

Meningites crônicas

Chronic meningitis

Rute Relvas*, Manuel Gonçalves**

Resumo

As meningites crônicas são processos inflamatórios das meninges, com uma evolução superior a 4 semanas, englobando etiologias infecciosas e não infecciosas. A sua frequência, embora inferior à das meningites agudas, tem aumentado nos últimos anos, sobretudo na população de doentes imunodeprimidos. Os autores abordam as características clínicas, bem como o diagnóstico diferencial destas situações.

Palavras chave: meningites crônicas, infecções do SNC.

Abstract

Chronic meningitis is usually defined as a syndrome of meningeal symptoms and signs lasting more than 4 weeks, which include infections and non-infections etiologies. This syndrome is less common than acute meningitis, yet his frequency has certainly increased in the immunosuppressed patients. The authors discuss the clinical picture and the differential diagnosis of this situation.

Key words: chronic meningitis, CNS infections.

Introdução

O síndrome meningítico corresponde a um processo inflamatório das meninges, caracterizado clinicamente por sinais e sintomas (febre, cefaleia, letargia, rigidez da nuca, confusão mental, náuseas e vômitos) que se combinam de forma diversa. As meningites crônicas são uma entidade na qual os sinais e sintomas acima mencionadas se desenvolvem de forma indolente, mantendo-se por um período superior a 4 semanas.

As causas podem ser múltiplas, tanto infecciosas como não infecciosas, sendo que numa percentagem significativa de casos o diagnóstico etiológico não é estabelecido, apesar do recurso a múltiplos testes e investigações complementares.

A sua frequência na população é inferior à das menin-

gites agudas, mas apresentam uma incidência e prevalência crescentes em indivíduos imunodeprimidos, quer nos doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), quer naqueles submetidos a corticoterapia e outros imunossuppressores, nos diabéticos e em doentes com neoplasias¹.

Diagnóstico etiológico

As meningites crônicas apresentam-se normalmente de forma subaguda ou crônica (dias a semanas) com cefaleias, febre pouco elevada e rigidez da nuca. É frequente a existência de alterações cognitivas, principalmente em estadios avançados e queda acentuada do estado geral, com emagrecimento significativo². Sintomas como diminuição da acuidade visual e diplopia não são excepcionais^{2, 3, 4}.

Para o diagnóstico etiológico, são importantes dados colhidos na anamnese do doente, como sejam viagens, profissão, antecedentes pessoais e familiares e características ráticas. Do exame objectivo é importante valorizar alterações sugestivas de determinadas patologias, como sejam as neoplasias, infecções sistémicas, sarcoidose, vasculites, entre outras⁵.

O exame citobioquímico do líquido céfalo-raquidiano (LCR) é fundamental na avaliação destes quadros, sendo importante a realização de manometria, que revela uma pressão aumentada em grande percentagem de casos^{4, 5}. A existência de pleiocitose indica irritação meníngea, embora não necessariamente infecção. O tipo celular predominante relaciona-se com a natureza da infecção e com a fase em que esta se encontra. Na infecção pelo VIH é comum a existência de pleiocitose linfocitária nos estadios iniciais e intermédios da doença. Com a progressão da imunossupressão, a reacção inflamatória do LCR tende a desaparecer, podendo reaparecer posteriormente como reacção a um estímulo patogénico⁵ (Quadro I).

A proteinorraquia aumenta em resposta a estímulos inflamatórios (infecciosos ou não) do cérebro e das meninges, e o seu aumento é geralmente paralelo com o das células. Tão importante como o doseamento dos níveis de proteínas é a diferenciação dos seus componentes, nomeadamente dos diversos tipos de globulinas, sendo a pesquisa de síntese intratecal de proteínas fundamental para estabelecer o perfil da alteração em causa.

Os baixos níveis de glicorraquia resultam quer do aumento da sua utilização pelo sistema nervoso central e leucócitos (especialmente os PMN), quer de alterações a nível do sistema de transferência da glicose do sangue para o LCR. Assim, um nível baixo de glicorraquia, na ausência de hipoglicemia, é indicativo de lesão difusa das meninges.

Os exames bacteriológico e micológico (tanto directo como cultural), serológico, anatomopatológico, entre outros, possuem importância fundamental para o diag-

* Interna do Internato Complementar de Neurologia

** Assistente Eventual de Neurologia

Serviço de Neurologia do Hospital de St.º António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação a 08/05/1996

Quadro I

MENINGITE COM PLEIOCITOSE A PMN
BACTERIANA Nocardia Actinomyces Arachnia Brucela
FÚNGICA Blastomyces Coccidioides Candida Aspergilus Zigomycetes Cladosporium Pseudoallescheria
QUÍMICA endógena: tumores epidermóides ou craniofaringiomas exógena: fármacos ou agentes de contraste
LÚPUS ERITMATOSO SISTÊMICO (LES)
MENINGITES COM PLEIOCITOSE LINFOCITÁRIA
BACTERIANA Treponema pallidum Leptospira Actinomyces israelii Arachnia propionica Nocardia Brucela (+ de 90%) Borrelia burgdorferi Mycobacterium tuberculosis Listeria monocytogenes
FÚNGICAS Cyptococcus neoformans Candida Coccidioides immitis Histoplasma capsulatum Blastomyces dermatitides Sporothrix schenckii Pseudoallescheria boydii
PARASITÁRIA (meningo-encefalite) Toxoplasmose Cisticercose Angiostrongylus cantonensis
VIRAIS VIH Enterovirus → Coxackie B, ECHO Coriomeningite linfocitária Herpes simplex Arbovírus
FOCOS PARAMENÍNGEOS abscessos cerebrais
NÃO INFECCIOSAS neoplasias (carcinomatose meníngea), sarcoidose, vasculite, LES, linfoma SNC, esclerose múltipla (PMN)
DESCONHECIDA

Diagnóstico diferencial das pleicitoses

nóstico etiológico do síndrome meningítico, aos quais faremos referência posteriormente.

Em termos de técnicas de imagem, a tomografia computadorizada cranioencefálica (TC CE) evidencia espessamentos durais "em placa", com hipercaptação de contraste, calcificações distróficas, especialmente nas bases, e, por vezes, hidrocefalia, enfartes e atrofia. Na ressonância magnética nuclear cranioencefálica (RMN CE) poderá ser observado um exsudado, geralmente após a administração de contraste, uma vez que este é isoíntenso em relação ao parênquima cerebral e hipercaptação de contraste mais acentuada nas bases^{6,7}.

Causas mais frequentes**Causas infecciosas**

Meningite tuberculosa: A tuberculose do SNC, cuja forma de apresentação mais frequente é a meningite tuberculosa (MT), é a mais letal das manifestações desta infecção. A MT é fatal se não tratada e o risco de mortalidade e morbidade aumenta com o atraso no estabelecimento de terapêutica adequada. A sua incidência e prevalência têm aumentado nos últimos anos, sobretudo na população de doentes infectados pelo VIH.

O *Mycobacterium tuberculosis* pode afectar todas as estruturas do corpo humano, não sendo o SNC uma excepção. O atingimento deste sistema dá-se sempre secundariamente a outro foco, mesmo que este não seja aparente clinicamente^{8,9,10}.

O envolvimento do SNC pela tuberculose faz-se, na maior parte dos casos, pela altura da infecção pulmonar primária, ou seja, enquanto o crescimento bacteriano se processa sem interferência do sistema imunitário (antes do estabelecimento de uma hipersensibilidade celular contra o agente). Nesta primeira fase de bacteriemia, lesões tuberculosas vão estabelecer-se nas meninges, na medula espinal ou no parênquima cerebral. Meses ou anos mais tarde, estes focos podem, devido a estímulos imunitários ou físicos, aumentar e comportarem-se como tuberculomas ou, após ruptura, atingirem o espaço subaracnoideu e desencadarem um processo meningítico. A neurotuberculose pode também ocorrer em casos de tuberculose miliar, onde o grande número de bacilos em circulação aumenta a probabilidade do agente se depositar nas meninges sob a forma de pequenos tuberculomas^{10,11}.

Clinicamente, a MT apresenta-se por cefaleias de agravamento progressivo, acompanhadas de vômitos, febre (descrita em algumas séries como sinal inconstante, estando ausente em 10-20% dos casos), meningismo, confusão mental e paresias dos pares cranianos (III, IV, VI e VII). Estas últimas devem-se ao envolvimento primário das meninges da base do cérebro. Crises convulsivas (geralmente tónico-clónicas) podem ser o quadro inau-

gural ou aparecerem algum tempo depois.

O estadiamento clínico, com base na avaliação neurológica, pode ser correlacionado com o prognóstico¹⁰:

Estadio I - indivíduo consciente, com sinais meníngeos, sem outros sinais neurológicos.

Estadio II - doente confuso ou com sinais focais.

Estadio III - doente em coma ou com paraparesia ou hemiparesia de grau acentuado.

A quase totalidade dos pacientes em estadio I recuperam completamente, com a terapêutica adequada. A mortalidade é elevada no estadio III, mostrando a maioria dos estudos, ser superior a 45%¹⁰.

A investigação inicial do LCR pode revelar pleiocitose mista ou com predomínio de PMN, mas passado algum tempo define-se quase sempre uma pleiocitose linfocitária. Nos doentes imunodeprimidos, a contagem celular pode ser normal. As proteínas estão aumentadas e a glicorraquia diminuída. A pressão de abertura do LCR encontra-se geralmente elevada. A pleiocitose poderá ainda subsistir por alguns meses após o início da terapêutica, mesmo depois do desaparecimento da febre e das queixas do doente¹⁰.

A identificação de bacilos ácido-resistentes ao exame directo está descrita em cerca de 37% dos casos em algumas séries, podendo este número subir se forem efectuadas punções seriadas (4 PL 87% de identificação)¹². O exame directo do LCR pode ser efectuado através de 3 técnicas de coloração, Ziehl-Neelsen, Kinyon e de fluorescência. A primeira é a mais habitualmente utilizada, mas actualmente é preferível a de fluorescência, por maior sensibilidade¹².

O exame cultural tradicionalmente é efectuado em meios à base de ovo (Lowenstein-Jensen) e de agar (Middlebrook), necessitando de um período médio de incubação de 6-8 semanas. Actualmente, pode ser utilizado um sistema de detecção radiométrica, o BACTEC (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD), com a vantagem de detecção de culturas positivas entre os 8 e os 14 dias¹².

Existem também alguns testes específicos para o diagnóstico desta patologia, executados no LCR, podendo ser directos e indirectos.

Os testes indirectos são o doseamento da actividade da adenosina deaminase (ADA) e a determinação dos títulos de anticorpos para *Mycobacterium* por ELISA.

Um nível elevado de ADA (>6-8 U/l) é observado em 63-100% dos doentes com MT, e em cerca de 16% de outras formas de meningite¹³.

Testes específicos directos são a identificação bioquímica de produtos do *Mycobacterium* e a detecção do antigénio do bacilo no LCR. Este último, efectuado por técnicas de ELISA ou aglutinação de partículas de látex, parece ser extremamente específico, com uma sensibilidade que depende dos diversos grupos, oscilando entre os 50-100%.

A polimerase chain reaction (PCR) no LCR, um teste de amplificação que procede à identificação do código genético da proteína MPB 64, é considerado como um índice bastante sensível e específico, e de execução relativamente rápida (em electroforese de agarose gel)¹⁴.

A β_2 microglobulina é um índice de activação imunológica, constituindo um marcador inespecífico de infecção e de neoplasia do SNC. O seu doseamento seriado pode constituir uma boa monitorização do efeito terapêutico.

Os exames imagiológicos, como a TC CE e a RMN CE, apresentam grande utilidade no estudo destes doentes, não só como meios de diagnóstico, mas também devido à correlação da imagiologia com o prognóstico. Existe uma hipercaptção de contraste, que se relaciona com um processo de aracnoidite exsudativa, como tradução imagiológica em ambos os métodos. Outras alterações detectadas por estes exames são os tuberculomas intracranianos, a hidrocefalia (mais frequentemente encontrada nas crianças) e os enfartes cerebrais profundos. Numa percentagem variável de casos (dependendo dos estudos) e substancialmente superior para a TC, não se observam alterações imagiológicas^{6,7}.

Sífilis meníngea: Nos últimos 10 anos, a sífilis tem vindo a perder o estatuto de uma doença com interesse primariamente histórico, para se tornar uma situação prioritária em termos de saúde pública. Durante este período, a sua incidência e prevalência têm aumentado, encontrando-se epidemiologicamente relacionada com a infecção pelo VIH¹⁵.

A meningite sífilítica ocorre usualmente durante o primeiro ano de infecção e é caracterizada por cefaleias, sinais meníngeos, náuseas e vómitos. O envolvimento dos pares cranianos é comum, traduzindo-se clinicamente por surdez, paresia facial de tipo periférico e alterações visuais. O SNC é envolvido em cerca de 20-40% (percentagem que varia dependendo dos estudos)^{15,16} dos casos de sífilis primária, e o quadro inicial é geralmente o de uma meningite aguda ou crónica (segundo alguns autores, a meningite ocorre em cerca de 25% de todos os casos de sífilis)^{15,16,17}.

O diagnóstico é baseado numa avaliação do LCR num indivíduo que apresenta serologia positiva para *Treponema pallidum*. O exame citobioquímico revela geralmente uma pleiocitose linfocitária, aumento das proteínas e glicorraquia normal.

Um LCR reactivo para o teste de VDRL é altamente sugestivo do diagnóstico, mas um resultado negativo não exclui o diagnóstico. Em contraste, um teste FTA-ABS negativo elimina a possibilidade do envolvimento do SNC pela infecção^{15,17,18}.

Criptococose meníngea: A criptococose é uma micose oportunística rara, de localização preferencialmente neuro-meníngea³, mais habitual em casos de infecção

pelo VIH, diabetes, doença de Hodgkin e terapêutica prolongada com corticóides ou outros imunossuppressores³. Pensa-se que nos indivíduos infectados pelo VIH 5 a 10% venham a apresentar criptococose do SNC.

Os *criptococcus* são fungos capsulados, ubiqüitários, dos quais apenas o *criptococcus neoformans* é patogénico para o homem. O papel epidemiológico do pombo está bem definido para os serotipos A e D, sendo o contágio feito pelos seus excrementos através do aparelho respiratório³.

Fisiopatologicamente, existe uma infiltração inflamatória meníngea que se propaga ao longo dos espaços perivasculars de Virchow-Robin, para o parênquima cerebral, tronco cerebral e raízes dos nervos cranianos^{3, 19}.

O síndrome clínico mais frequentemente encontrado é o de uma meningite-encefalite de evolução insidiosa, com uma fase meníngea inicial, seguida de encefalite infecciosa^{8, 18}. Os nervos cranianos estão envolvidos em cerca de 1/3 dos casos^{2, 3}, dos quais os mais frequentemente atingidos são os oculomotores e o nervo óptico (com papiledema e atrofia do nervo óptico)². A meningite criptocócica, durante a sua evolução, pode complicar-se de hidrocefalia e acidentes vasculares cerebrais.

Para o diagnóstico é fundamental o estudo do LCR, que apresenta na maior parte dos casos uma pleiocitose (PMN ou mononucleados), proteinorraquia ligeiramente aumentada e hipoglicorraquia. A identificação directa do agente com tinta da China é possível, mas pode ser falsamente negativa em 60% dos casos³. A cultura do *criptococcus* a partir do LCR é frequentemente demorada. O teste de aglutinação de partículas de látex detecta antigénio no soro ou no LCR dos doentes infectados em cerca de 90 a 100% dos casos²⁰. É frequente não haver tradução imagiológica desta situação, sendo a hidrocefalia e os abscessos difusos os aspectos mais habitualmente observados (embora raros).

Os aspectos de mau prognóstico são ausência de células no LCR (mais frequentemente encontrada em casos de SIDA), síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética, hipoglicorraquia e pressão de abertura elevada. Nos casos de SIDA, mesmo com terapêutica adequada, o tempo médio de sobrevida é de 9 meses².

Neurobrucelose: A brucelose é uma doença endémica em Portugal e em países situados na zona Mediterrânica e Médio Oriente. Nestes países, parece haver uma predominância da infecção pela *Brucella melitensis*, enquanto noutras regiões onde a doença não é endémica a maior parte das infecções humanas são causadas pelas *Brucella suis* e *Brucella abortus*²¹.

Durante a infecção aguda, o envolvimento neurológico é inespecífico, consistindo em cefaleias, fadiga e mialgias. A neurobrucelose ocorre em cerca de 5% dos casos diagnosticados, constituindo uma forma de infecção cró-

nica. A sua apresentação clínica pode ser diversa, simulando diversas doenças neurológicas (tal como a neurosífilis e a neurotuberculose)^{21, 22, 23, 24}.

Clinicamente, os casos de meningite crónica (forma rara de neurobrucelose) manifestam-se mais frequentemente por cefaleias e papiledema, que traduzem um aumento da pressão intracraniana. É raro o aparecimento de febre, sinais meníngeos e sinais focais no exame neurológico²¹. Numa revisão de 24 casos, Bouza e col.²² referem que a sintomatologia atribuível à brucelose estava presente nesses doentes por períodos que variavam entre os 4 e os 7 meses e que menos de 50% dos pacientes com meningite crónica apresentam síndrome meníngea.

No LCR, é frequente uma pleiocitose linfocitária, hipoglicorraquia, proteinorraquia aumentada e existência de bandas oligoclonais de IgG (que traduzem síntese intratecal de proteínas). A ADA encontra-se habitualmente elevada, o que coloca problemas diagnósticos com neurotuberculose, uma vez que as semelhanças clínicas e das alterações no LCR são evidentes¹³. A detecção de anticorpos para *Brucella* no LCR é sempre indicativa de infecção local²² e pode ser efectuada por meio dos testes de Rosa de Bengala, Wright ou imunofluorescência. O último parece ser o mais fiável, podendo os 2 primeiros ser pouco sensíveis aos títulos no LCR.

Contrariamente à maior parte dos casos de meningites crónicas, a neurobrucelose parece apresentar um bom prognóstico, sendo a mortalidade baixa e nem sempre claramente relacionada com a brucelose²².

Doença de Lyme: Trata-se de uma infecção causada por uma espiroqueta, a *Borrelia burgdorferi*, transmitida através da picada de uma carraça, geralmente pela *Ixodes dammini* ou outra do mesmo grupo^{25, 26}. Apresenta uma distribuição universal, com algumas características especiais que parecem diferenciar a forma americana da forma europeia. No hemisfério Norte a maioria das infecções adquire-se nos meses de Maio a Julho, muito embora o aparecimento da sintomatologia possa suceder em qualquer altura do ano⁸.

Como todas as infecções por espiroquetas, a doença de Lyme apresenta diversos estadios clínicos, com remissões e exacerbações. A sua apresentação clínica pode ser sistematizada em três estadios²⁶:

Estadio 1 - o quadro inicia-se pelo eritema crónico migratório, que pode ser acompanhado por febre, fadiga, mal-estar geral, mialgias, artralgias e meningismo.

Estadio 2 - semanas ou meses depois, podem aparecer alterações neurológicas (meningite, nevrite craniana, nevrite periférica, encefalite, hemiparesia, coreia e ataxia cerebelosa), cardíacas (alterações da condução intracardíaca, miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca) ou osteo-articulares.

Estadio 3 - meses ou anos mais tarde, aparecem altera-

ções cutâneas crônicas (acrodermatite crônica atrófica), neurológicas (encefalopatia, polineuropatia, encefalomielite e acidentes vasculares cerebrais) e articulares.

Em relação ao envolvimento meníngeo, os sinais de irritação que se desenvolvem no estadio inicial da doença não são, geralmente, acompanhados de qualquer alteração do LCR. No estadio 2, a complicação neurológica mais frequente é uma meningite linfocitária, que pode ter semanas ou meses de evolução, e ser ou não acompanhada de nevrite craniana e/ou periférica (síndrome de Bannwarth). A paralisia do VII par é particularmente frequente^{25, 26}.

A serologia para *Borrelia*, efectuada por ELISA ou Western Blott, revela, no soro, uma subida dos títulos de IgM específica a partir da 3ª até à 6ª semana, enquanto os títulos de IgG específica sobem ao longo de meses ou mesmo anos. O LCR, nos casos de envolvimento meníngeo, apresenta-se compatível com uma meningite linfocitária (pleiocitose mononucleada, proteinorraquia aumentada e glicorraquia dentro dos valores normais, assim como a pressão de abertura). A determinação da produção intratecal de anticorpos (IgM, IgG ou IgA) específicos para *Borrelia* é fundamental para a confirmação do diagnóstico da meningite^{26, 27}. A serologia pode ser falsamente negativa nas primeiras semanas da doença, ou nos doentes tratados precocemente com antibioterapia adequada. Os falsos positivos encontram-se em várias situações como sífilis, febre das Montanhas Rochosas, em doenças autoimunes como o LES e na esclerose lateral amiotrófica²⁵.

Causas não infecciosas

Meningite química neoplásica: Dentro deste grupo, considera-se a metastização meníngea de neoplasias primárias e secundárias do SNC, das quais a mais frequente é a primeira sob a forma de carcinomatose meníngea. O tumores mais frequentemente envolvidos são os adenocarcinomas da mama, pulmão, estômago, melanomas e as leucemias nas crianças^{8, 29}.

A metastização meníngea por células gliais, complica cerca de 20% dos gliomas supratentoriais, só sendo sintomática em 4% dos casos. Surge frequentemente na ausência de recidiva do tumor primitivo, sendo o envolvimento primário das meninges raro. Os craniofaringiomas com transformação quística podem, através da libertação do conteúdo quístico, condicionar uma resposta inflamatória que se manifesta sob a forma de uma meningite química³⁰.

Para o diagnóstico é de extrema importância a avalia-

ção do LCR, que em cerca de 50% dos casos apresenta pressão de abertura elevada e pleiocitose com predomínio de linfócitos, por reacção inflamatória ao tumor. Fundamental é ainda a pesquisa de células neoplásicas e a realização de TC ou RMN para despiste de lesões expansivas intracranianas^{28, 29}.

Neurosarcoidose

A sarcoidose é acompanhada de envolvimento do SNC em apenas 1 a 10 % dos casos (dependendo das séries)^{30,31}, sendo raro que se manifeste na ausência de sinais e/ou sintomas sistémicos.

Fisiopatologicamente, existe uma infiltração granulomatosa das meninges e parênquima adjacente, mais proeminente nas bases⁸.

Clinicamente, pode apresentar-se de uma forma subaguda ou crónica, com alterações visuais causadas por lesões do nervo óptico e quiasma, polidipsia, poliúria, sonolência e obesidade, devido ao envolvimento do hipotálamo e pituitária. Hidrocefalia, crises convulsivas, parestias dos nervos cranianos, sinais piramidais e cerebelosos são também manifestações frequentes. Raramente pode causar meningite recorrente ou crónica⁸.

O diagnóstico é baseado em biópsias com evidência de granulomas sarcóides, de tecidos como os gânglios linfáticos, pele, pulmões e osso. Analiticamente, existe em 2/3 dos casos um aumento sérico da enzima convertora da angiotensina e uma calcemia elevada. No exame do LCR, é frequente a existência de uma pleiocitose linfocitária moderada, proteinorraquia aumentada e por vezes uma hipoglicorraquia. Imagiologicamente, existe uma hipercaptção de contraste pelas meninges, mais acentuada na base e, por vezes, lesões hipotalâmicas e da pituitária (mais facilmente observadas pela RMN)^{8, 30}.

Considerações finais

As meningites crônicas são, hoje em dia, cada vez mais um problema com importância em termos de saúde pública, devido à sua frequência crescente em determinados grupos de risco, nomeadamente nos doentes imunodeprimidos.

Perante a multiplicidade de causas subjacentes e a sua diferente abordagem terapêutica, o diagnóstico diferencial destas situações assume uma importância crítica e deverá ser estabelecido o mais precocemente possível. Por vezes, tal não é possível, apesar do recurso a múltiplos testes e investigações complementares, sendo essencial equacionar hipóteses etiológicas não infecciosas.

Bibliografia

1. Smith J, Aksamit A. Outcome of Chronic Idiopathic Meningitis. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 548-556.
2. Garrit JA, Herman DC, Imes R, Fries P, Hughes CF, Campbell RJ. Optic nerve sheath decompression for visual loss in patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcal meningitis with papilledema. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 472-478.
3. Donnet A, Graziani N, Harlé JR, Durand JM, Touta A, Grisoli F. Formes neurologiques de la cryptococcose. A propos de 2 cas atypiques chez des patients non infectés par le VIH. *Rev Neurol (Paris)* 1993; 149: 326-330.
4. Carpentier AF, Sanson M, Kujas M, Giroud M, Poisson, Delattre JY. Gliomatose meningée primitive. *Rev Neurol (Paris)* 1994; 150: 232-235.
5. Swartz MN. Chronic meningitis: many causes to consider. *N Eng J Med* 1987; 317: 957-959.
6. Infectious, subdural empyema and epidural abscess *in* Osborn AG, Tong KA (eds.), *Handbook of neuroradiology: Brain and Skull*, 2nd edition, 429-430, Mosby, St. Louis, 1996.
7. Infection, white matter abnormalities, and degenerative diseases *in* Osborn AG (ed), *Diagnostic radiology*, 686-687, Mosby, St. Louis, 1994.
8. Nonviral infections of the nervous system *in* Adams R D; Victor M (eds), *Principles of Neurology*, 5th edition, 600-609, 617-620, McGraw-Hill, New York, 1993.
9. Haddock DR. Predominantly tropical and subtropical infections *in* Swash M; Oxbury J (eds), *Clinical Neurology*, Vol.1, 916-917, Churchill Livingstone, New York, 1991.
10. Norris AH, Buckley RM. Central nervous system tuberculosis *in* Rossman M, McGregor R (eds), *Tuberculosis: Clinical Management and New Strategies*, 1st edition, 159-165, McGraw-Hill, New York, 1995.
11. Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 733-752.
12. Warren NW, Body BA. Bacteriology and diagnosis *in* Rossman M, McGregor R (eds), *Tuberculosis: Clinical Management and New Strategies*, 1st edition, 47-52, McGraw-Hill, New York, 1995.
13. Cunha S, Gaspar E, Meliço-Silvestre A, Azevedo-Bernarda R, Costa C. Neurobrucellosis. Another cause of increased adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1990; 161: 156-157.
14. Crawford JT. New developments for the diagnosis of tuberculosis: the impact of molecular biology *in* Rossman M, McGreggor R (eds), *Tuberculosis: Clinical Management and New Strategies*, 1st edition, 259-262, McGraw-Hill, New York, 1995.
15. Hook EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Eng J Med* 1992; 326: 1060-1069.
16. Goldmeier D, Skinner C. Neurosyphilis: Current drug treatment recommendations. *CNS Drugs* 1995; 3: 328-336.
17. Cintron R, Pachner A. Spirochetal diseases of nervous system. *Current Opinion Neurology* 1994; 7: 217-222 .
18. Davis LE, Schmitt J. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol* 1989; 25: 50-55.
19. Saul TJ, Gallagher JE. Sudden hemiparesis as the presenting sign in cryptococcal meningoencephalitis. *Stroke* 1986; 17: 753-754.
20. Chan KH, Mann KS, Yue CP. Neurosurgical aspects of cerebral cryptococcosis. *Neurosurgery* 1989; 25: 44-48.
21. Deeb SMA, Yaqub BA, Sharif HS, Phadke J G. Neurobrucellosis: clinical characteristics, diagnosis, and outcome. *Neurology* 1989; 39: 498-501.
22. Bouza E, Torre MG, Parras F, Guerrero A, Rodríguez-Crêixems M, Gobernado J. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 810-822.
23. Shakir RA, Al-Din ASN, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of neurobrucellosis. *Brain* 1987; 110: 213-223.
24. Bahemuka M, Shemena AR, Panayiotopoulos CP, Al-Aska AK, Obeid T, Daif AK. Neurological syndromes of brucellosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1017-1021.
25. Ruel M. Lyme borreliosis: What is new in diagnosis and treatment?. *Eur J Int Med* 1992; 2: 205-211.
26. Sigal LH. Current recommendations for the treatment of Lyme Disease. *Drugs* 1992; 43: 683-699.
27. Kaiser R. Intrathecal immune response in patients with neuroborreliosis: specificity of antibodies for neuronal proteins. *J Neurol* 1995; 242: 319-325.
28. Intracranial Neoplasms *in* Adams R D; Victor M (eds), *Principles of Neurology*, 5th edition, 571-572, McGraw-Hill, New York, 1993.
29. Currie S. Non-metastatic consequences of malignant disease *in* Swash M; Oxbury J (eds), *Clinical Neurology*, Vol.2, 1672-1673, Churchill Livingstone, New York, 1991.
30. Ludmere KM, Kissane M. Chronic meningitis in a 51-year-old man. *Am J Med* 1993; 94: 85-92.
31. Cheng TM, O'Neill BP, Scheithauer BW, Piepgras DG. Chronic meningitis: the role of meningeal or cortical biopsy. *Neurosurgery* 1994; 34: 590-596.