

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA**

**ANDREA LUCIA MACHADO BARCELOS**

**FERRITINA LIQUÓRICA NO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE MENINGITES  
EM PEDIATRIA.**

**Porto Alegre  
2016**

---

---

ANDREA LUCIA MACHADO BARCELOS

**FERRITINA LIQUÓRICA NO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE MENINGITES  
EM PEDIATRIA.**

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de  
Medicina da PUCRS para obtenção do título de  
Doutora em Medicina/Pediatria.

**Orientador: Pedro Celiny Ramos Garcia**

Porto Alegre

2016

---

---

## DADOS DE CATALOGAÇÃO

**B242f** Barcelos, Andrea Lucia Machado

Ferritina líquórica no diagnóstico etiológico de meningites em  
Pediatría / Andrea Lucia Machado Barcelos. - Porto Alegre: PUCRS,  
2015.

62 f. il. ; tab.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio  
Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Pediatría  
e Saúde da Criança.

1. FERRITINA NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO. 2.  
MENINGITE VIRAL. 3. MENINGITE BACTERIANA. 4. CRIANÇAS. 5  
ESTUDO DE COORTE, HISTÓRICO E CONTEMPORÂNEO. I. Garcia,  
Pedro Celiny Ramos. II. Título.

**CDD** 616.8

**CDU** 616.853(043.2)

**NLM** WS 200

Isabel Merlo Crespo  
Bibliotecária CRB 10/1201

---

---

*“Há pessoas que transformam o sol numa simples mancha amarela, mas há aquelas que fazem de uma simples mancha amarela o próprio sol.”*

***Pablo Picasso***

---

---

## AGRADECIMENTOS

Aos *PROFESSORES* do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança pela transmissão de conhecimentos e pelo incentivo à pesquisa.

À CAPES pela bolsa de incentivo a pesquisa.

Ao meu orientador Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia, por seu entusiasmo, paciência, dedicação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta tese.

Ao Prof. Dr. Ricardo Garcia Branco que aceitou, temporariamente, ser meu orientador substituto mesmo a distância.

À secretária da Pós-Graduação, Carla Rothmann, pela simpatia e dedicação ao curso e seus alunos.

À toda Equipe da UTIP do HSL-PUCRS, em especial a nutricionista Caroline Abud Drumond Costa pela ajuda e incentivo.

Aos colegas de trabalho do Pronto Socorro Pediátrico/HUSM, gostaria de agradecer pela colaboração na coleta de dados e pelo incentivo. Em especial à amiga e colega Dra. Janete de Lourdes Portela, pelo convívio, apoio e incentivo.

A todos os amigos que direta ou indiretamente fizeram parte desta longa jornada.

Em especial às *CRIANÇAS QUE PARTICIPARAM DESTA ESTUDO*, permitindo assim, que outras possam ser beneficiadas dos resultados deste estudo.

Aos meus pais, Adroaldo e Loiva, que não mediram esforços para que eu chegasse a esta etapa da minha vida. À minha filha, Bruna, por todo o incentivo e apoio. Ao meu marido, Eduardo, pela paciência, carinho e apoio dispensados nos momentos mais difíceis.

À Deus, pela presença constante em todos os dias da minha vida.

---

---

## RESUMO

**Objetivo:** Comparar os níveis de ferritina no líquido cefalorraquidiano (LCR) de crianças com suspeita clínica de meningite bacteriana, viral e não meningite.

**Metodologia:** Estudo de coorte, histórico e contemporâneo realizado em dois hospitais terciários do Sul do Brasil. Foram incluídas todas as crianças entre 28 dias e 12 anos de vida, que se apresentaram com suspeita clínica de meningite aguda, em que foram dosados os níveis de ferritina no LCR no período entre 2005 e 2015. Foram comparados os níveis de ferritina no LCR dos pacientes com meningite viral, meningite bacteriana e não meningite.

**Resultados:** Foram incluídos 81 pacientes. A mediana da idade foi 24 (IQR8,0-69,0) meses. Identificou-se 32 pacientes com meningite viral (39%), 23 com bacteriana (28%) e 26 com não meningite (32%). As características demográficas e clínicas na internação foram semelhantes entre os grupos. A mediana da ferritina no LCR foi 52,8 (IQR30,7-103,0) para o grupo da meningite bacteriana, 4,1 (IQR3,0-6,7) para o grupo viral e 4,0 (IQR2,0-2,3) para o grupo não meningite ( $p < 0,001$ ). Quando comparados os pares, distinguiu-se meningite bacteriana da meningite viral ( $p < 0,001$ ) e da não meningite ( $p < 0,001$ ). Entretanto, não conseguiu distinguir meningite viral da não meningite. A ferritina no LCR, com um ponto de corte de 16ng/ml, mostrou uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 98,3% para o diagnóstico de meningite bacteriana.

**Conclusão:** A ferritina no LCR mostrou-se um marcador excelente para identificar e discriminar meningite bacteriana em crianças com sintomas clínicos desta doença.

**Palavras-Chave:** ferritina, líquido cefalorraquidiano, meningite viral, meningite bacteriana, crianças.

---

---

## ABSTRACT

**Objective:** To compare the ferritin levels in the cerebrospinal fluid (CSF) of children with clinical suspicion bacterial meningitis, viral and non-meningitis cases.

**Methods:** A cohort, historical and contemporary study was conducted in two tertiary hospitals in the southern Brazil. All children included were between 28 days and 12 years old with suspected acute meningitis. Ferritin levels in the CSF were measured in the period between 2005 and 2015 and they were compared among patients with bacterial meningitis, viral meningitis and non-meningitis.

**Results:** Eighty one patients were included. The median age was 24 (IQR8.0-69.0) months. It was identified 32 patients with viral meningitis (39%), 23 with bacterial (28%) and 26 as non-meningitis (32%). Demographic and clinical characteristics at admission were similar between groups. The median CSF ferritin was 52.8 (IQR30.7-103.0) for the bacterial meningitis group, 4.1 (IQR3.0-6.7) for the viral group and 4.0 (IQR2.0-2.3) for the non-meningitis group ( $p < 0.001$ ). When compared in pairs, bacterial meningitis was distinguished from viral meningitis ( $p < 0.001$ ) and non-meningitis ( $p < 0.001$ ). However, ferritin levels failed to distinguish viral meningitis from non-meningitis. The CSF ferritin, with a cut-off value of 16 ng/ml, had 100% sensitivity and 98.3% specificity for bacterial meningitis.

**Conclusion:** CSF ferritin was shown to be an excellent marker for identifying and discriminating bacterial meningitis in children with clinical symptoms of this disease.

**Keywords:** cerebrospinal fluid, ferritin, viral meningitis, bacterial meningitis, children

---

---

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO III

- Figura 1** - Fluxograma dos pacientes analisados. .... 41
- Figura 2** - Boxplot comparando a mediana da ferritina no líquido nos três grupos, houve diferença entre o grupo meningite bacteriana e viral ( $p < 0,001$ ) e de não meningite ( $p < 0,001$ ), mas não houve diferença no grupo meningite viral e não meningite ( $p = 0,092$ ). LCR: líquido cefalorraquidiano. .... 44
- Figura 3** - Boxplot comparando a diferença da mediana da ferritina no líquido no grupo com meningite bacteriana em relação ao grupo com infecção não bacteriana (meningite viral e não meningite) ( $p < 0,001$ ). LCR: líquido cefalorraquidiano. .... 45
- Figura 4** - Curva ROC do nível de ferritina no LCR (líquido cefalorraquidiano) para distinguir meningite bacteriana de meningite não bacteriana. ROC: *Receiver Operating Characteristic* - Característica de Operação do Receptor; AUC: *Area Under the Curve* - Área Sob a Curva; IC: Intervalo de Confiança. .... 46
- Figura 5** - Boxplot comparando os níveis de ferritina no LCR nos cinco grupos, os grupos meningite bacteriana com cultura<sup>+</sup> (n=16) e com cultura<sup>-</sup> (n=6) apresentaram diferença significativa em relação aos grupos meningites virais com PCR<sup>+</sup> (n=17) e PCR<sup>-</sup> (n=15) e aos grupos normais (n=26) ( $p < 0,001$ ). PCR<sup>+</sup>: reação em cadeia de polimerase positiva; PCR<sup>-</sup>: reação em cadeia de polimerase negativa; LCR: líquido cefalorraquidiano. .... 47
-

---

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO II

**Tabela 1** - Características do líquido em meningites bacterianas e virais ..... 24

### CAPÍTULO III

**Tabela 1** - Características gerais e laboratoriais dos pacientes nos três grupos . 42

**Tabela 2** - Características clínicas dos pacientes nos três grupos ..... 43

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AUC</b>	<i>Area under the curve</i>
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
<b>CSF</b>	<i>Cerebrospinal fluid</i>
<b>DHL</b>	Desidrogenase láctica
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>Hib</b>	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
<b>HUSM</b>	Hospital Universitário de Santa Maria
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	Interferon- $\gamma$
<b>IQR</b>	Intervalo Interquartil
<b>LICACS</b>	Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquidiano
<b>MB</b>	Meningite Bacteriana
<b>MV</b>	Meningite Viral
<b>MHC</b>	Molécula classe I
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>PubMed</b>	<i>Index at US National Library of Medicine</i>
<b>PUCRS</b>	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<b>RCP</b>	Reação em cadeia de polimerase
<b>ROC</b>	<i>Receiver operating characteristic</i>
<b>SCIELO</b>	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for de Social Sciences</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral- $\alpha$
<b>UFSM</b>	Universidade Federal de Santa Maria

---

---

## SUMÁRIO

<b>CAPITULO I.....</b>	<b>10</b>
1.1 APRESENTAÇÃO.....	11
1.2 JUSTIFICATIVA.....	14
1.3 OBJETIVOS.....	16
1.3.1 Objetivo geral.....	16
1.3.2 Objetivo específico .....	16
1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
<b>CAPITULO II.....</b>	<b>19</b>
2.1 ARTIGO DE REVISÃO .....	20
<b>CAPITULO III.....</b>	<b>35</b>
3.1 ARTIGO ORIGINAL .....	36
<b>CAPITULO IV .....</b>	<b>54</b>
4.1 CONCLUSÕES.....	55
<b>ANEXOS.....</b>	<b>56</b>
ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	57
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..	59
ANEXO 3 - PROTOCOLO DE ESTUDO.....	62

---

---

# **CAPITULO I**

---

## 1.1 APRESENTAÇÃO

A meningite é inflamação das meninges, mais especificamente da aracnoide e do líquido cefalorraquidiano (LCR) em resposta a um agente agressor, na maioria das vezes infecciosa.<sup>1</sup> É a causa mais comum de febre associada a sinais e sintomas de doença do sistema nervoso central (SNC) em crianças. O comprometimento infeccioso do SNC e de suas membranas envoltórias pode ser agudo, causado particularmente por bactérias e vírus, ou crônico, quando produzidos por protozoários, espiroquetas, helmintos, fungos ou micobactérias.<sup>1</sup>

Meningite Bacteriana (MB) é uma doença de alto risco que requer hospitalização, terapia antibiótica específica e eventualmente manejo de suas complicações com suporte de órgãos e sistemas. Ela ocorre em todas as faixas etárias com predomínio entre crianças menores de cinco anos de idade. Em torno de 5% das ocorrências caracteriza uma emergência. O risco de mortalidade aproxima-se de 100% quando não tratada.<sup>2</sup> A MB em crianças continua sendo uma preocupação clínica importante devido a vacinação incompleta para *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*, principalmente em locais com poucos recursos econômicos.<sup>3,4</sup>

Durante as últimas décadas a epidemiologia da MB modificou-se dramaticamente com a introdução das vacinas para *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e pneumocócica conjugada no calendário básico de imunização em 1990 e 2000 respectivamente. A incidência da doença declinou em todas as faixas etárias exceto em crianças menores de dois meses.<sup>5</sup> No Brasil, em Salvador realizou-se um estudo de 1995 à 2009, confirmando 3456 casos de MB em Salvador, com uma incidência de 9,1 casos/100.000 pessoas e uma fatalidade de 16,7%.<sup>3</sup>

O desfecho da MB depende principalmente da detecção rápida do microorganismo e do quão precoce o tratamento antibiótico é iniciado, enquanto a

---

## *Apresentação*

---

MV é na maioria dos casos uma condição benigna requerendo apenas cuidado de suporte.<sup>4,5</sup>

A meningite aguda em criança é predominantemente viral e aproximadamente 85% dos casos de meningite viral (MV) são causadas por enterovírus.<sup>6</sup> A MV aponta para aproximadamente 26000 a 42000 hospitalizações a cada ano nos Estados Unidos, afetando principalmente lactentes menores do que 1 ano e crianças de 5 a 10 anos de idade.<sup>7</sup> Outras causas de MV em crianças incluem herpes vírus, adenovírus, arbovírus, vírus da coriomeningite linfocítica, vírus da raiva e vírus da influenza.<sup>8-10</sup>

A cultura da bactéria é o teste mais confiável para o diagnóstico de MB, mas sua positividade é baixa quando iniciado antibiótico antes da coleta do líquido e demora alguns dias para a sua identificação.<sup>11-13</sup> Assim vários marcadores bioquímicos no sangue e no LCR têm sido investigados para o diagnóstico precoce de MB tais como lactato, desidrogenase láctica (DHL), procalcitonina, proteína C reativa (PCR), mas nenhum teste isoladamente apresentou uma alta sensibilidade e especificidade.<sup>14-16</sup>

Entre as citocinas, o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e o interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) podem distinguir meningite viral de bacteriana, mas são exames caros e não disponíveis na maioria dos hospitais.<sup>17</sup> O nível de beta-2-microglobulina no líquido pode identificar pacientes com MV, contudo a determinação deste marcador é de nenhum valor para diferenciar meningite viral de bacteriana.<sup>18</sup> As interleucinas 1 e 2 também podem se correlacionar com meningites, mas se estes indicadores são sensíveis e específicos o suficiente para acelerar o diagnóstico necessita ser determinado.<sup>19</sup> Níveis séricos elevados de procalcitonina (>0,5 ng/ml) parecem ser útil em distinguir meningite viral de bacteriana, mas dados adicionais são necessários antes que a procalcitonina possa ser incluída como regra na decisão clínica, a procalcitonina sugere infecção bacteriana, mas não estabelece o diagnóstico de meningite.<sup>13,14</sup>

Estudos prévios tem sugerido a utilidade potencial da determinação de ferritina no LCR para avaliação de infecção do SNC.<sup>20,21</sup> Conforme o estudo de Kim

---

## *Apresentação*

---

e colaboradores a ferritina no LCR foi significativamente mais alta nos pacientes com MB do que nos pacientes com meningite viral (MV) e não meningite, sendo sugerido um valor de ponto de corte de ferritina no LCR de 15,6 ng/ml com uma sensibilidade de 96,2% e uma especificidade de 96,6%.<sup>17</sup> Numa avaliação preliminar Branco et al.<sup>22</sup> encontrou resultados extremamente similares a aqueles relatados por Kim e colaboradores. Um estudo realizado por Rezaei e colaboradores encontrou uma média significativamente maior de ferritina no LCR nos pacientes com MB do que com MV, sendo mostrado também uma correlação positiva com os leucócitos e a proteínas no LCR.<sup>23</sup>

Alguns estudos tem sugerido a utilidade potencial da determinação de ferritina no LCR para avaliação de infecção do SNC.<sup>20,21</sup> A ferritina é uma molécula esférica grande com diâmetro de 120Å e um peso molecular de 450.000 daltons e tem uma tendência de formar oligômeros, incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica, a ferritina no LCR permanece relativamente constante independente dos níveis de ferritina sérica.<sup>24</sup> Embora o mecanismo subjacente de aumento da ferritina no LCR durante infecções no SNC permaneça obscuro, o papel das citocinas tem recebido considerável atenção. Alguns estudos mostraram que tanto o TNF- $\alpha$  e o INF- $\gamma$  aumentam a síntese da molécula classe I (MHC) do complexo de histocompatibilidade maior com beta-2-microglobulina em fibroblastos de pele humana ou célula neuronal.<sup>4,18</sup> Todos os organismos necessitam de ferro para sobreviver, a ferritina que é sintetizada por estímulo inflamatório pode prover a camada adicional em resposta de defesa por sequestração posterior de ferro pelos patógenos.<sup>25,26</sup>

A tese então é composta por esta breve apresentação, seguida de uma justificativa, objetivos, desenvolvimento (apresentação do artigo de revisão e artigo original) e conclusões.

Os artigos recebem os seguintes títulos:

Artigo de Revisão: Biomarcadores no diagnóstico diferencial das meningites.

Artigo Original: Valor diagnóstico da ferritina no líquido cefalorraquidiano nas meningites em crianças.

---

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Com base nos estudos colocados na Introdução desta Tese, a busca por um novo marcador bioquímico capaz de diferenciar meningite bacteriana de viral é de grande importância. Como já mencionado, meningite é a causa mais comum de febre associada a sinais e sintomas de doença do SNC em crianças. Além disso, a meningite bacteriana é uma infecção do SNC que ocorre principalmente em crianças menores de cinco anos de idade, e em torno de 5% das causas caracteriza uma emergência médica. O risco de mortalidade aproxima-se de 100% quando não tratada.<sup>2</sup> Para distinguir meningite bacteriana (MB), ferritina no líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser considerada de fácil execução, sensível, específica e mais estável do que outras proteínas com afinidade ao ferro.<sup>21</sup>

Conforme o estudo de Kim e colaboradores a ferritina no LCR foi significativamente mais alta nos pacientes com MB do que nos pacientes com meningite viral (MV) e não meningite, sendo sugerido um valor de ponto de corte de ferritina no LCR de 15,6 ng/ml com uma sensibilidade de 96,2% e uma especificidade de 96,6%.<sup>17</sup> Numa avaliação preliminar Branco et al.<sup>22</sup> encontrou resultados extremamente similares a aqueles relatados por Kim e colaboradores. Um estudo realizado por Rezaei e colaboradores encontrou uma média significativamente maior de ferritina no LCR nos pacientes com MB do que com MV, sendo mostrado também uma correlação positiva com os leucócitos e a proteínas no LCR.<sup>23</sup> Kim et al.<sup>17</sup> e Rezaei et al.<sup>23</sup> coletaram seus dados apenas em crianças, com uma amostra maior de MB, mas o critério diagnóstico para MV foi cultura negativa para bactéria, não foi realizado teste de identificação do agente viral.

Assim, realizou-se este estudo para testar a dosagem da ferritina no LCR, primeiro porque ela pode ser particularmente útil no diagnóstico diferencial das meningites viral e bacteriana no menor tempo possível e, segundo, porque poderá ser decidido mais rapidamente sobre o início do antibiótico na meningite bacteriana

---

## *Justificativa*

---

diminuindo a mortalidade nesses pacientes, bem como diminuir a sequelas em longo prazo da meningite bacteriana.

Alguns estudos têm demonstrado que a ferritina no LCR poderia diferenciar meningite viral de bacteriana. Contudo, os estudos em ferritina na população pediátrica até o momento não mostraram resultados com poder adequado para estabelecer o uso rotineiro da ferritina no LCR no diagnóstico precoce da MB, sendo este o primeiro estudo onde foi testado ferritina no LCR para diferenciar meningites com identificação do agente viral.

---

## *Objetivos*

---

### 1.3 OBJETIVOS

#### 1.3.1 Objetivo geral

Comparar os níveis de ferritina no líquido de crianças com meningite bacteriana, com meningite viral e não meningite em dois serviços de emergência pediátrica de referência.

#### 1.3.2 Objetivo específico

Determinar o ponto de corte da ferritina no líquido para confirmar meningite bacteriana.

---

#### 1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Einloft PR TC, Garcia PCR. . *Meningites Bacterianas, Virais e Fúngicas*. 2 ed. Rio de Janeiro 2015.
  2. Tacon CL, Flower O. Diagnosis and management of bacterial meningitis in the paediatric population: a review. *Emerg Med Int*. 2012;2012:320309.
  3. Souza SF, Costa Mda C, Paim JS, et al. Bacterial meningitis and living conditions. *Rev Soc Bras Med Trop*. Jun 2012;45(3):323-328.
  4. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. Jan 2010;10(1):32-42.
  5. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. May 26 2011;364(21):2016-2025.
  6. Archimbaud C, Chambon M, Bailly JL, et al. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. *J Med Virol*. Jan 2009;81(1):42-48.
  7. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol*. 2000;20(3):277-292.
  8. Levorson RE, Jantusch BA. Human parechoviruses. *Pediatr Infect Dis J*. Sep 2009;28(9):831-832.
  9. Caviness AC, Demmler GJ, Almendarez Y, Selwyn BJ. The prevalence of neonatal herpes simplex virus infection compared with serious bacterial illness in hospitalized neonates. *J Pediatr*. Aug 2008;153(2):164-169.
  10. Calisher CH. Medically important arboviruses of the United States and Canada. *Clin Microbiol Rev*. Jan 1994;7(1):89-116.
  11. Jansen GJ, Mooibroek M, Idema J, Harmsen HJ, Welling GW, Degener JE. Rapid identification of bacteria in blood cultures by using fluorescently labeled oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol*. Feb 2000;38(2):814-817.
  12. Poppert S, Essig A, Stoehr B, et al. Rapid diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Microbiol*. Jul 2005;43(7):3390-3397.
  13. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. Jul 2010;23(3):467-492.
-

*Referências Bibliográficas*

---

14. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Dec 2008;162(12):1157-1163.
  15. Kleine TO, Zwerenz P, Zofel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull*. Aug 15 2003;61(3):287-297.
  16. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child*. Dec 2010;95(12):963-967.
  17. Kim YO, Kang JS, Youm MH, Jong Woo Y. Diagnostic capability of CSF ferritin in children with meningitis. *Pediatr Neurol*. Apr 2003;28(4):271-276.
  18. Takahashi S, Oki J, Miyamoto A, et al. Beta-2-microglobulin and ferritin in cerebrospinal fluid for evaluation of patients with meningitis of different etiologies. *Brain Dev*. Apr 1999;21(3):192-199.
  19. van Furth AM, Roord JJ, van Furth R. Roles of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathophysiology of bacterial meningitis and effect of adjunctive therapy. *Infect Immun*. Dec 1996;64(12):4883-4890.
  20. Tenhunen R, Iivanainen M, Kovanen J. Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in neurological disorders. *Acta Neurol Scand*. Dec 1978;58(6):366-373.
  21. Katnik R. A persistent biochemical marker for partially treated meningitis/ventriculitis. *J Child Neurol*. Mar 1995;10(2):93-99.
  22. Branco RG, Pretto CG, Garcia PC, Piva JP. CSF ferritin as a marker for bacterial meningitis. *Pediatr Neurol*. Oct 2004;31(4):309; author reply 309.
  23. Rezaei M, Mamishi S, Mahmoudi S, et al. Cerebrospinal fluid ferritin in children with viral and bacterial meningitis. *Br J Biomed Sci*. 2013;70(3):101-103.
  24. Milman N, Graudal NA, Olsen TS, Wandall JH, Pedersen NS. Cerebrospinal fluid ferritin in patients with meningitis and cerebral infarction or bleeding. *Dan Med Bull*. Sep 1993;40(4):490-492.
  25. Bullen JJ. The significance of iron in infection. *Rev Infect Dis*. Nov-Dec 1981;3(6):1127-1138.
  26. Brock JH. Iron and the outcome of infection. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Aug 30 1986;293(6546):518-520.
-