

# Utilidad de la medición de Adenosín Deaminasa en líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis tuberculosa en un hospital colombiano 2001-2003

## *Usefulness of adenosine deaminase in cerebro spinal fluid in children with meningeal tuberculose in a colombian hospital 2001-2003*

Patricia López, Alejandro Prieto, Angela Cala, Juliana Trujillo Gómez, Jaime Carrizosa Moog, Jose William Cornejo Ochoa

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** determinar la utilidad diagnóstica de la medición de ADA en el LCR en los niños con sospecha de meningitis tuberculosa (MT).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** se realizó un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que ingresaron al Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) entre el 1 de Noviembre de 2.001 y el 31 de Mayo de 2.004 con sospecha diagnóstica de Meningitis Tuberculosa y se recogieron los datos demográficos, resultado de ADA, citoquímico y cultivo de LCR. Se agruparon los pacientes de acuerdo a las patologías más frecuentemente encontradas y se comparó el valor de la ADA entre éstas entidades.

**RESULTADOS:** el valor promedio de ADA fue mayor en los pacientes con meningitis tuberculosa (18.4 UI/L) que en pacientes con meningitis bacteriana-no tuberculosa (14.6 UI/L), meningitis viral (13.3 UI/L) y otras enfermedades con valores inferiores a 7 UI/L. La sensibilidad de la ADA para el diagnóstico de MT es 50 por ciento, la especificidad 78 por ciento, el VPP es 35 por ciento y el VPN es de 87 por ciento, usando un punto de corte de 7 UI/L.

**CONCLUSIONES:** la ADA es un instrumento que se debe usar en conjunto con los criterios diagnósticos de meningitis tuberculosa para confirmar o excluir el diagnóstico. Al ser una prueba rápida y económica, justifica aplicarla en la práctica clínica, teniendo en cuenta que tiene mayor especificidad que sensibilidad.

**PALABRAS CLAVE:** adenosín deaminasa, diagnóstico, líquido cefalorraquídeo, meningitis tuberculosa, niños.

(Patricia López, Alejandro Prieto, Angela Cala, Juliana Trujillo Gómez, Jaime Carrizosa Moog, Jose William Cornejo Ochoa. Utilidad de la medición de adenosin deaminasa en líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis tuberculosa en un hospital colombiano 2001-2003. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:151-157).

### SUMMARY

**INTRODUCCION:** usefulness of the measurement of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid of children with tuberculous meningitis at the Hospital Universitario San Vicente de Paúl in Medellin, 2001-2003.

**OBJECTIVE:** to determine the diagnostic utility of measuring ADA in the CSF in children with suspected tuberculous meningitis.

---

Recibido: 29/08/08. Revisado: 02/09/08. Aceptado: 07/09/08.

Patricia López, Alejandro Prieto, Residentes de Pediatría Universidad de Antioquia. Angela Cala, estudiante de medicina, Universidad de Antioquia. Juliana Trujillo Gómez, Grupo de investigación PEDIACIENCIAS, estudiante de medicina Universidad de Antioquia. Jaime Carrizosa Moog, Grupo de investigación PEDIACIENCIAS. Profesor Asistente Neurología Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Jose William Cornejo Ochoa, Grupo de investigación PEDIACIENCIAS. Profesor Titular Neurología Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia - MSC Epidemiología.

Correo electrónico: july323@hotmail.com

---

Artículo original

---

**MATERIALS AND METHODS:** a retrospective study of diagnostic tests. Review the clinical records for demographic data, medical history, result of ADA and other test in CSF, of the children admitted at the Hospital Universitario San Vicente de Paul (HUSVP) between November 1, 2001 and May 31 of 2004 with suspected diagnosis of tuberculous meningitis (TBM). Patients were grouped according to the diseases most frequently encountered and compared the value of the ADA among these entities.

**RESULTS:** the mean CSF ADA activity was found to be significantly higher in CSF of TBM patients (18.4 UI/L), than in the CSF from non-TBM bacterial meningitis (14.6 UI/L), viral meningitis (13.3 UI/L) and from other neurological and no neurological disorders group with values under 7 UI/L. Using a cut off 7UI/L, the ADA test gave a sensitivity of 50 por ciento, a specificity of 78 por ciento, PPV of 35 por ciento and PNV 87 por ciento.

**CONCLUSION:** ADA is a tool to be used in conjunction with the diagnostic criteria of tuberculous meningitis to confirm or exclude the diagnosis. Because of it is an inexpensive and relatively simple test, justifies its application in clinical practice, taking into account that it is more specific than sensitive.

**KEY WORDS:** Adenosine deaminase, diagnosis, cerebrospinal fluid, tuberculous meningitis, children.

(Patricia López, Alejandro Prieto, Angela Cala, Juliana Trujillo Gómez, Jaime Carrizosa Moog, Jose William Cornejo Ochoa. Usefulness of adenosine deaminase in cerebro spinal fluid in children with meningeal tuberculose in a colombian hospital 2001-2003. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:151-157).

---

## INTRODUCCION

La Meningitis Tuberculosa (MT) se considera una de las complicaciones más severas de la Tuberculosis, y continua siendo un problema de salud pública en los países del tercer mundo. Su incidencia en Antioquia es de 1.36 casos por 100.000 habitantes, sin tener en cuenta el subregistro. Se presenta en todos los grupos etáreos, pero su mayor pico se encuentra entre los seis meses y los cinco años (1,2).

Si bien desde la introducción del tratamiento anti-tuberculoso disminuyó la mortalidad por MT, esta aún se considera alta, y se estima que se encuentra entre el 15-32 por ciento (3,4). Uno de los principales factores que predice un pronóstico desfavorable, ya sea secuelas graves o muerte, es el diagnóstico tardío que lleva a un retraso en el inicio del tratamiento específico.

El diagnóstico de la MT no es sencillo, debido, en parte, a que los síntomas y signos tienen un curso subagudo y pueden confundirse con otras enfermedades neurológicas (5). Además, aunque se cuenta con diferentes ayudas diagnósticas, hasta el momento ninguna cumple con las características ideales de sensibilidad alta, rapidez y fácil accesibilidad, las cuales se requieren para llegar a un diagnóstico oportuno (6).

La actividad de la enzima Adenosin Deaminasa (ADA) en LCR se viene estudiando desde hace

un tiempo como una prueba que puede ser útil en el diagnóstico de la MT. En diversos estudios se ha encontrado que tiene una buena sensibilidad y especificidad, sin embargo otros autores le encuentran una utilidad limitada debido a que no se han establecido valores de corte precisos, y a que esta enzima también se eleva en otros procesos neurológicos como las meningitis piógenas y asépticas (7,8). Además, la mayor parte de estudios que se han realizado hasta el momento han sido en adultos, por lo que se desconoce particularmente su real utilidad en la MT en la infancia.

El objetivo de este trabajo es determinar la utilidad diagnóstica de la medición de ADA en el LCR en los niños con sospecha de MT, teniendo en cuenta que es un examen rápido, fácil de procesar y económico.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo con 70 pacientes que ingresaron con sospecha clínica de MT al Pabellón Infantil del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) de Medellín, Colombia, entre el 1 de Noviembre de 2.001 y el 31 de Mayo de 2.004.

Los pacientes incluidos fueron aquellos con diagnóstico al ingreso de MT y con edades entre 4 meses y 12 años. Se excluyeron aquellos pacientes que estuvieran por fuera de este rango de edad, y a

quienes por su condición no se les haya realizado punción lumbar, así como los pacientes con datos básicos incompletos.

El estudio fue aprobado por el centro de Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

Se revisó la historia clínica de todos los pacientes y se consigno la información en un formulario diseñado para ese fin, en el que se incluyeron datos de identificación, medidas antropométricas, criterios diagnósticos de tuberculosis y diagnóstico etiológico. Así mismo se evaluaron los datos de la muestra de LCR, el cual se estudia como protocolo al ingreso a la institución por la sospecha diagnóstica. Dichos estudios incluyen el citoquímico, cultivo para BK y ADA realizados en el Laboratorio Clínico del HUSVP.

La actividad de ADA se determinó según el método colorimétrico descrito por Galanti y Giusti que se basa en la reacción de Berthlot; la muestra se incuba con adenosina en exceso y después se cuantifica por fotolorimetría la concentración de amonio resultante, el cual es un subproducto de la desaminación de la adenosina (9).

El valor de ADA que se consideró positivo fue aquel que sea mayor o igual a 7UI/L; dicho valor se determinó teniendo en cuenta que es un promedio de los diferentes valores que se han establecido en diferentes publicaciones -entre 5 UI/L y 10 UI/L- y que han mostrado una sensibilidad y especificidad aceptables (10-13).

En éste estudio el estándar de oro para el diagnóstico de meningitis tuberculosa estaba constituido por al menos uno de los dos siguientes criterios:

1. Cultivo para micobacterium tuberculosis en LCR positivo. Este se realizó con el cultivo clásico Lowenstein- Jensen, Ogawa (14).
2. Respuesta clínica al tratamiento antituberculoso asociado a criterios clínicos y/o epidemiológicos y/o radiológicos.

Los datos de las variables se digitaron en una base de datos del software estadístico Epi-Info a partir de la cual se hizo la tabulación y análisis de los datos.

## RESULTADOS

En un período de 24 meses se encontraron 70 pacientes con sospecha clínica de meningitis tuberculosa que ingresaron al Pabellón Infantil del HUSVP entre el 1 de Enero de 2.002 y el 31 de Diciembre del 2.003. De los 70 pacientes, ingresaron al estudio 64 niños y se excluyeron 6, por tener edad menor de 4 meses.

Una vez diligenciado el instrumento, se ingresaron los datos al sistema y se clasificaron por el diagnóstico final (Tabla 1).

En total 12 pacientes (18.8 por ciento) cumplieron los criterios de meningitis tuberculosa; el resto de diagnósticos fueron: 16 pacientes (25 por ciento) meningitis viral, 7 pacientes (10.9 por ciento) meningitis bacteriana, 4 pacientes (6.25 por ciento) epilepsia, 4 pacientes (6.25 por ciento) tuberculosis pulmonar, 3 pacientes (4.6 por ciento) VIH y 18 pacientes (28 por ciento) otros diagnósticos.

Doce pacientes cumplieron los criterios de meningitis tuberculosa, a todos se les suministró tratamiento antituberculoso y todos tuvieron respuesta clínica a éstos medicamentos. El cultivo para BK en LCR fue positivo en el 33,3 por ciento

**TABLA 1.** CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LOS PACIENTES Y VALORES PROMEDIO DE ADA EN LCR.

GRUPO	DIAGNÓSTICO	EDAD (AÑOS)	NÚMERO DE PACIENTES	VALOR DE ADA (UI/L)
1	MENINGITIS TUBERCULOSA	0,4-4	12	18,4
2	MENINGITIS VIRAL	1-5	16	13,3
3	MENINGITIS BACTERIANA	0,6-2	7	14,6
4	EPILEPSIA	0,5-2	4	0,47
5	VIH	0,4-10	3	2,1
6	TUBERCULOSIS PULMONAR	0,9-11	4	0,4
7	OTRAS	1-4	18	3

---

de los pacientes (4/12). La medición de ADA fue positiva en el 50 por ciento de los pacientes (6/12), teniendo como punto de corte 7UI/L.

Los valores más altos de ADA se encuentran en los pacientes con meningitis tuberculosa, con un promedio de 18,4 UI/L, seguidos de los pacientes con meningitis bacteriana 14,6 UI/L y meningitis viral 13,3 UI/L. Los pacientes con epilepsia, VIH, tuberculosis pulmonar y otros tienen un valor de ADA menor de 7 UI/L.

Teniendo en cuenta un punto de corte para ADA de 7 UI/L, la sensibilidad para el diagnóstico de MT es del 50 por ciento, la especificidad es de 78 por ciento, el valor predictivo positivo (VPP) es 35 por ciento y el valor predictivo negativo (VPN) es de 87 por ciento, la razón de probabilidad positiva es 2,38 y la razón de probabilidad negativa es 0,64.

## DISCUSIÓN

La Adenosin Deaminasa -ADA- es una enzima que participa en el catabolismo de las purinas, y su papel en el organismo se relaciona con la proliferación y diferenciación de los linfocitos. Como marcador de la inmunidad celular, se ha visto que su actividad se eleva en aquellos procesos en los cuales hay predominio de dicha inmunidad, tales como la MT (15).

La medición de ADA en LCR ha sido objeto de diversos estudios principalmente en adultos, y en varios de ellos ha demostrado buenos resultados, lo cual la ha convertido en una prueba útil para complementar el diagnóstico de esta patología.

Varios autores han evaluado la actividad de ADA en LCR en diferentes entidades, con el fin de determinar valores de corte que ayuden a diferenciar la MT de otros tipos de meningitis así como de otros procesos neurológicos de índole no infeccioso. Sin embargo la principal dificultad ha sido establecer dicho punto de corte, de manera que permita aumentar la especificidad, sin comprometer la sensibilidad. En nuestro estudio tomamos como punto de corte 7 UI/L, teniendo en cuenta que es un promedio de los diferentes valores que se han establecido en diversas publicaciones -entre 5 UI/L y 10 UI/L- y que han mostrado una sensibilidad y especificidad aceptables; además por lo sugerido

por algunos autores respecto a que el valor de ADA en LCR puede ser menor en el grupo de edad pediátrica con MT (10-13,16).

En un período de 24 meses se encontraron 12 niños (18.8 por ciento) con diagnóstico confirmado de MT, el cual se hizo por medio del cultivo para BK en LCR o la respuesta clínica al tratamiento antituberculoso asociado a criterios clínicos, epidemiológicos y/o radiológicos. El hecho de que solamente se haya confirmado la enfermedad en el 18.8 por ciento de los pacientes a quienes se les sospechó en un inicio, demuestra la dificultad que existe para llegar a dicho diagnóstico, entre otras por su cuadro clínico larvado y las características comunes con otras enfermedades neurológicas (5).

El cultivo para BK en LCR se realizó en todos los pacientes con meningitis tuberculosa, y fue positivo en el 33.3 por ciento de ellos, similar a lo encontrado en algunos estudios (1,2), pero inferior a lo reportado en otras series (17). Si bien el cultivo se ha considerado la prueba gold-standard para el diagnóstico de MT, se sabe que su positividad esta sujeta a factores como la cantidad de LCR empleado y el tratamiento antituberculoso (6,18).

En nuestro estudio el valor de ADA fue superior en los pacientes con MT con un promedio de 18.4 UI/L, seguido por otras meningitis bacterianas con 14.6 UI/L y las meningitis virales con 13.3 UI/L. Otras patologías como la epilepsia y TBC pulmonar tienen valores inferiores a 2 UI/L. Casi todos los estudios reportan que la enfermedad que mas incrementa los valores de ADA es la MT, seguida de cerca por otras meningitis no tuberculosas, y de lejos por otras entidades nosológicas. Lo que varía entre los diferentes estudios son los valores promedio en si, que para la MT oscilan entre 12.23 UI/L y 39.44 UI/L (11,19-21).

Teniendo en cuenta un punto de corte para ADA de 7 UI/L, la sensibilidad para el diagnóstico de MT fue del 50 por ciento y la especificidad del 78 por ciento; esto significa que con dicho punto de corte, la probabilidad de clasificar o identificar en forma correcta un niño con MT, es decir, que se obtenga un resultado positivo, es del 50 por ciento, y que la capacidad de esta prueba para identificar un niño sin la MT, es decir, que se obtenga un resultado

negativo, es de un 78 por ciento. Un VPN de 87 por ciento, indicaría, una vez realizada la prueba y obtenido un resultado negativo, la probabilidad que el niño no tenga MT.

En diferentes investigaciones que evaluaron el valor diagnóstico de ADA en LCR, empleando puntos de corte entre 5 UI/L y 11.3 UI/L, la sensibilidad estuvo entre 39 y 89 por ciento y la especificidad entre 75 y 92 por ciento (Tabla 2); los valores encontrados en este estudio se ubican en dicho rango.

Algunas de las razones que explican una variabilidad tan amplia en los valores de sensibilidad y especificidad en los diferentes estudios, pueden ser el número de pacientes, el empleo de diferentes puntos de corte, los rangos de edad y al poco control sobre variables como los diferentes estadios de la enfermedad y el empleo de antibióticos al momento de la medición.

El estudio de Gambhir et al (8), con un punto de corte de 8 UI/L, reportó sensibilidad y especificidad de 44 y 75 por ciento respectivamente, muy similares a los hallazgos de nuestro estudio; por otro lado, el estudio de Baro et al (12), el cual empleó también un punto de corte similar al nuestro, obtuvo una sensibilidad de 83 por ciento y especificidad de 85

por ciento, superiores a los resultados encontrados por nosotros.

Han sido pocos los estudios realizados en niños; Mishra et al (10), empleando un punto de corte de 5 UI/L, reportó valores de 89 por ciento para la sensibilidad y 92 por ciento de especificidad, proporciones superiores a los hallados en el presente trabajo. Estas diferencias tan amplias en los resultados pueden deberse a aspectos metodológicos entre ambos estudios, en la definición de términos, al poco control sobre variables importantes como el estadio de la enfermedad en los pacientes al momento del estudio y el uso de medicamentos antituberculosos, entre otros. Estas a su vez, son algunas de las debilidades en nuestro estudio, además del pequeño tamaño de la muestra con MT encontrados.

El valor predictivo positivo (VPP) en este estudio fue de 35 por ciento y el valor predictivo negativo (VPN) de 87 por ciento; es decir de los pacientes con ADA mayor a 7 UI/L, hay un 35 por ciento de probabilidad de tener MT, y de los pacientes con valores inferiores a 7 UI/L, hay una probabilidad del 87 por ciento de no tener la enfermedad. Estos valores son similares a los encontrados en el estudio de Zúñiga-Ramírez et al (23), quienes con un punto de corte de 7 UI/L,

**TABLA 2.** COMPARACIÓN ENTRE DIFERENTES ESTUDIOS DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP Y VPN PARA LA MEDICIÓN DE ADA EN LCR EN EL DIAGNÓSTICO DE MT.

AUTOR	NUMERO DE PACIENTES CON MT	POBLACIÓN	ADA EN LCR (UI/L)	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
MISHRA ET AL (1996) (10)	27	NIÑOS	>5	89%	92%	SD	SD
BARO ET AL (1996) (12)	12	ADULTOS	>6.5	83%	85%	SD	SD
MANN ET AL (1982) (22)	33	ADULTOS	>5	85%	84%	SD	SD
ZUÑIGA-RAMIREZ ET AL (2005) (23)	23	ADULTOS	>7	39%	96%	42	96
GAMBHIR ET AL (1999) (8)	36	ADULTOS	>=8	44%	75%	SD	SD
LÓPEZ L.F.-CORTÉS ET AL (1995) (24)	20	ADULTOS	>10	48%	96%	1	0,91
COOVADIA ET AL (1986) (25)	38	NIÑOS	>=10	73%	71%	SD	SD
KASHYAP RS ET AL (2006) (20)	27	ADULTOS	>11.39	82%	83%	SD	SD
BAHETI R, ET AL 2001 (21)	24	ADULTOS	>=6.5	95.83%	92.85%	95.83	94.73

MT MENNGITIS TUBERCULOSA; VPP VALOR PREDICTIVO POSITIVO; VPN VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

obtuvieron un VPP de 42 por ciento y un VPN de 96 por ciento. Dichos VPP tan bajos pueden ser explicados por el número tan reducido de pacientes con MT en ambos estudios.

Teniendo en cuenta que otras pruebas más sensibles y específicas para el diagnóstico de MT tales como la reacción en cadena de la polimerasa y la detección de antígenos por ELISA (26,27) no se encuentran disponibles en nuestro medio, y que a su vez la medición de ADA es una prueba rápida y económica, ésta debe tenerse en cuenta como una ayuda diagnóstica en MT. Sin embargo, se debe emplear en conjunto con otros criterios diagnósticos de MT.

## CONCLUSION

En conclusión la ADA es una herramienta que se debe usar en conjunto con los criterios diagnósticos de meningitis tuberculosa para confirmar o excluir el diagnóstico. Al ser una prueba rápida y económica, justifica aplicarla en la práctica clínica, teniendo en cuenta que tiene mayor especificidad que sensibilidad. Se requieren más estudios en niños para evaluar el punto de corte en el cual se encuentre la mayor sensibilidad y especificidad para diagnóstico de MT.

## AGRADECIMIENTOS

Al servicio de estadística del Hospital Universitario San Vicente de Paúl por permitirnos tener acceso a las historias clínicas de los pacientes

## REFERENCIAS

1. Solarte RA, Cabrera D, Cornejo JW. Meningoencefalitis tuberculosa en niños: Revisión de 35 casos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, Colombia, 1997-2004. *Iatreia* 2005; 18:385-95.
2. Yaramis A, Gurkan F, Eleveli M, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics* 1998; 102: 1-5.
3. Idriss ZH, Sinno AA, Kronfol NM. Tuberculous meningitis in childhood: 43 cases. *Am J Dis Child* 1976;130: 364-67.
4. Humphries MJ, Teoh R, Lau J, Gabriel M. Factors of prognostic significance in Chinese children with tuberculous meningitis. *Tubercle* 1990; 71:161-68.
5. Kashyap RS, Biswas SK, Agarwal N, et al. Significance of 30 KD protein marker as diagnostic marker in CSF

of tuberculous meningitis. *Ann Ind Acad Neurol* 2001; 4:197-201.

6. Thwaites GE. The Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis. *Pract Neurol* 2002; 2:249-61.
7. Malan, C, Donald PR, Golden M, Taljaard JJ. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *Trop Med Hyg* 1984;87:33-40.
8. Gambhir IS, Mehta M, Singh DS, Khanna HD. Evaluation of CSF-adenosine deaminase activity in tubercular meningitis. *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 192-94.
9. Guisti G, Galanti B. Adenosine deaminase: colorimetric method. *Method of Enzymatic Analysis*. s.l.: Bergmeyer HU, 1984, págs. 315-23.
10. Mishra OP, Loiwal V, Ali Z, Nath G, Chandra L. Cerebrospinal Fluid Adenosine Deaminase Activity for the Diagnosis of Tuberculous Meningitis in Children. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 129-32.
11. Gautam N, Aryal M, Bhatta N, Bhattacharya SK, Baral N, Lamsal M. Comparative study of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in patients with meningitis. *Nepal Med Coll J* 2007;9:104-6.
12. Baro M, Acevedo L, Lagos, ME. Usefulness of adenosine deaminase determination in cerebrospinal fluid for the diagnosis of meningeal tuberculosis: 4 years experience at a public hospital *Rev Med Chil* 1996;124: 319-26.
13. Donald P, Malan C, Van Der Walt A, et al. The simultaneous determination of cerebrospinal fluid and plasma adenosine deaminase activit. *S Afr Med J* 1986;69:505-507
14. Bernard J. Mycobacteria. In *Clinical and Management by Laboratory Methods*. Ed 20, 2001: 1144-1155.
15. Gakis, C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. *Eur respir J* 1996; 9: 632-33.
16. Eintracht S, Silber E, Sonnenberg P, Koornhof HJ, Saffer D. Analysis of adenosine deaminase isoenzyme-2 (ADA(2)) in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculosis meningitis (carta al editor). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 137-38.
17. Hinman AR. Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital, 1959-1963. *Am Rev Respir Dis* 1975;95: 670-73.
18. DH Kennedy, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979; 241: 264-68.
19. Chotmongkol V, Teerajetgul Y, Yodwut C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37: 948-52.
20. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, et al. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: A complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006; 5: 1-6.
21. Baheti R, Laddha P, Gehlot RS. CSF- Adenosine Deaminase (ADA) Activity in various types of meningitis-Brief communication. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine* 2001; 2: 285-7.
22. Mann MD, Macfarlane CM, Verburg CJ, Wiggelinkhuizen J. The bromide partition test and CSF adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in children. *S Afr Med J* 1982; 62: 431-33.
23. Zuñiga-Ramirez C, Soto-Hernandez JL. Determinación de adenosina desaminasa (ada) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar diagnóstico en meningitis por tuberculosis. *Arch Neurocién (Mex)* 2005; 10: 2-8.

---

24. Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, et al. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 1995;20:525-30.

25. Coovadia YM, Dawood A, Ellis ME, Coovadia HM, Daniel TM. Evaluation of adenosine deaminase activity and antibody to Mycobacterium tuberculosis antigen 5 in cerebrospinal fluid and the radioactive bromide partition test for the early diagnosis of tuberculosis meningitis. *Arch*

*Dis Child* 1986; 61: 428-35.

26. Kashyap RS, Dobos KM, Belisle JT, et al. Demonstration of components of antigen 85 complex in CSF of Tuberculous meningitis patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12:752-758.

27. Lee BW, Tan JA, Wong SC, et al. The diagnosis of tuberculous meningitis using the polymerase chain reaction. *Singapore Med J* 1994; 35, 360-3.