

Tuberculosis del Sistema Nervioso Central: Conceptos actuales

Dr. Héctor R. Martínez

Jefe de Pregrado y Postgrado e Investigación en Neurología, Facultad de Medicina, Hospital Universitario UANL, Monterrey, N.L. México.
Tel. y Fax (01-8) 348-92-66 E-Mail: hospitaluni@infosel.net.mx

Presentado en su versión en inglés en el 27th Annual Meeting of the Southern Clinical Neurological Society, en enero 20 del 2000 en Ixtapa Zihuatanejo.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte en el mundo ocasionada por un agente infeccioso. Las complicaciones neurológicas no son poco frecuentes en esta entidad clínica. La meningitis tuberculosa (MTB) persiste como una seria amenaza para la vida tanto en países desarrollados como en subdesarrollados. Debido a los programas de sanidad y quimioterapia, la TB en la 2ª. mitad del siglo 20, estaba a punto de ser erradicada en países industrializados. Sin embargo, se ha detectado un aumento en el número de casos de TB a nivel mundial desde la aparición de la epidemia del SIDA en humanos. En la era del SIDA no sólo se ha incrementado el número de pacientes con TB sino también los casos con afección al SNC al igual que la presencia de micobacterias diferentes al *Mycobacterium tuberculosis*. En el presente reporte se describe nuestra experiencia con esta entidad clínica así como los conceptos actuales para el diagnóstico y tratamiento de la TB del SNC

ETIOLOGÍA

La TB es producida por micobacterias del complejo TB (*M. tuberculosis* y *M. bovis*) y las no tuberculosas (*M. avium* y *M. intracelular*) llamadas también Micobacteria avium-intracelular o complejo *Micobacteria-avium*. La MTB es causada por cepas de *M. tuberculosis* pero en pacientes inmunocomprometidos las micobacterias no tuberculosas son agentes causales de la meningitis. El complejo TB consiste de organismos parasíticos obligatorios que infectan a humanos y algunos animales. Son bacilos aeróbicos de 0.5 X 4.0 µm con alto contenido de ácidos grasos (ácidos micólicos) que les

confieren resistencia a la decoloración por ácido, se tiñen por el método de Ziehl-Neelsen y se cultivan en el medio clásico de Lowenstein-Jensen.

PATOGÉNESIS

La TB puede afectar el cerebro, médula espinal, nervios craneales y espinales, meninges, cráneo y columna vertebral. La principal manifestación de la TB del SNC es la meningitis pero puede haber diferentes manifestaciones como los tuberculomas parenquimatosos y la espondilitis tuberculosa. El bacilo de la TB invade la región media e inferior del tracto respiratorio, donde a pesar de ser ingerido por macrófagos activados por linfocitos T, se multiplica localmente para posteriormente diseminarse por vía linfo-hematógena a la región apical del pulmón, riñones, cuerpos vertebrales y al SNC. Rich & McCordock postularon que la meningitis TB se desarrolla en dos etapas: 1) diseminación a partir del pulmón con formación de tubérculos en la superficie de la corteza (región subpial) y región subependimaria; 2) ruptura subsiguiente de los tubérculos (focos de Rich) liberando antígenos y bacilos en el LCR produciendo meningitis. El bacilo TB puede también invadir las meninges a partir de infección focal en cráneo o vértebras. Se considera por lo anterior, que la TB del SNC es la consecuencia de una diseminación hematógena.

PATOLOGÍA

Los datos patológicos principales de la neurotuberculosis son: 1) exudado inflamatorio meníngeo; 2) vasculitis de arterias pequeñas y de gran tamaño; 3) trastornos en el flujo del LCR. El exudado denso en las meninges basales bloquea las cisternas de la fosa interpeduncular y menos frecuentemente los agujeros de Luschka y Magendie lo cual produce hidrocefalia (Fig. 1). La presencia de este exudado inflamatorio en la aracnoides optoquiasmática ocasiona severos trastornos visuales. La encefalitis por otra parte, se desarrolla por la inva-

sión del bacilo TB en arterias penetrantes produciendo extensión de la proliferación del bacilo al parénquima cerebral. La vasculitis produce lesiones isquémicas en el tallo cerebral o en el cerebro, produciendo áreas de infarto o necrosis que pueden confundirse con tumor en estudios de neuroimagen, manifestación que se ha descrito como meningoencefalovasculitis TB. Con cierta frecuencia se observa un granuloma grande focal o tuberculoma en cerebro, cerebelo o tallo cerebral (Fig. 2) aunque más raramente los granulomas son pequeños y múltiples. Se ha descrito la presencia de desmielinización perivascular debido a hipersensibilidad para la tuberculoproteína tanto en la encefalopatía tuberculosa alérgica como en la mielopatía TB.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MTB se precede por un período de 2 a 8 semanas de síntomas no específicos de debilidad, malestar general, fatiga, mialgias, anorexia y frecuentemente cefalea. En el niño los síntomas prodrómicos incluyen irritabilidad, somnolencia, dificultad para alimentarse y dolor abdominal; en cambio el anciano puede manifestar únicamente cefalea y estado confusional o disfunción neurológica en ausencia de fiebre (tabla I). Se describe historia de TB en el 50% de los casos de MTB en niños y solamente en el 10% de los adultos. La rigidez de nuca se detecta solo en el 25% de los casos. La afección de nervios craneales ocurre en alrededor del 15-30% de los niños y del 15-40% en los adultos. El 6° nervio craneal es el más frecuentemente afectado y en orden descendente el 3°, 4°, 7° y 2° nervios craneales. Frecuentemente hay papiledema y la presencia de tubérculos coroideos en el 10% de los casos, es evidencia contundente de TB

del SNC. El detectar parálisis de la mirada conjugada y oftalmoplejía internuclear, al igual que signos neurológicos focales como hemiparesia o hemiplejía, corea, atetosis, mioclonos y ataxia cerebelosa indican la existencia de infarto por vasculitis o lesiones parenquimatosas como tuberculoma o absceso TB. El infarto ocurre con más frecuencia en la circulación anterior y raramente sólo en el territorio vertebrobasilar. Otras manifestaciones incluyen Meningitis Espinal (mielitis transversa, radiculomielopatía, síndrome de la arteria espinal anterior) y lesiones espinales intramedulares (absceso, tuberculoma, infección medular con absceso epidural). Las complicaciones de la meningitis TB tanto en casos no tratados, como en los tratados en forma incompleta o tardía son: hidrocefalia, tuberculoma intracraneal, aracnoiditis optoquiasmática y/o aracnoiditis basal, vasculitis, absceso cerebral y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El análisis del LCR es el estudio de mayor valor para el diagnóstico de esta entidad clínica, que muestra presión inicial elevada en el 50% de los casos. El LCR es xantocromico debido al incremento de las proteínas que fluctúa entre 100-200 mg/dl pero puede llegar a 1-2 g/dl en pacientes con bloqueo espinal (síndrome de Froin). La células aumentan a menos de 500/ mm³ con predominio de linfocitos, aunque la cuenta celular puede ser normal o alcanzar hasta 4000 células/ mm³. En presencia de celularidad normal y sospecha de MTB debe considerarse efectuar biopsia cerebral. La glucosa en LCR disminuye más del 50% en relación a la glucemia. La tinción de Ziehl-Neelsen (BAAR) detecta los bacilos en el 25% de los casos, el análisis de 4

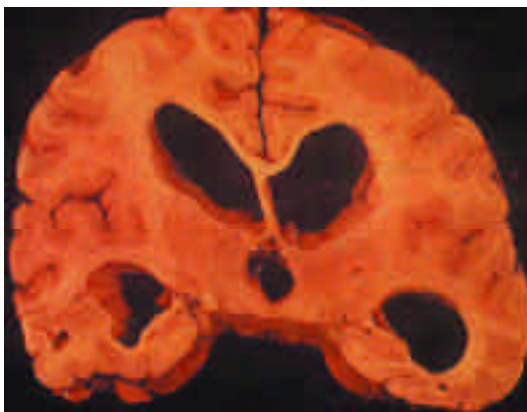


Figura 1. Hidrocefalia por meningitis Tb



Figura 2. Tuberculoma en tallo cerebral

Tabla I Signos y Síntomas de la Meningitis TB al Ingreso Hospitalario

Síntomas	Niños %	Adultos %
Cefalea	20-50	50-60
Náusea-vómito	50-75	8-40
Apatía-Alt. de conducta	30-70	30-70
Convulsiones	10-20	0-13
Historia de TB	55	8-12
Signos		
Fiebre	50-100	60-100
Meningismo	70-100	60-70
Parálisis de nervio craneal	15-30	15-40
Coma	30-45	20-30
PPD positivo	85-90	40-65

Tabla II. Tratamiento de la Meningitis TB

Drogas	
Isoniazida	(I) 5-10 mg / kg / día máximo 300 mg / día durante 6 meses
Rifampicina	(R) 10-20 mg / kg / día máximo 600 mg / día durante 6 meses
Pirazinamida	(P) 15-30 mg / kg / día máximo 2.5 g / día durante 2 meses
Etambutol	(E) 15-25 mg / kg / día durante 2 meses
Estreptomina	ES) 15 mg / kg / día máximo 1 g / día durante 2 meses

Esquemas con Menor Índice de Resistencia

- a) **I + R + P** (6 meses I, 6 meses R, 2 meses P)
- b) **I + R + E** (9 meses I, 9 meses R, 2 meses E)
o **ES** (durante 2 meses)
- c) **I + R** (diario durante 2 meses y 2 veces por semana durante 8 meses)

muestras de LCR incrementa la posibilidad de detección hasta el 87%. La centrifugación de 10-20 ml de LCR durante 30 minutos y el frotis del sedimento o las punciones lumbares seriadas aumentan la posibilidad de detección del bacilo. El cultivo puede ser positivo del 25 al 75% de los casos, pero requiere 4-8 semanas para su crecimiento. Por las limitaciones descritas, se han desarrollado pruebas diagnósticas alternativas en el LCR: directas (identifican componentes o antígenos del bacilo) como la reacción en cadena de polimerasa (PCR: *polymerase chain reaction*), método inmunoenzimático (ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*), detección de la presencia de ácido tuberculoesteárico y la prueba de aglutinación de partículas de Látex para antígenos; las pruebas indirectas (miden la respuesta del huésped al bacilo) incluyen los niveles de adenosina deaminasa, la permeabilidad anormal de la BHE con la prueba de partición del bromuro y la detección de anticuerpos para el bacilo TB. La combinación de pruebas que detectan complejos inmunes (ELISA) con los que detectan DNA específico de TB (PCR) ha mostrado 100 % de sensibilidad en casos con cultivo positivo para Micobacterias y hasta del 74% en casos con cultivo negativo.

Tabla III Estadios Clínicos de la Meningitis TB

Estadio I (Temprano)	Signos y Síntomas inespecíficos No alteración de la Conciencia No Déficit Neurológico
Estadio II (Intermedio)	Somnolencia o Alteración de la Conducta Irritación Meníngea Déficit Neurológico Menor (Parálisis de Nervios Craneales)
Estadio III (Avanzado)	Movimientos Anormales Convulsiones Estupor o Coma Déficit Neurológico Severo (Paresias)

La Rx de tórax muestra anomalías en 25 al 50% de los pacientes adultos. El TAC o la imagen de resonancia magnética (IRM) muestran hidrocefalia en 52 al 80% (Fig. 4) de los casos con meningitis TB en adultos y en niños hasta en el 100%. Se reporta reforzamiento meníngeo en el 60% de los

casos, infarto cerebral en 28%, por lo general en ganglios basales. El edema cerebral periventricular y el tuberculoma o absceso se observa con menos frecuencia en casos de meningitis TB. La angiografía puede mostrar datos de vasculitis.

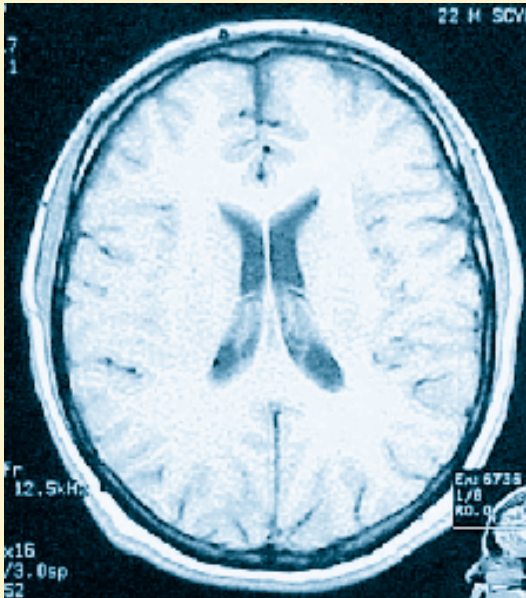


Figura 3. Meningitis Tb (15/12/99)
IRM (T1) Corte axial.



Figura 4. Meningitis Tb Corte axial (25/01/00)
Mismo caso de la figura 3, 40 días más tarde.



Figura 5. IRM (T2) corte sagital con lesión intramedular hiperintensa.



Figura 6. IRM (T1) corte sagital con lesión intramedular y vertebral isointensa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye la meningitis por hongos, neurosífilis, abscesos bacterianos, neurobrucelosis, meningitis neoplásica, neurosarcoidosis, astrocitomas de bajo grado, neurocisticercosis, linfoma del SNC, toxoplasmosis y metástasis.

TRATAMIENTO

El factor más importante para la prevención de secuelas y la mortalidad en la MTB es el inicio temprano del tratamiento. Los medicamentos de 1ª línea son: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomina. Los de 2ª línea etionamida, ácido paraaminosalicílico, cicloserina, amikacina, kanamicina, viomicina y capreomicina. Los regímenes actuales con menor posibilidad de resistencia en el tratamiento de la MTB se describen en la tabla II. En el tratamiento de micobacterias atípicas se sugiere un régimen de 4 drogas incluyendo a la azitromicina (500-1000 mg/día) y claritromicina (500-1000 mg/día) en combinación con etambutol o clofazimine (100 mg/día). Drogas alternativas son la ciprofloxacina y la rifampicina. El uso de los corticoesteroides aún se considera en controversia, no obstante, existe consenso acerca de su utilización en edema cerebral y bloqueo espinal, la encefalopatía por TB en niños, aumento de la presión intracraneal con cefalea intensa, aracnoiditis espinal y vasculitis. La derivación ventrículo peritoneal está indicada en hidrocefalia; la cirugía por esterotaxia o por craneotomía con aspiración de la lesión en casos de tuberculoma y/o absceso pueden sugerirse. Cuando el diagnóstico se encuentra en duda o existe falla terapéutica después de un ensayo por 2 meses con drogas antituberculosas se sugiere la realización de biopsia cerebral.

PRONÓSTICO

En 1948 el Consejo de Investigación Médica Británica describió 4 estadios de la MTB que son útiles para determinar el pronóstico (Tabla III), que será mejor mientras menos avanzada sea la enfermedad. Son factores de mal pronóstico la edad avanzada, la coexistencia de enfermedad miliar, elevación extrema de proteínas en LCR con bloqueo espinal y marcada reducción de glucosa en LCR. En general las secuelas se observan en el 25% de los casos (adultos y niños) e incluyen convulsiones, trastornos cognitivos, paresias, ataxia, deterioro visual y parálisis de nervios craneales.

TUBERCULOSIS DEL SNC.

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL

UNIVERSITARIO UANL, MONTERREY, N.L.

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo

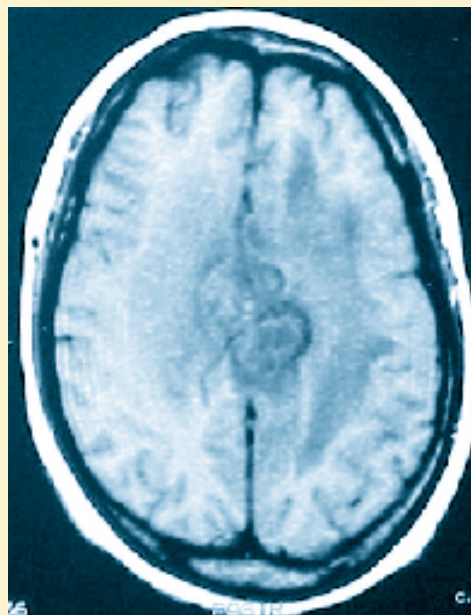


Figura 7. IRM (T1) corte axial con lesión hipointensa medial. (Tuberculoma)

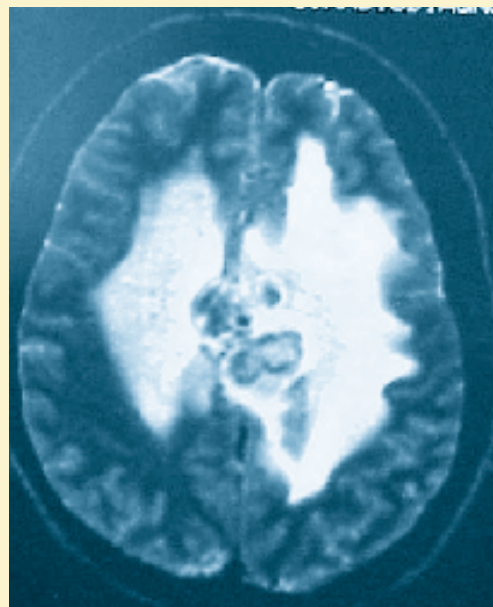


Figura 8. IRM (T2) corte axial con lesión hipointensa medial y edema cerebral (Tuberculoma)

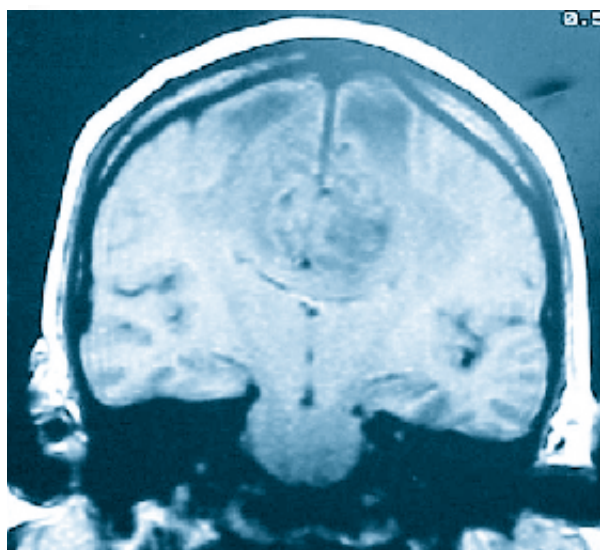


Figura 9. IRM (T1) corte coronal con lesión hipointensa medial. (Tuberculoma)

de pacientes con meningitis admitidos en un período de 5 años. Los criterios de inclusión fueron datos clínicos y de LCR compatibles con meningitis y la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos: a) identificación del bacilo TB en tinción de BAAR en frotis de LCR b) cultivo de Lowenstein-Jensen positivo para bacilos TB; b) anticuerpos contra el bacilo TB en sangre o LCR por el método de ELISA o PCR; c) detección de ácidos micólicos en LCR d) biopsia de cerebro, meninges u otros tejidos mostrando tejido granulomatoso y BAAR. Se evaluaron los hallazgos clínicos, de laboratorio, radiológicos y de neuroimagen los cuales fueron analizados y reportados como promedio y desviación estándar. De 175 casos admitidos con el diagnóstico de meningitis, se detectaron 32 pacientes con MTB, 22 hombres y 10 mujeres con un promedio de edad de 38.4 años e inicio clínico 36 días antes de admitirse al hospital. Los factores de riesgo fueron la presencia de tuberculosis pulmonar activa en 11 pacientes (34%), alcoholismo crónico en 25 % de los casos, desnutrición severa en el 20% de los casos, inhalación de solventes 6%, infección por VIH en 6% de los casos. Los rasgos clínicos fueron cefalea y meningismo en 80% de los casos, fiebre (64%) y síntomas inespecíficos (76%). La somnolencia (68%) agitación (36%) estupor o coma (24%) y las convulsiones (16%) fueron algunos de los signos al ingreso. El LCR reveló un promedio de 243.8 ± 399.1 mg/dl de proteínas, glucosa 33.2 ± 17.3 mg/dl y células de $405 \pm 756 / \text{mm}^3$.

La detección del bacilo en LCR se encontró en 5 casos y el cultivo de LCR resultó positivo en 4 pa-

cientes. El estudio de ELISA en LCR resultó positivo en 6 de los 6 pacientes en quienes se efectuó (100%), el PCR resultó positivo en 2 de los 2 casos, al igual que la determinación de ácidos micólicos en LCR que también resultó positivo en 2 de 2 casos analizados. En 5 pacientes la biopsia de cerebro, la aspiración de colección intramedular en 1 caso y la extirpación de lesión vertebral-paravertebral en 2 casos revelaron tejido granulomatoso y bacilos TB. En el resto de los casos la obtención del bacilo TB se efectuó en tejido pulmonar o durante la autopsia la cual se realizó en 5 casos. El tratamiento quirúrgico se efectuó en 12 casos, en 7 de ellos se aplicó válvula de derivación y en 5 se efectuó biopsia o extirpación. El tratamiento utilizado fue rifampicina, isoniazida, pirazinamida y estreptomycin. Los corticoesteroides se utilizaron en el 72% de los casos habitualmente a base de un curso corto por vía IV de metilprednisolona o dexametasona. En nuestros casos la MTB se asoció con hidrocefalia (figura 3 y 4), la cual es considerada como la complicación más frecuente de esta entidad clínica. El tuberculoma intramedular se eliminó exitosamente a través de manejo quirúrgico con punción de la lesión y tratamiento médico posterior (figura 5 y 6). La coexistencia de absceso TB y de tuberculoma fue observada en nuestra casuística (figura 7 y 8) en un caso. Este caso y otro de afección del tallo cerebral fueron inicialmente considerados como casos compatibles con tumor encefálico (figura 7 y 9).

CONCLUSIONES

La meningitis TB ocurre en el 18% de los casos de meningitis admitidos a nuestro hospital y probablemente a otros hospitales generales de nuestro país. La cuarta década de la vida es la más comúnmente afectada. En nuestro estudio se detectó un factor de riesgo en el 72% de los enfermos. No se observó correlación entre el grado de afección de la conciencia y la mortalidad. Los estudios inmunológicos fueron más sensibles que otras variables en el LCR, la determinación del patrón de ácidos micólicos en LCR es sensible, rápida y útil para el diagnóstico temprano de MTB. Nuestro rango de mortalidad fue mayor (16%) que el reportado en la literatura mundial (10%). Es bien conocido que el diagnóstico de la TB del SNC es bastante difícil especialmente debido su amplia variedad de presentaciones clínicas. El desarrollo de métodos de neuroimagen y técnicas inmunológicas en el LCR han incrementado la exactitud diagnóstica. No obstante, aún con lo anterior existen casos en que el diagnóstico definitivo se obtiene a través de especímenes de biopsia cerebral o meníngea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrett-Connor E. Tuberculous meningitis in adults. *South Med J* 1967;60:1061-7.
2. Bhargava S, Gupta AK, Tandon PN. Tuberculous meningitis-a CT study. *Br J Radiol* 1982;55:189-96.
3. Daif A, Obeid T, Yaqub B, Abdul Jabbar M. Unusual presentation of tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:1-5.
4. Daniel TD. New approaches to the rapid diagnosis of tuberculosis meningitis. *J Infect Dis* 1987;599-607.
5. Dastur DK, Udani PM. The pathology and pathogenesis of tuberculous encephalopathy. *Acta Neuropathol* 1966;6:311-326.
6. Donald PR, Victor TC, Jordaan AM, Schoeman JF, van Helden PD. Polymerase chain reaction in the diagnosis of tuberculous meningitis. *Scand J Infect Dis* 1993;25:613-7.
7. Eide FF, Gean AD, So YT. Clinical and radiographic findings in disseminated tuberculosis of the brain. *J Neurol* 1993;43:1427-9.
8. French GL, Teoh R, Chan CY, Humphries MJ, Cheung SW, O'Mahony G. Diagnosis of tuberculous meningitis by detection of tuberculo-stearic acid in cerebrospinal fluid. *Lancet* 1987;2:117-9.
9. Kemper CA, Tze-Chiang M, Nussbaum J, et al. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with a four-drug regimen: rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1992;116:446-72.
10. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993;17:987-94.
11. Klein NC, Damsker B, Hirschman SZ. Mycobacterial meningitis: retrospective analysis from 1970-1983. *Am J Med* 1985;79:29-34.
12. Kox LF, Kuijper S, Kolk AH. Early diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Neurology* 1995;45:2228-32.
13. Kumar A, Montanera W, Willinsky R, TerBrugge KG, Aggarwal S. MR features of tuberculous arachnoiditis. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:127-30.
14. Lee BW, Tan JA, Wong SC, et al. DNA amplification by the polymerase chain reaction for the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. Comparison of protocols involving three mycobacterial DNA sequences, IS6110, 65 kDa antigen, and MPB64. *J Neurol Sci* 1994;123:173-9.
15. Leiguarda R, Berthier M, Starkstein S, Nogues M, Lylik P. Ischemic infarction in 25 children with tuberculous meningitis. *Stroke* 1988;19:200-4.
16. Liu PY, Shi ZY, Lau YJ, Hu BS. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by a simplified nested amplification protocol. *Neurology* 1994;44:1161-4.
17. MacGregor RR. Tuberculosis: from history to current management. *Semin Roentgenol* 1993;28:101-8.
18. Mann MD, Macfarlane CM, Verburg CJ, Wiggelinkhuizen J. The bromide partition test and CSF adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculosis meningitis in children. *South African Med J* 1982;62:431-3.
19. Naidu AK, Gogate A. Early detection of tuberculous meningitis using one step competitive ELISA. *Indian J Pathol Microbiol* 1997;40:531-8.
20. Newton RW. Tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1994;70:364-6.
21. Radhakrishnan VV, Mathai A. Detection of mycobacterial antigen in cerebrospinal fluid: diagnostic and prognostic significance. *J Neurol Sci* 1990;99:93-9.
22. Reiser M, Diehl V, Fatkenheuer G. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *J Infect* 1997;35:88-90.
23. Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ocaña I, Segura RM, Pascual C. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987;155:603-7.
24. Schoeman J, Donald P., van Zyl L, Keet M, Wait J. Tuberculous hydrocephalus: comparison of different treatments with regard to ICP, ventricular size and clinical outcome. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:396-405.
25. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997c;99:226-31.
26. Serrano Duenas M. Transitory cranial dyskinesias and tuberculous meningitis: report of three cases. *Neurología* 1997;12:421-5.
27. Shao PP, Wang SM, Tung SG, et al. Clinical analysis of 445 adult cases of tuberculous meningitis. *Chin J Tuberc Respir Dis* 1980;3:131-2.
28. Suzer T, Coskun E, Tahta K, Bayramoglu H, Duzcan E. Intramedullary spinal tuberculoma presenting as a conus tumor: a case report and review of the literature. *Eur Spine J* 1998;7:168-71.
29. Tacconi L, Arulampalam T, Johnston FG, Thomas DG. Intramedullary spinal cord abscess: case report. *Neurosurgery* 1995;37:817-819.
30. Watt G, Zaraspe G, Bautista S, Laughlin LW. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by using an enzyme-linked immunosorbent assay to detect mycobacterial antigen and antibody in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1988;158:681-6.
31. Whiteman ML. Neuroimaging of central nervous system tuberculosis in HIV-infected patients. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7:199-214.
32. Juan Berenguer, M.D., Santiago Moreno, M.D., et al. Tuberculous Meningitis in Patients Infected with The Human Immunodeficiency Virus. *NEJM* 1992;Vol.326; No.10:668-72.
33. Garza-González E, Guerrero Olazarán M, Tijerina-Menchaca R., et al. Identification of mycobacteria by mycolic acid pattern. *Arch Med Res* 1998;29(4):303-6.
34. Garza-González E, Guerrero Olazarán M, Tijerina-Menchaca R., et al. Determination of drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* through mycolic acid analysis. *J Clin Microbiol* 1997;35(5):1287-9.
35. Saleh M. Al-Deeb, Basim A. Yaqub et al. Neurotuberculosis: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 (Suppl): S30-S33.
36. Martínez HR, Rangel RA, Garza JE, Ancer J. Central nervous system tuberculosis (CNS-TB) simulating brain stem glioma on MRI. Presented at the 12th Annual Meeting of the American Society of Neuroimaging, Orlando Fla: February 22-26, 1989:10.
37. Oscar Talamás, M.D., Oscar H Del Brutto, M.D., Guillermo García Ramos, M.D. Brain-Stem Tuberculoma. An Analysis of 11 Patients. *Arch Neurol* 1989;Vol.46:529-34.
38. Garth D. Ehrlich, Steven J. Greenberg. Tuberculous meningitis. *PCR-Based Diagnostics in Infectious Disease* Chap 12: 219-220.
39. Rangel Guerra R, Martínez H R, Garza J A, Ancer J. Brain Stem Tuberculoma *Arch Neurol* 1991; 48: 358 - 359.