



TUBERCULOSIS MENÍNGEA EN PEDIATRÍA

A propósito de un caso clínico

Marina Jiménez Maciá
Tutora: Dra María Beneyto
Marzo 2021 HGU Elche

CASO CLÍNICO



Lactante de **8 meses**.

- No antecedente personales ni familiares de interés.
 - Convive con padre, madre y hermano de 19 años.
1. Cuadro de fiebre de 10 días de evolución hacía unas 3 semanas, sin foco filiado. Algo de mucosidad nasal sin tos ni otra sintomatología.
 2. Período 3-4 días asintomática.
 3. → Consulta: cuadro de vómitos proyectivos de contenido alimentario de 5 días de evolución + episodios fijación de la mirada sin desconexión del medio referida, respondiendo a estímulos, seguidos de rubefacción facial sin cianosis, hipotonía o movimientos anómalos. Duración de los episodios aprox 1 minuto, recuperación completa posterior.

INGRESO en Sala Lactantes HGU Elche

4. Episodios de desconexión del medio con lateralización cervical a la derecha, desviación de mirada e hipertonia de MMSS, con mioclonías del labio inferior.

CASO CLÍNICO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS HGU Elche

ANALÍTICA SANGUÍNEA

Bioquímica: perfil renal y hepático normales. Glucosa 85 mg/dL. Proteína C Reactiva 29.4 mg/L.

Gasometría venosa: pH 7.44, pCO₂ 41.8 mmHg, HCO₃ 28.5 mmol/L, EB 3.09 mmol/L, lactato 1.6 mmol/L. Na 131 mmol/L, potasio 4.4 mmol/L

Hemograma: Hb 11.3 g/dL, Hto 35.3%, leucocitos 16000/microL (N73%, L21%, Cy0%), plaquetas 398000/microL



HEMOCULTIVO: negativo.



ECOCARDIOGRAFÍA: no cardiopatía estructural. Adecuada función. Válvulas AV y sigmoideas normofuncionantes y sin lesiones sugestivas de endocarditis.

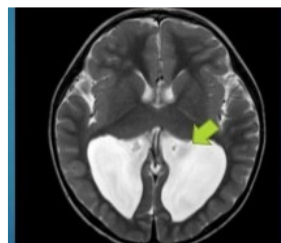


TÓXICOS EN ORINA: negativo.

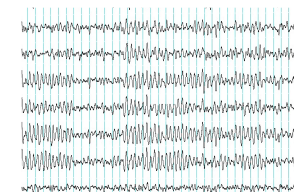


RESONANCIA MAGNÉTICA CRANEAL:

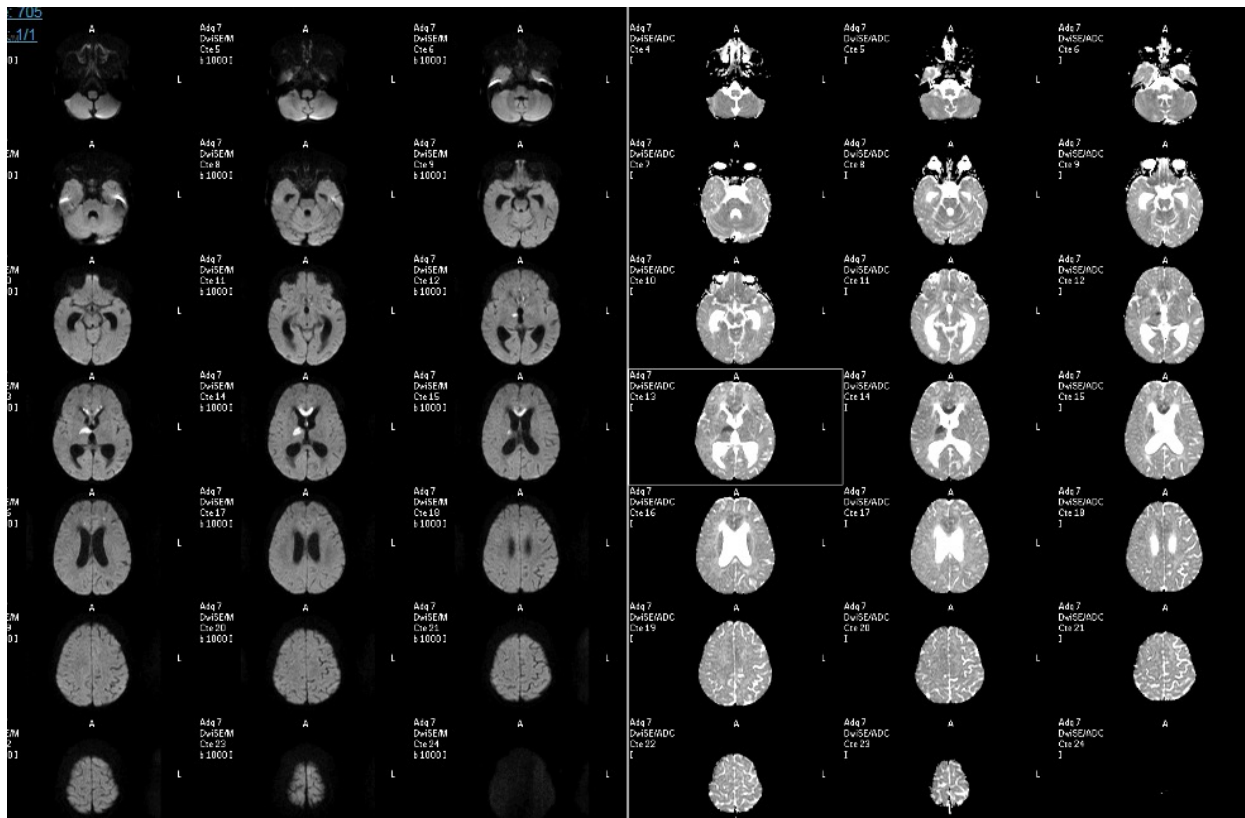
Realce leptomeníngeo grueso en cisternas basales, de predominio en cisternas peritronculares, interpeduncular y quiasma, afectando valles silvianos, cisuras de Silvio, hoz anterior y en menor medida folias cerebelosas. **Hidrocefalia** y edema citotóxico con restricción de la difusión **en tálamo anterior derecho, rodilla callosa** y algunos **focos puntiformes frontales**, sugestivos de **infartos isquémicos agudos/subagudos**.



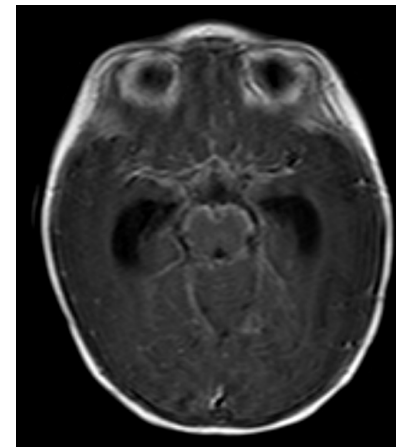
EEG: actividad bioeléctrica cerebral con ligera lentificación de predominio posterior en relación a la esperada para la edad. Ausencia de actividades paroxísticas.



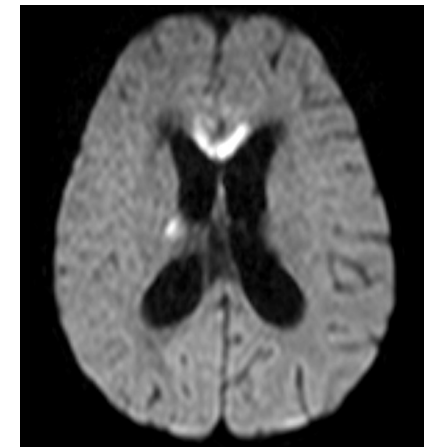
CASO CLÍNICO



Aumento de tamaño de los ventrículos laterales y del III ventrículo con alteración de señal en la sustancia blanca periventricular compatible con signos de reabsorción transependimaria.



Administración de gadolinio: realce leptomeníngeo en la base del cráneo y perivascular.



Secuencia difusión (DWI): lesión en tálamo derecho y rodilla del cuerpo calloso con restricción e hipointensidad de señal.

Sospecha diagnóstica:
tuberculosis con afectación SNC

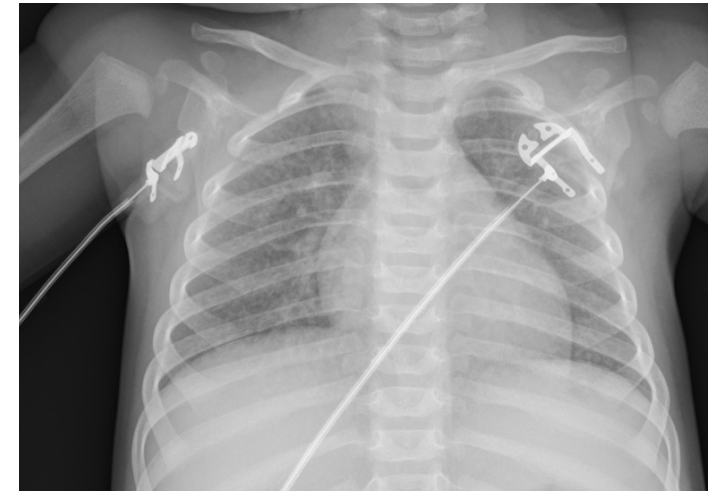
CASO CLÍNICO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS HGU Elche



PUNCIÓN LUMBAR:

- Presión salida: 32 cmH₂O (normal: 5-18)
- **BIOQUÍMICA:** hematíes 30/microL, leucocitos 60/microL (60% mono), **glucosa 30 mg/dL**, lactato 3.4 mmol/L, proteínas 56 mg/dL y **ADA 8.6 UI/L**.
- Panel virus neurotrofos: negativo.
- Tinción Ziehl-Neelsen: **NO SE OBSERVAN BAAR.**
- PCR directa MTB complex: **NO SE DETECTA.**
- **Cultivo líquido: MTB complex. PCR MTB complex: SE DETECTA**
DNA MTB COMPLEX



RADIOGRAFÍA DE TÓRAX:

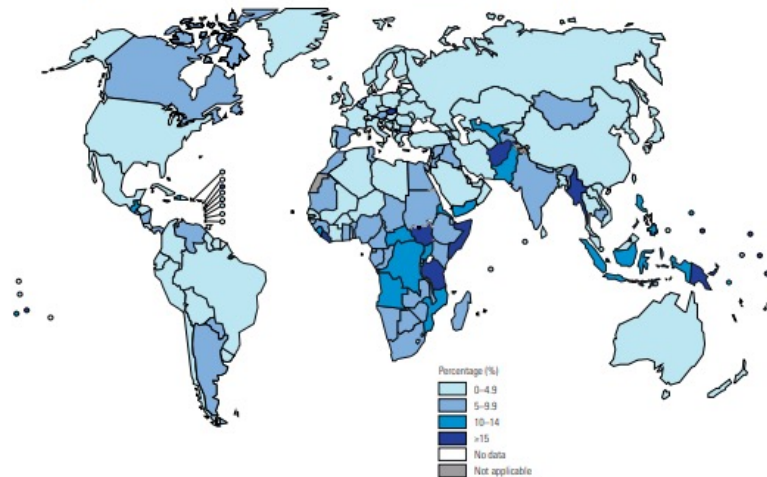
Patrón intersticial bilateral micronodular de distribución multifocal que asocia engrosamiento peribronquial difuso.



INGRESO en UCIP

EPIDEMIOLOGÍA (1,2,6)

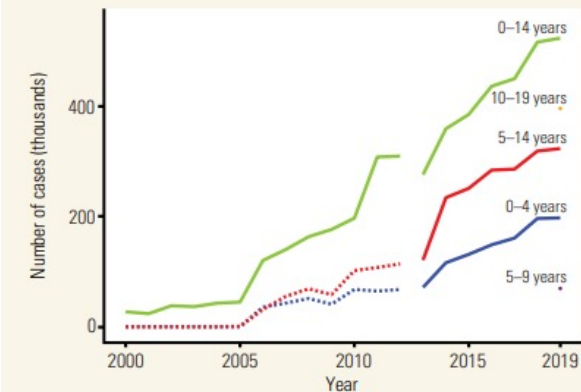
Percentage of new and relapse TB cases that were children (aged <15 years), 2019



Porcentaje de nuevos casos de TBC y recaídas en niños (<15 años), 2019 ⁽¹⁾

- 10 millones de casos en 2019 a nivel mundial.
- **12% casos en menores de 15 años.**
- **España** (2018): 9,4 casos/ 100 000 habitantes/año. **7% en niños.**
- Pico incidencia **2-4 años.**
- Mayor incidencia en **varones.**
- Países con alta prevalencia: **entre las 10 causas de mortalidad infantil.**
- **16% mortalidad global** por TBC en 2019 en **niños.**

Global notifications of TB in children and adolescents, 2000–2019^{a,b}



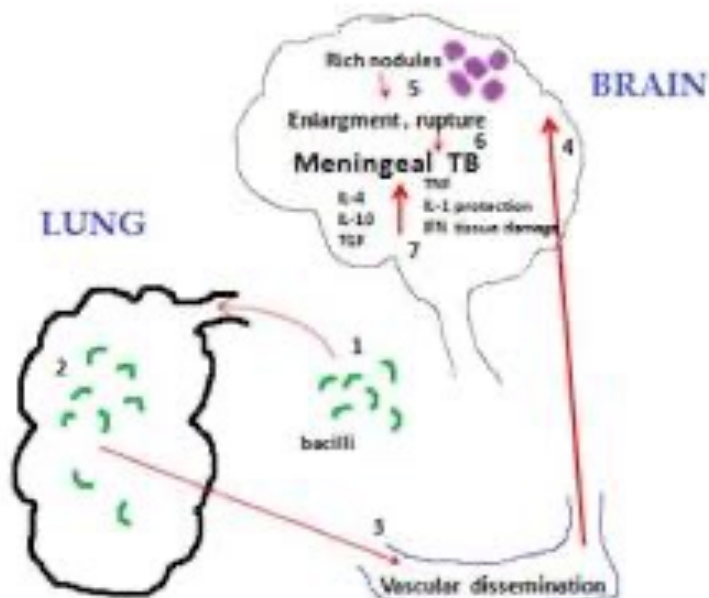
Notificaciones casos TBC en niños y adolescentes 200-2019 ⁽¹⁾

- **<5 años:** más de la mitad de casos de TBC infantil, **25% afectación extrapulmonar.**
- En general, afectación SNC 1-5%.
- Afectación SNC: **alta tasa de morbi-mortalidad.**

1. Global tuberculosis report. World Health Organization. 2020.
2. Devaleenal B, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: clinical management and outcome. Indian J Med Res 150, August 2019: 117-130.
6. CAV Asociación española de pediatría. Tuberculosis. Abril 2020.

PATOGENIA (2,3,4)

M tuberculosis en epitelio respiratorio → **Infección PRIMARIA: inflamación GRANULOMATOSA**



Invasión local sistema linfático → **diseminación hematogena: TBC MILIAR**

SNC (barrera hematoencefálica) → **FOCOS DE RICH subependimarios (inactivos)** → crecimiento y ruptura hacia sistema ventricular/espacio subaracnoideo

Afectación circulación/reabsorción de LCR → **hidrocefalia comunicante no obstructiva**

Inflamación de arterias pequeño y mediano calibre → **infartos cerebrales en GGBB y tálamo**

Importancia de la **respuesta inmune huésped (aumento IL-13, VEGF, descenso IL 17 en LCR)** → **posibles biomarcadores futuros**

2. Devaleenal B, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: clinical management and outcome. Indian J Med Res 150, August 2019: 117-130.

3. Cresswell FV, Davis AG, Sharma K, Roy RB, Ganiem AR, Kagimu E, et al. Recent developments in tuberculosis meningitis. Pathogenesis and diagnostics. Wellcome Open Research, January 2021, 4:164.

4. Ravindra Kumar Garg. Central nervous system tuberculosis: an overview. Uptodate revisión. January 2021.

FORMAS CLÍNICAS TBC AFECTACIÓN SNC (2,4)

TUBERCULOMA: conglomerado de focos granulomatosos.

- Asintomático.
- **Clínica:** LOE sin meningitis. Cefalea, hemiplejía progresiva, signos y síntomas de HTIC... Más frecuente en áreas endémicas.

MENINGITIS TUBERCULOSA:

- Fase inicial:** síntomas inespecíficos: malestar, fiebre, síntomas gripales...
- Segunda fase:** suele ser el primer contacto, cefalea, vómitos, fiebre, irritabilidad.
- Fase más avanzada:** signos de irritación meníngea e HTIC (fontanela abombada en lactantes, papiledema), parálisis PPCC (II, III, VI), déficits neurológicos y crisis convulsivas.

3 ESTADÍOS:

- **Estadio I:** consciente y orientado, sin focalidad neurológica.
- **Estadio II:** letargia, hemiparesia, parálisis PPCC. GCS 11-15 ptos.
- **Estadio III:** estupor, coma, parálisis múltiple PPCC, hemiplejía. GCS <11 ptos.

2. Devaleenal B, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: clinical management and outcome. Indian J Med Res 150, August 2019: 117-130.

4. Ravindra Kumar Garg. Central nervous system tuberculosis: an overview. Uptodate revisión. January 2021.

DIAGNÓSTICO

- **Pleocitosis** (100-500 cél/microL) con predominio de mononucleares.
- **Hiperproteorraquia** (>1g/L).
- **Hipoglucorraquia** (ratio glucorraquia/glucemia <50% o glucorraquia <40 mg/dL).
- **ADA**: <4 UI/L descarta; 4-8 UI/L no excluyen ni diagnostican; >8 UI/L refuerza el diagnóstico.

Estudio LCR (2,5)



- Baciloscopia (tinción Ziehl-Neelsen). S 20% en niños.
- Cultivo: medio sólido (Lowstein-Jensen), medio líquido (BACTEC). S 20% en niños. → **GOLD ESTÁNDAR**
- Biología molecular: **PCR M tuberculosis complex o Xpert MTB/RIF Ultra**. S menor que en muestras respiratorias. Mutaciones resistencia a rifampicina.

MICROBIOLOGÍA (5)



2. Devaleenal B, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: clinical management and outcome. Indian J Med Res 150, August 2019: 117-130.

5. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa. Diciembre 2020.

DIAGNÓSTICO

- **RMN con contraste** > TAC
- Engrosamiento meníngeo o aracnoiditis
- Realce meníngeo basal
- Infartos GGBB bilaterales
- Hidrocefalia comunicante
- Abscesos, tuberculomas
- **Estudio angiográfico cerebral:** descartar vasculitis

NEUROIMAGEN (5)



- **PRUEBA TUBERCULINA:** S 50-60%. Alta TFN en <6 meses.
- **IGRAS:** si mantoux negativo, ID, malnutrición.
- **SEROLOGÍA VIH.**
- **RX TÓRAX:** 50% hallazgos patológicos (infiltrado reticular bilateral, linfadenopatías mediastínicas, atelectasias...).

OTRAS (2,5)



FALSOS POSITIVOS:

- Vacuna BCG
- Infección micobacterias atípicas
- Rotura vaso o infección en zona de inyección

FALSOS NEGATIVOS:

- Infección activa, vacunas recientes con virus vivos, malnutrición, ID, <6 meses
- Método de administración
- Fallo lectura

2. Devaleenal B, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: clinical management and outcome. Indian J Med Res 150, August 2019: 117-130.

5. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa. Diciembre 2020.

DIAGNÓSTICO (5)

Tabla 1.

	Score diagnóstico
Criterios clínicos para la definición de caso de tuberculosis meningea	(Máx = 6)
Duración de los síntomas >5 días	4
Sintomatología sistémica sugestiva de tuberculosis (≥1): pérdida de peso (o escasa ganancia ponderal en niños), sudoración nocturna o tos persistente (>2 semanas).	2
Historia de contacto estrecho reciente (<1 año) con un individuo con TB pulmonar o PPD/IGRA positivo en un niño < de 10 años.	2
Déficit neurológico focal (se excluye parálisis de los pares craneales).	1
Parálisis de un par craneal.	1
Alteración del nivel de conciencia	1
Criterios LCR	(Máx = 4)
Apariencia clara	1
10-500 células por mcl	1
Predominio linfocítico (>50%)	1
Concentración de proteínas > 1g/L	1
Relación entre glucosa en LCR y plasmática de menos del 50%, o concentración absoluta de glucosa en el LCR < 2,2 mmol/l	1
Criterios según pruebas de imagen cerebrales	(Máx = 6)
Hidrocefalia	1
Realce meningeo basal	2
Tuberculoma	2
Infarto	1
Hiperdensidad basal pre-contraste	2
Evidencia de TB en otra localización	(Máx = 4)
Radiografía de tórax sugestiva de TB activa: signos de TB no miliar (2 puntos) o TB miliar (4 puntos)	2/4
TC/ RMN/ ecografía con evidencia de TB fuera del SNC	2
BAAR o cultivo a <i>M. tuberculosis</i> positivo en otra localización (sangre, orina, lavado gástrico, esputo, ganglio...)	4
PCR <i>M. tuberculosis</i> positiva en una muestra fuera del SNC	4
Exclusión de diagnósticos alternativos	

CLÍNICA + LCR + NEUROIMAGEN + TBC OTRA LOCALIZACIÓN

Ingreso: 17 ptos → **CASO PROBABLE**

Caso confirmado	<p>Presenta clínica compatible (cefalea, irritabilidad, vómitos, fiebre, rigidez nuchal, convulsiones, déficits neurológicos focales, alteración de la conciencia o letargo) y de laboratorio para caso confirmado:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aislamiento en cultivo de un microorganismo del complejo <i>M. tuberculosis</i> (excluyendo <i>M.bovis</i>-BCG) de una muestra clínica. 2. Positividad de la PCR a <i>M. tuberculosis</i> en una muestra clínica de LCR. 3. Observación de bacilos ácido-alcohol resistentes por microscopía o técnica equivalente en LCR.
Caso probable	Presenta clínica compatible y un score diagnóstico total de 12 o más (ver tabla 1).
Caso posible	Presenta clínica compatible y un score diagnóstico total de entre 6 y 11 (ver tabla 1).

5. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa. Diciembre 2020.

TRATAMIENTO (7)

→ Inicio ante sospecha clínica y sin confirmación microbiológica.

FASE INTENSIVA 2 meses

- RIFAMPICINA (R, 30 mg/kg)
- ISONIACIDA (H)
- PIRAZINAMIDA (Z)
- ETAMBUTOL (E)

EFFECTOS ADVERSOS FÁRMACOS ANTI-TBC

R: intolerancia GI, artralgias, sdme gripal, hepatitis, nefritis intersticial, colora anaranjado secreciones
H: hepatotoxicidad, neuropatía periférica
Z: artralgias, hepatotoxicidad, hiperuricemia, rash
E: neuritis retrobulbar

FASE CONTINUACIÓN 10 meses

- RIFAMPICINA (15 mg/kg)
- ISONIACIDA

Asociar **piridoxina (vit B6)** 10-50 mg/día si LME, vegetarianos, alteraciones nutricionales, VIH o gestantes adolescentes.

CORTICOIDES (8)

- Disminuyen mortalidad 25%
- Prednisolona 2 mg/kg durante 4 semanas. Pauta descendente 2-4 semanas
- Dexametasona 0.15 mg/kg/6h en <25kg durante 4-6 semanas. Pauta descendente 3-4 semanas

TTO QUIRÚRGICO

- Drenaje ventricular: si hidrocefalia
- Cirugía de tuberculomas que no respondan a tto farmacológico y/o compriman estructuras cerebrales.

7. Mellado MJ, Santiago B, Baquero-Artigao F, Moreno D, Piñeiro R, Méndez A et al. Asociación española de pediatría. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. Anales de pediatría. January 2018;88(1):52.el-52.el2.

8. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for maniging tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD002244.

PRONÓSTICO

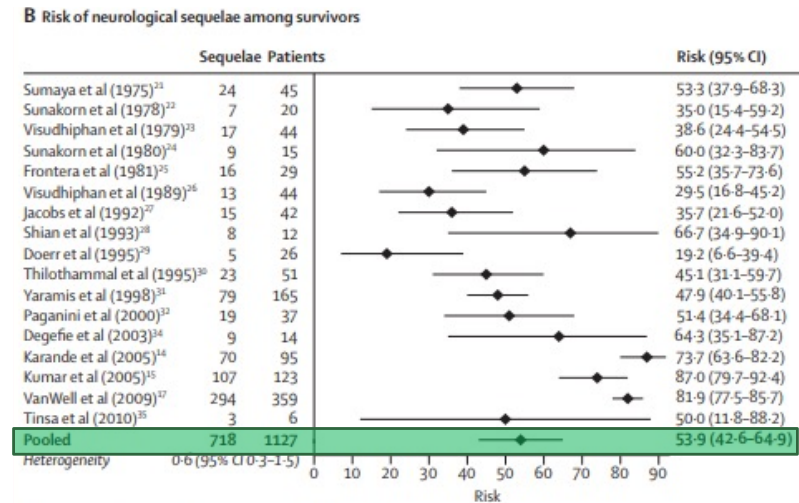
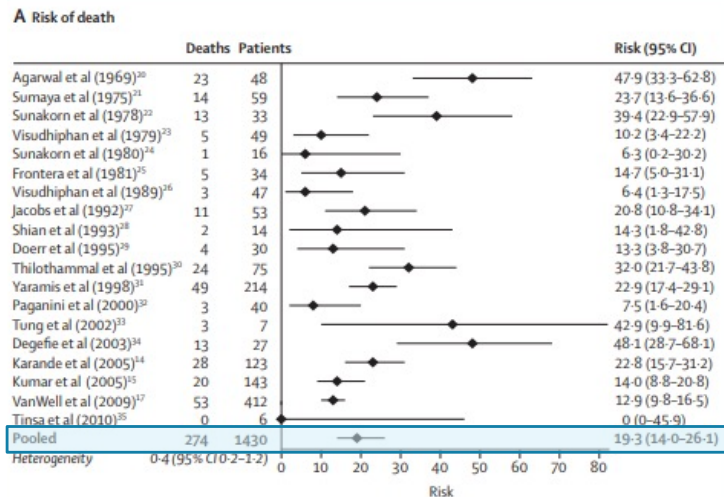
Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis

Silvia S Chiang*, Faiz Ahmad Khan*, Meredith B Milstein, Arielle W Tolman, Andrea Benedetti, Jeffrey R Starke, Mercedes C Becerra

9. Chiang SS, Ahmad F, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014 Oct;14(10):947-57.

19 estudios, 1636 pacientes

- Mortalidad 19%
- Supervivencia con secuelas neurológicas 54%



PRONÓSTICO

Tubercular meningitis in children: Clinical, pathological, and radiological profile and factors associated with mortality

Anil V. Israni, Divya A. Dave¹, Anirban Mandal, Amitabh Singh², Puneet K. Sahi³, Rashmi Ranjan Das⁴, Arpita Shah⁵

Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, ²Department of Pediatrics, Chacha Nehru Bal Chikitsalaya, ³Department of Pediatrics, Kalawati Saran Children Hospital, New Delhi, ⁴Department of Pediatrics, Medical College Baroda and SSG Hospital, ⁵Department of Pathology, Toprani Advanced Lab Systems, Vadodara, Gujarat, ⁶Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Bhubaneswar, Odisha, India

10. Israni AV, Dave DA, Mandal A, Singh A, Sahi PK, Ranjan R et al. Tubercular meningitis in children: clinical, pathological and radiological profile and factors associated with mortality. Journal of Neurosciences in Rural Practice. 2016. DOI: 10.4103/0976-3147.181475.

Estudio analítico prospectivo, 47 casos en niños 3-14 años.

- Factores asociados a **mayor mortalidad**: Glasgow, estadio III al diagnóstico, HTIC.
- Factores asociados a **menor mortalidad**: vacuna BCG.

Table 3: Factors associated with mortality from tubercular meningitis in children

Risk factors	Categories	Outcome		OR (95% CI)	P
		Survived	Expired		
Age	≥ 5 years	8	3	1.31 (0.28-6.14)	0.73
Gender	Male	21	7	1.25 (0.31-5.05)	0.75
History of contact with TB	Present	17	6	3.88 (0.69-21.7)	0.1
Socioeconomic class	Lower class	29	11	-	0.11
Nutritional status	Severe to very severe PEM	6	4	1.5 (0.33-6.82)	0.59
GCS	<7	7	8	28.6 (3.04-268.77)	<0.001
BCG vaccination	Unvaccinated	13	8	4.72 (1.06-20.96)	0.03
Mantoux test	Negative	29	6	1.03 (0.18-5.98)	0.97
Stage of TBM	III	18	11	-	0.002
Raised ICP	Present	17	11	-	0.001
Abnormality in chest X-ray	Present	13	5	3.33 (0.69-16.16)	0.12
Hydrocephalus	Present	22	9	2.86 (0.54-15.25)	0.21
Brain infarction	Present	20	7	1.58 (0.39-6.28)	0.73

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, ICP: Intracranial pressure, TBM: Tuberculous meningitis, GCS: Glasgow coma scale, TB: Tuberculosis, PEM: Protein-energy malnutrition

CASO CLÍNICO

1. Iniciado **tto anti-TBC** → ISONIACIDA + RIFAMPICINA + PIRAZINAMIDA + AMIKACINA (etambutol: alto riesgo de neuritis óptica en <4 años).
2. Asociado **dexametasona 0.15 mg/kg/6h + vit B6 + levetiracetam** (profilaxis anticomial).

Primeros 2 días de ingreso: deterioro clínico con hemiplejía izquierda mayor en MII que en MSI. Ausencia de crisis comiciales.

3er día de ingreso: crisis parcial simple de segundos de duración. Persiste hemiparesia 3-4/5 en hemicuerpo izquierdo. Episodios de bradicardia 70-80 lpm. No apneas. No HTA.

IOT + VM

DVE + control de PIC durante 24 horas.

5º día de ingreso: extubación. Debilidad generalizada y respuestas motoras lentas. Mejoría de hemiparesia izquierda.

Al alta de UCIP (9º día de ingreso): más reactiva, dirige la mirada. Hipotonía de hemicuerpo izquierdo, fuerza 2-3/5, no afectación de PPCC. Mantiene tto anti-TBC + dexametasona + piridoxina + levetiracetam + salbutamol nebulizado por bradicardias.

CASO CLÍNICO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Mantoux: **positivo** a las 72 horas.
- IGRAS: **POSITIVO** (1 y 1.34 UI/mL)
- Serología VIH: negativa.
- EEG: muestran **lentificación difusa y generalizada** de la actividad de fondo de muy elevado voltaje, con **asimetría interhemisférica** de frecuencia (mayor enlentecimiento en hemisferio derecho).
- RMN craneal: hallazgos relacionados con meningitis tuberculosa en evolución con **afectación** fundamentalmente de las **cisternas perimensecefálicas**, complicada con signos de **isquemia aguda establecida en ganglios de la base de predominio derecho**.
- TC craneal: cambios postretirada del catéter de derivación ventricular derecho sin signos de complicación y con normalización actual de la talla ventricular.
- Estudio LCR: **PCR MTB complex SE DETECTA**, resistencia a rifampicina **NO SE DETECTA**. Cultivo pendiente.
- Aspirado traqueo-bronquial: **Tinción Ziehl-Neelsen ABUNDANTES BAAR**. **PCR MTB complex SE DETECTA**. Cultivo pendiente.
- Ecografía abdominal: sin hallazgos patológicos.
- Ecografía transfontanelar: persiste **leve hidrocefalia triventricular** con diámetro bifrontal de 3.6 cm en la proyección coronal.
- Radiografía de tórax: mejoría del **patrón micronodular fino bilateral**. Persiste leve refuerzo peribroncovascular bilateral.
- PEAT auditivos: en los límites superiores de la normalidad para la edad de la paciente y el grado de mielinización.

CASO CLÍNICO

10º día: Ingreso en Sala de Lactantes
Rehabilitación

12º día de ingreso: IC Hematología: inicio tto con enoxaparina por infartos isquémicos cerebrales.

16ª día de ingreso: cambio amikacina por **etambutol** (tras resultado PEAT auditivos).

Alta tras 20 días de ingreso:

H + R + Z + E, piridoxina, dexametasona

controles en UHD y Rehabilitación, CCEE de Neuropediatría e Infectología

CONCLUSIONES

- La tuberculosis es una **patología infrecuente** en nuestro medio.
- La **afectación del SNC** se da en el **1-5% de los casos de TBC**.
- Los niños <5 años son **grupo de riesgo** de afectación extrapulmonar. En este grupo de edad, la afectación extrapulmonar se da en el 25% de los casos.
- Requiere **alta sospecha clínica**.
- La **afectación meníngea** es la forma de presentación clínica más frecuente.
- Clínica (**3 fases**): síntomas inespecíficos/vómitos, fiebre, cefalea/síntomas HTIC, focalidad neurológica, parálisis PPCC.
- Diagnóstico: gold estándar → **CULTIVO LCR**.
- Es importante establecer un **tratamiento precoz** para mejorar tasa de morbi-mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global tuberculosis report. World Health Organization. 2020.
2. Devaleenal B, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: clinical management and outcome. *Indian J Med Res* 150, August 2019: 117-130.
3. Cresswell FV, Davis AG, Sharma K, Roy RB, Ganiem AR, Kagimu E, et al. Recent developments in tuberculosis meningitis. Pathogenesis and diagnostics. *Wellcome Open Research*, January 2021, 4:164.
4. Ravindra Kumar Garg. Central nervous system tuberculosis: an overview. Uptodate revisión. January 2021.
5. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa. Diciembre 2020.
6. CAV Asociación española de pediatría. Tuberculosis. Abril 2020.
7. Mellado MJ, Santiago B, Baquero-Artigao F, Moreno D, Piñeiro R, Méndez A et al. Asociación española de pediatría. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *Anales de pediatría*. January 2018;88(1):52.el-52.el2.
8. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD002244.
9. Chiang SS, Ahmad F, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014 Oct;14(10):947-57.
10. Israni AV, Dave DA, Mandal A, Singh A, Sahi PK, Ranjan R et al. Tubercular meningitis in children: clinical, pathological and radiological profile and factors associated with mortality. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2016. DOI: 10.4103/0976-3147.181475.