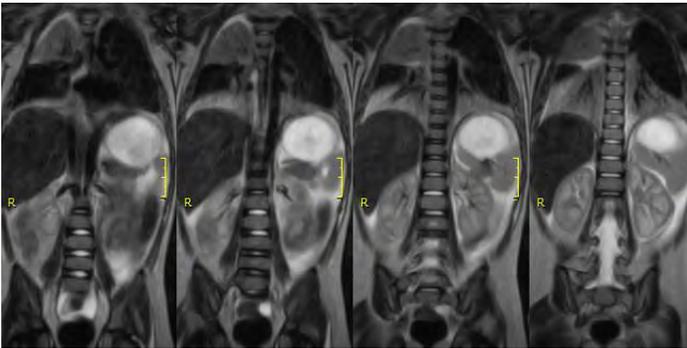


FIGURA 28



## DISCUSION

De los 4 pacientes estudiados durante un periodo de 4 años el rango de edad de presentación fue de 15 a 132 meses de edad, con una media de 73.5 meses, con un 75% de predominio de lactantes, el 100% de los pacientes estudiados fueron del sexo femenino. Según *Tung, Lai, et al* en su estudio en Taiwán, de mayo de 1986 a diciembre de 2000, durante 15 años, estudiaron 7 pacientes menores de un año, con un rango de 5 a 11 meses de edad, lo cual difiere con nuestros casos; lo que difiere con estos autores es que ellos encontraron que 86% de sus pacientes fueron del sexo masculino y sólo 14% del sexo femenino; lo que coincide con nuestro caso es que sus pacientes ingresaron en estadio II y III de tuberculosis del sistema nervioso central. El 29% de sus pacientes tuvieron contacto con un caso sospechoso de tuberculosis, comparado con nuestro estudio en el que el 50% de los casos tuvieron este antecedente. El 100% de nuestros pacientes presentaron alteraciones de la conciencia, mientras que en el estudio antes mencionado sólo el 43% presentaron este dato clínico. El 71% de sus pacientes presentaron crisis convulsivas mientras que el 75% de nuestros casos presentaron crisis convulsivas. En cuanto a prueba de Mantoux el 86% de los pacientes de *Tung, Lai, et al* presentaron respuesta positiva para PPD, mientras que en nuestros paciente mexicanos sólo el 25% de estos presento respuesta positiva y el 50% anergia. En ese estudio el 57% de los pacientes presentaron datos sugestivos de tuberculosis en la radiografía de tórax, mientras que en el nuestro casi coincide con un 50%. Según su estudio sólo el 14% de sus pacientes presentaron realce meníngeo basal, mientras que el 100% de nuestros pacientes lo presentaron; todos los pacientes de ese estudio presentaron hidrocefalia mientras que sólo el 50% de nuestros pacientes presentaron hidrocefalia. Todos los pacientes de nuestro estudio presentaron LCR compatible con meningitis tuberculosis y en el estudio de *Tung, Lai, et al* todos los pacientes también lo presentaron.

Comparándonos con el estudio realizado en el Hospital Infantil de México por *Coria J, Lozano FM, et al* con 47 pacientes de 1991 a 2000 en pacientes mexicanos, también encontraron predominio de pacientes lactantes en un 66%, mientras que en nuestro estudio predominio en un 75%. Según este estudio el género femenino fue de 49% y el masculino de 51%, mientras que en nuestro estudio predominio el género femenino en un 100%. En el estudio de *Coria J, Lozano FM, et al* el 54% de sus pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central ingresaron en estadio II, mientras que en el nuestro ingresaron en ese mismo estadio pero el 75%. Los datos clínicos más frecuentes de este estudio fueron fiebre (66%), anorexia (53%), irritabilidad (46%) y alteraciones de la conducta en 20% de ellos; mientras que en nuestro estudio fueron alteraciones de la conciencia, irritabilidad o cefalea, cambios en la conducta y alteraciones motoras en el 100% de los pacientes. *Coria J, Lozano FM et al* la mayoría de sus pacientes fueron diagnosticados a través de LCR (74%) y 23% de los pacientes por PCR, mientras que en este estudio el 100% de nuestros pacientes tuvo LCR compatible con tuberculosis del sistema nervioso central y 75% PCR positiva para *Mycobacterium tuberculosis*. En cuanto a el hallazgo de radiografía de tórax compatible o sugestivo con tuberculosis pulmonar el 100% de los pacientes del Hospital Infantil de México lo presentaron y en el Hospital Infantil de Tlaxcala sólo el 50% de estos. Los hallazgos más sobresalientes en el estudio de *Coria J, Lozano FM* en la TAC de cráneo fueron hidrocefalia no comunicante (48%) y aracnoiditis basal (36%), mientras que en el Hospital Infantil de Tlaxcala los hallazgos más sobresalientes fueron reforzamiento basal en el 100% de estos, hidrocefalia y tuberculomas en el 50% de nuestros pacientes. La secuela más frecuente en los pacientes del HIM fue epilepsia, mientras que predominaron las el retraso psicomotor y las alteraciones motoras, lo que debe alertarnos en la detección temprana de esta entidad.

Según la Norma Oficial Mexicana 006-SSA2-1993, nuestras cuatro pacientes cumplen criterios clínicos y paraclínicos para el diagnóstico de caso confirmado de tuberculosis meníngea, de las cuales una de ellas se manifestó como mielitis tuberculosa espinal (25%), predominando la forma intracraneal en un 75% de los casos. Según *Suzaan Marais, Guy Thwaites et al* los cuatro pacientes estudiados cumplen un puntaje mayor de 12 para definirse como caso definitivo de meningitis tuberculosa.

Según *Farinha, Razali et al* en un estudio retrospectivo hecho en Londres en un periodo de 20 años, del año 1977 al año 1997 de nueve pacientes que cumplían criterios para tuberculosis del sistema nervioso central fueron identificados 38 niños con tuberculosis del sistema nervioso central. En cuanto la edad el rango de sus pacientes fue de 8 a 192 meses, con una media de 100 meses, mientras que nuestra media fue de 73.5 meses. En cuanto al cuadro clínico de sus pacientes 79% presentaron alteraciones de la conciencia, 66% déficit neurológico focal y 66% fiebre; mientras que en nuestro estudio todos

los pacientes presentaron alteraciones de la conciencia, 50% presentaron déficit neurológico focal (parálisis de nervios craneales) y la fiebre se presentó en 50% de nuestro hospital. La prueba de Mantoux fue positiva en 51% de los pacientes estudiados en Londres, mientras que en nuestro estudio sólo el 25% presentó prueba de Mantoux positiva, y 50% de ellos presentó anergia. El 60.5% tenían meningitis tuberculosa, 26.3% de sus pacientes tuvieron meningitis asociada a tuberculomas y 13.1% de sus pacientes tenían tuberculomas solamente. Comparándonos con ese estudio en Londres el 50% de nuestros pacientes tuvieron sólo meningitis tuberculosa, de las cuales una fue intracraneal y otra espinal; meningitis asociada a tuberculoma se presentó en el 50% de nuestros pacientes y ninguno de nuestros pacientes presentó en los hallazgos únicamente tuberculoma. El 40% de los pacientes de *Farinha, Razali et al* tuvieron anomalías en la radiografía de tórax sugestivas de tuberculosis pulmonar, mientras que nuestros pacientes en 50%. Lo que casi coincide con nuestros pacientes es que los pacientes de Londres presentaron realce meníngeo basal en el 93% y nuestros pacientes en el 100% se presentó esta característica.

Existen pocos artículos de tuberculosis del SNC tipo espinal, de los cuales la mayoría son hechos en adultos. Según Orozco y Nesbitt en un reporte de un caso de una paciente de 14 años con diagnóstico de meningitis tuberculosa complicada con mielitis tuberculosa en el Hospital Infantil de Chihuahua, presentó su cuadro clínico de 30 días de evolución con cefalea generalizada, vómitos en proyectil, crisis convulsivas tónico clónico generalizadas, diplopía, ataxia, dismetría, parálisis del sexto par, signo de Kernig y Brudzinski, extremidades hiperreflexicas, pérdida de la movilidad y sensibilidad de las extremidades inferiores, pérdida del control del esfínter vesical y anal, LCR sugestivo de tuberculosis meníngea; ADA positiva y PCR para *Mycobacterium tuberculosis* en LCR positiva; radiografía de tórax sugestiva de tuberculosis pulmonar; TAC con tuberculosis meníngea e hidrocefalia; RM de médula espinal con alteración de la intensidad de la médula espinal a nivel de los cuerpos vertebrales T3 y T4, compatibles con mielitis. Comparándola con nuestro caso difiere de la edad de nuestra paciente de 24 meses, clínicamente nuestra paciente inició súbitamente 24 horas antes de su ingreso, no presentó síndrome cerebeloso a su ingreso, lo que coincide es que presentó pérdida de la movilidad y sensibilidad de las extremidades pero hasta nivel de los pezones, así como pérdida del control del esfínter vesical y anal, ella no presentó signos meníngeos positivos. Ambas pacientes con PCR para *Mycobacterium tuberculosis* positiva, nuestra paciente presentó en la resonancia magnética datos de meningitis tuberculosa tipo espinal y mielitis tuberculosa espinal torácica.

## CONCLUSIONES

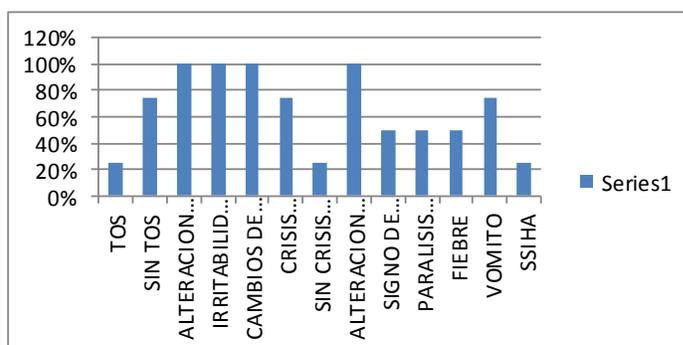
La tuberculosis en el estado de Tlaxcala es una realidad y un gran problema de salud pública que afecta a la población pediátrica principalmente a los lactantes. La tuberculosis del sistema nervioso central se debe considerar como antecedente exista o no contacto con caso sospechoso de tuberculosis. La desnutrición se asoció en el 100% de nuestros pacientes como un factor de riesgo para tuberculosis del sistema nervioso central. La tuberculosis del sistema nervioso central de acuerdo con nuestros resultados deberá sospecharse en todo paciente en edad pediátrica con alteraciones de la conciencia, cefalea o irritabilidad, alteraciones de la conducta y alteraciones motoras; LCR con pleocitosis, predominio de neutrófilos, hipogluorraquia, hiperproteorraquia y alteración de la relación glucosa LCR/glucosa sérica, aun sin tener los estudios de imagen al ingreso del paciente. Una prueba de Mantoux con anergia no descarta tuberculosis del sistema nervioso central. Utilicemos la radiografía como una herramienta poderosa para apoyar el diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central, pero no necesariamente su ausencia nos descarta esta afección. La identificación de los estadios clínicos de la tuberculosis del sistema nervioso central deberán ser excesivamente conocidos por todos los pediatras a través de diferentes medios de comunicación ya que la mayoría de los casos fueron sospechados en el estadio II y III de la enfermedad. La identificación del realce meníngeo basal deberá ser identificado por todos los pediatras Tlaxcaltecas ya que esta característica se encontró en todos los pacientes estudiados. La tuberculosis del sistema nervioso central deberá detectarse tempranamente ya que las secuelas neurológicas más importantes en nuestros pacientes fueron retraso psicomotor y alteraciones motoras, condiciones que afectan la calidad de vida de los niños y sus familias.

## TABLAS Y GRÁFICAS

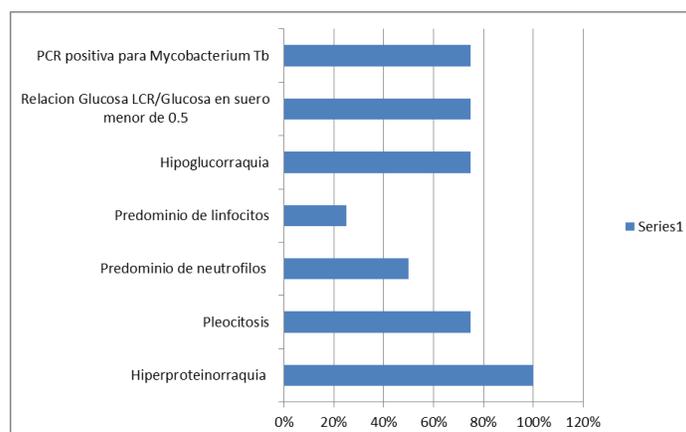
TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

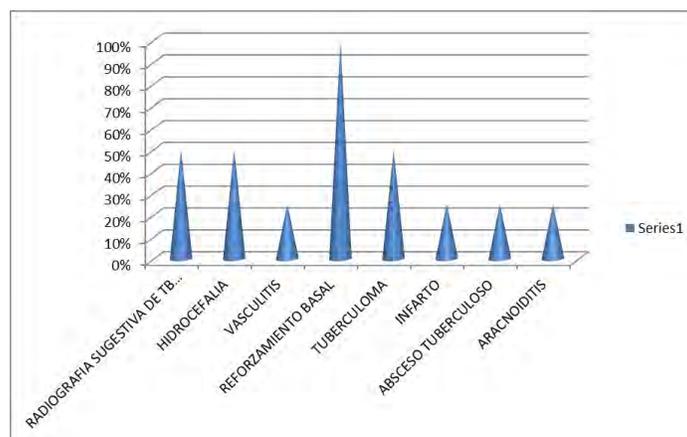
Género (femenino)	100%
Lactantes	75%
Adolescentes	25%
Contacto con caso sospechoso de tuberculosis	50%
Desnutrición aguda leve	75%
Retraso en el crecimiento con desnutrición aguda moderada	25%

GRAFICA 1 CUADRO CLÍNICO

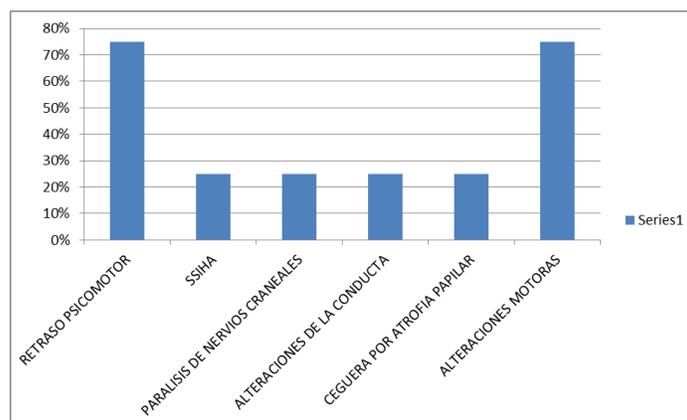


GRAFICA 2 LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO



**GRAFICA 3: ESTUDIOS DE IMAGEN****TABLA 2: DIAGNOSTICOS**

CASO 1	Meningitis tuberculosa intracraneal, tuberculoma. Hidrocefalia no comunicante
CASO 2	Enfermedad vascular cerebral tuberculosa, absceso tuberculoso, meningitis tuberculosa intracraneal.
CASO 3	Meningitis tuberculosa, tuberculoma, enfermedad vascular cerebral tuberculosa y absceso tuberculoso
CASO 4	Mielitis tuberculosa, meningitis tuberculosa espinal.

**GRAFICA 4: SECUELAS CLÍNICAS**

## BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.
  - <sup>2</sup> *Suzaan Marais, Guy Thwaites et al.* Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 803–12
  - <sup>3</sup> Tony Walls, Delane Shingadia. Global epidemiology of paediatric tuberculosis. *Journal of Infection* (2004) 48, 13–22.
  - <sup>4</sup> Cherian A, Thomas S. Central nervous system tuberculosis. *African Health Sciences* Vol 11 No 1 March 2011, 116- 27
  - <sup>5</sup> Tom G. Connell, Heather J. Zar, et al. Advances in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in HIV-Infected and HIV Uninfected Children. *The Journal of Infectious Diseases* 2011; 204:S1151.
  - <sup>6</sup> Coria J, Lozano FM, et al. Tuberculosis meningea en el Hospital Infantil de México: Análisis de las características clínicas en 47 casos. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*. Vol. XXI Núm. 81 julio-septiembre 2007.
  - <sup>7</sup> Patricia Schirmer, Cybele A. Renault et al. Is spinal tuberculosis contagious? *International Journal of Infectious Diseases* 14 (2010) 659–666.
  - <sup>8</sup> R. Bryan Rock, Michael Olin, et al. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr. 2008, p. 243–261.
  - <sup>9</sup> Feja, Saiman, et al. Tuberculosis in Children. *Clin Chest Med* 26 (2005) 295 – 312.
  - <sup>10</sup> Guy E. Thwaites, Johan F. Schoeman et al. Update on Tuberculosis of the Central Nervous System: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Clin Chest Med* 30 (2009) 745–754.
  - <sup>11</sup> Guy E Thwaites, Tran Tinh Hien. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005; 4: 160–70.
  - <sup>12</sup> G. Alistair Lammie, Richard H. Hewlett et al. Tuberculous cerebrovascular disease: A review. *Journal of Infection* (2009) 59, 156 -166.
  - <sup>13</sup> Adriana Hristea, Ruxandra V. Moroti et al. Paraplegia due to non-osseous spinal tuberculosis: report of three cases and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases* (2008) 12, 425—429.
  - <sup>14</sup> N. J. Farinha, K. A. Razali et al. Tuberculosis of the Central Nervous System in Children: a 20-Year Survey. *Journal of Infection* (2000) 41, 61–68.
  - <sup>15</sup> Tung Y-R, Lai M-C, et al. Tuberculous meningitis in infancy. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 262-266.
  - <sup>16</sup> Shou-Hsin Sua, Wen-Cheng Tsai et al. Clinical Features and Outcomes of Spinal Tuberculosis in Southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(4):291–300.
  - <sup>17</sup> Isaías Orozco, Carlos Nesbitt et al. Mielitis asociada a meningitis Tuberculosa. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* Vol. XXIII Núm. 89 Julio-septiembre 2009, 1 – 8.
  - <sup>18</sup> Morales Aguirre. Infección por micobacterias del sistema nervioso central. *Bol Med Hosp Infant Mex*. Vol. 63, septiembre-octubre 2006.
  - <sup>19</sup> Kliegman, Behrman et al. *Nelson Tratado de pediatría Elsevier Saunders* Vol. II 18ª ed. Pág. 2513 – 2514.
  - <sup>20</sup> Rodríguez Acar, Lizárraga García et al. Intradermorreacciones en dermatología. *Dermatol Rev Mex* 2008;52(4):160-74.
  - <sup>21</sup> A. M. Mandalakas, A. K. Detjen, et al. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(8):1018–1032.
  - <sup>22</sup> *Joshua Burrill, Christopher J. Williams, et al.* *Tuberculosis: A Radiologic Review*. *RadioGraphics* 2007; 27:1255–1273.
  - <sup>23</sup> Delane Shingadia and Vas Novelli. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *The Lancet Infectious Diseases* Vol. 3 October 2003.
  - <sup>24</sup> Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Chapter 9. 1- 20.