

TUBERCULEUZE MENINGITIS BIJ PERSONEN MET HIV-INFECTIE

S. DOHMEN¹, B. OSTYN^{1,2}, I. COLLIER^{1,2}, A. NOË^{1,2}, I. KINT^{1,2},
R. COLEBUNDERS^{1,2,3}

Inleiding

Tuberculeuze meningitis (TBM) is de meest dodelijke vorm van tuberculose en is de meest voorkomende vorm van tuberculose van het centrale zenuwstelsel (1, 2). In Vlaanderen is deze aandoening eerder uitzonderlijk. De Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding (VRGT) meldt slechts 20 gevallen in Vlaanderen (Vlaams gewest, zonder Brussel) voor de periode 1995-2000.

De diagnose van TBM wordt vaak laatstijdig gesteld. De oorzaak hiervan ligt vooral bij de atypische klachten en de moeilijkheid om de infectie met laboratoriumtests op te sporen (3, 4). Bij HIV-seropositieve personen is de incidentie van TBM verhoogd (1). In dit overzicht beschrijven we vier HIV-seropositieve patiënten met TBM die in de periode 1994 tot 2001 in het Instituut voor Tropische Geneeskunde en het Universitair Ziekenhuis Antwerpen werden behandeld.

Ziektegeschiedenissen

Patiënt A, een 37-jarige HIV-seropositieve Kaukasische man, werd in november 1993 opgenomen met een miliaire longtuberculose en tuberculeuze epididymitis. Hij werd gedurende twee maanden behandeld met isoniazide, rifampicine, ethambutol, pyrizinamide, gevolgd door isoniazide en rifampicine gedurende vijf maanden.

In januari 1995 werd hij opgenomen wegens plots opgetreden visusstoornissen. Zijn aantal CD4⁺-lymfocyten was

Samenvatting

Tuberculeuze meningitis (TBM) is de meest dodelijke vorm van tuberculose. Het is belangrijk in een vroeg stadium de diagnose te stellen. Hierbij dient vooral afgegaan te worden op het klinische beeld, de aanwezigheid van risicofactoren voor het ontwikkelen van tuberculose, niet-specifieke veranderingen van het cerebrospinaal vocht (CSV) of een positieve PCR-test van het CSV. Een *Mycobacterium tuberculosis*-kweek van het CSV is vaak negatief.

Zodra er een klinisch vermoeden is, dient een behandeling gestart te worden. HIV-seropositieve TBM-patiënten zouden vaker dan HIV-seronegatieve TBM-patiënten hydrocefalie kunnen ontwikkelen en hebben mogelijk een langere anti-tuberculosebehandeling nodig om recidieven te voorkomen.

440/µl. In het cerebrospinaal vocht (CSV) werd een gestegen proteïnegehalte (78 mg/dl) en een verhoogd aantal leukocyten (30/µl, met 95% lymfocyten) gevonden. Het glucosegehalte bedroeg 54 mg/dl. Een CSV-uitstrijkje en -kweek waren negatief voor mycobacteriën. Op het nucleaire-magnetische-resonantie(MRI)-onderzoek waren er talrijke zones met verlengde T2-tijd te zien, verspreid in beide hersenhemisferen, vooral ter hoogte van beide occipitale kwabben, met rechts doorbraak van de bloed-hersenbarrière. Oftalmologisch werd een rechter congruente homonieme hemianopsie en een linker congruente homonieme quadransie vastgesteld, overeenstemmend met een cerebrale etiologie. Gezien de voorgeschiedenis werd er opnieuw gestart met antituberculeuze therapie. Onder deze behandeling verdwenen de visusklachten.

In april 1996 werd de patiënt opnieuw opgenomen, ditmaal met aanvallen van palpitations, dyspneu, retrosternale pijn, occipitale hoofdpijn, nachtelijk zweten en verminderd

¹ Departement Interne Geneeskunde, Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

² Instituut voor Tropische Geneeskunde, Departement Klinische Wetenschappen, Antwerpen.

³ Correspondentieadres: prof. dr. R. Colebunders, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Nationalestraat 155, 2000 Antwerpen; e-mail: bcoleb@itg.be

zicht aan het linkeroog. Oftalmologisch was er links een uitbreiding van het hemivelddefect naar superieur. Onder anti-tuberculeuze therapie verdwenen de klachten opnieuw.

Patiënt B, een 41-jarige, sedert 15 jaar HIV-seropositive Kaukasische vrouw, werd in augustus 1997 in een algemeen ziekenhuis opgenomen met een perifere facialisparalyse links en een cauda-equinasyndroom. Zij had nog nooit antiretrovirale middelen genomen en had 309 CD4⁺-lymfocyten/ μ l en een virale lading van 71.106 kopieën/ml plasma. Zij ontwikkelde een bilaterale nervus-abducensparese en papiloedeem met ernstige visusdaling. Een CT-scan en een MRI van de hersenen toonden geen afwijkingen.

Herhaalde lumbale puncties toonden een leukocytose (20 tot 60/ μ l, met 95% lymfocyten), een gedaald glucosegehalte (28 tot 40 mg/dl) en een verhoogd proteïnegehalte (50 tot 92 mg/dl). Een CSV-uitstrijkje en -kweek waren negatief voor mycobacteriën. Er werd gestart met tuberculostatica (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide) en corticosteroiden (40 mg methylprednisolon 4 \times /d i.v.). Aangezien de patiënte echter subcomateus werd, bracht men haar over naar ons ziekenhuis.

Vanwege een gestegen intracraniale druk (> 50 cm H₂O) werden weer lumbale puncties uitgevoerd en de corticoïdenbehandeling werd verdergezet. De patiënte werd echter volledig blind en bovendien begon het gehoor af te nemen. Op een MRI van de hersenen waren letsels te zien bilateraal in het anterolaterale deel van de pons. De medicatie werd aangevuld met ethambutol en ciprofloxacine. Haar zicht herstelde slechts gedeeltelijk en ze bleef doof aan de linkerzijde.

Onder behandeling met indinavir, lamivudine en stavudine steeg het aantal CD4⁺-lymfocyten tot 516/ μ l en werd de virale lading niet-opspoorbaar.

Patiënt C, een 39-jarige Afrikaanse vrouw, werd in 1994 HIV-seropositief bevonden en in december 1997 in Nairobi gehospitaliseerd wegens verwardheid, hoofdpijn, nekpijn en rilkoorts. In januari 1998 werd zij naar ons ziekenhuis overgebracht. Op dat moment was haar aantal CD4⁺-lymfocyten 47/ μ l. Als antivirale behandeling nam zij lamivudine, stavudine, ritonavir en saquinavir. Ook nam zij isoniazide als profylaxe tegen tuberculose. Op de thoraxfoto was er een infiltraat in de linker onderkwab te zien. Onder een behandeling met ciprofloxacine verbeterde haar toestand slechts lichtjes. Toch wenste ze het ziekenhuis te verlaten.

Twee weken later werd zij opnieuw opgenomen met een sterke intentionele tremor, koorts (>39°C), bilaterale longcrepitations en een progressief toenemende nekstijfheid. Het CSV toonde een stijging van de totale proteïne (106 mg/dl), een daling van het glucosegehalte (31 mg/dl) en 27 leukocyten/ μ l (96% lymfocyten). Het uitstrijkje en de kweek bleven negatief voor *Mycobacterium tuberculosis*. Naast de isoniazide werden ethambutol, rifampicine en pyrazinamide opgestart. Wegens ernstig gestoorde levertests werden de antivirale

behandeling en de pyrazinamide gestopt. Daarop ontwikkelde ze opnieuw hoge koortspieken en frontale hoofdpijn. De pyrazinamide werd terug opgestart en amikacine werd toegevoegd. Na een maand verliet ze het ziekenhuis in een klinisch goede toestand.

In november 1998 werd zij opnieuw gehospitaliseerd wegens hoofdpijn, cerebellaire tremor en evenwichtsstoornissen. De CT-scan en de MRI van de hersenen waren normaal. Het CSV toonde een stijging van het proteïnegehalte (111 mg/dl), een gedaald glucosegehalte (38 mg/dl) en leukocytose (30/ μ l). Kweken bleven opnieuw negatief voor *M. tuberculosis*. Gezien haar voorgeschiedenis werd opnieuw gestart met isoniazide, ethambutol, rifampicine en pyrazinamide. De patiënte herstelde zonder sequelen en er werd weer gestart met antiretrovirale middelen. Na 8 weken verliet zij het ziekenhuis in goede toestand. In februari 1999 was het aantal CD4⁺-lymfocyten 276/ μ l en de virale lading onder de detectielimiet (< 50 kopieën/ml plasma).

Patiënt D, een 32-jarige Braziliaanse vrouw, werd in 1994 HIV-seropositief bevonden. In april 2001 werd ze opgenomen wegens koorts, hoesten, temporale hoofdpijn, lichte fotofobie en nekpijn. Tot hiertoe had ze geen antivirale therapie genomen. Haar aantal CD4⁺-lymfocyten bedroeg 24/ μ l. Een CT-scan van de hersenen toonde een sterke aankleuring van de leptomeningeale en corticale bloedvaten. Op een radiografie van de thorax was een micronodulair beeld ter hoogte van beide longvelden zichtbaar. Onderzoek van het CSV toonde een verhoogd aantal leukocyten (112/ μ l met bijna uitsluitend lymfocyten), een verhoogd proteïnegehalte (228 mg/dl) en een glucosegehalte van 85 mg/dl. De kleuring volgens Ziehl-Neelsen was negatief, doch een PCR-test was positief voor *M. tuberculosis*. De patiënte werd in het begin behandeld met rifampicine, isoniazide, ethambutol, pyrazinamide en corticosteroiden. Aanvankelijk trad er een klinische verbetering op, maar na enkele weken ging de neurologische toestand van de patiënte achteruit: ze werd subcomateus en ontwikkelde een rechter hemiparese. Bij een controle-CT-scan van de hersenen was er vooral supratentorieel een duidelijke hydrocefalie te zien en waren er periventriculaire densiteiten ten gevolge van interstitieel oedeem. Om deze reden werd een ventriculoperitoneale shunt geplaatst. In de daaropvolgende dagen verbeterde haar neurologische toestand.

Ondertussen toonde een kweek van het CSV aan dat ze besmet was met een tuberculose resistent tegen isoniazide en rifampicine. Daarom werden de isoniazide en rifampicine vervangen door amikacine, ciprofloxacine en ethionamide. Wegens nausea en braken werd tijdelijk de ethionamide gestopt en vervangen door cycloserine, doch wegens het ontstaan van depressie werd de cycloserine vervangen door ethionamide. Een exploratieve laparoscopie wegens abdominale rechterflankpijn toonde een veralgemeende peritonitis

met multipale strengvormige strangulerende briden. In het rechter hypochondrium, op de plaats waar de ventriculoperitoneale drain uitmondde, was er een grote blaas gevuld met CSV. In oktober 2001, na draineren van deze collectie, voelde de patiënte zich beter en kon ze eindelijk het ziekenhuis verlaten. Een kweek van het vocht toonde geen groei van *M. tuberculosis*.

Bespreking

Pathogenese en pathologie

Tuberkelbacillen worden via inhalatie in het longweefsel opgenomen. Via de lymfevaten kunnen zij in de algemene circulatie terechtkomen en zich verspreiden naar multipale organen, waaronder de meningen (5). Immunocompetente patiënten zullen hierop een ontstekingsreactie ontwikkelen met vorming van tuberculomen. Deze laatste worden subependymaal gevormd en ofwel blijven ze onveranderd ofwel gaan ze vergroten, verkazen en openbarsten in het CSV. Vasculaire occlusies door trombosevorming kunnen voorkomen, vooral ter hoogte van de hersenbasis (6).

Patiënten B en D ontwikkelden een verhoogde intracraniale druk. Deze ontstaat door obstructie van de foramina van Luschka en Magendie. Indien de tuberculomen niet openbarsten en zij zich in cruciale gebieden bevinden, kunnen zij, door hun grootte, focale uitvalsverschijnselen veroorzaken (7).

Kliniek

Prodromale symptomen zijn meestal anorexie, hoofdpijn, verwardheid, en evenwichtsstoornissen. Ook worden misselijkheid, braken, en persoonlijkheidsveranderingen beschreven (8). Ter beoordeling van de ernst van de ziekte kan de „British Medical Research Council”-classificatie gebruikt worden (9). In stadium I is het bewustzijn ongestoord en ontbreken focale neurologische tekens. In stadium II (patiënt A) is het bewustzijn gestoord, maar is er geen sprake van coma of delirium. Focale neurologische tekens en craniale zenuwuitval kunnen aanwezig zijn.

Stadium III (patiënten B en D) is het verst gevorderde stadium waarin patiënten stuporeus of comateus zijn, met of zonder focale neurologische tekens.

In de beschreven gevallen vertoonde alleen patiënt C nekstijfheid. Vergeleken met HIV-seropositieve patiënten komt nekstijfheid minder voor bij HIV-seronegatieve patiënten. (10). Uitval van de n. oculomotorius en de n. trochlearis komt vaak voor. Bij patiënten A en B waren de visusstoornissen van cerebrale oorsprong. Compressie van de n. opticus door een tuberculoom en/of ethambutoltoxiciteit kunnen ook gezichtsstoornissen veroorzaken (11). Parese van de n. facialis en de n. abducens vonden wij bij patiënt B. Uitval van de zenuwen en van de n. vestibulocochlearis is zeldzaam.

Bij oogfundusonderzoek kunnen bij 80% van de TBM-patiënten kleine, grijswitte choroïdale noduli op de retina te zien zijn (12). Deze laesies wijzen op een hematogene spreiding en zijn niet direct diagnostisch voor TBM (12, 13). Geen enkele van onze vier patiënten had deze noduli. Papiloedeem werd bij patiënt B gevonden.

Patiënt C ontwikkelde een intentionele tremor, die net als pyramidale en hypothalamische afwijkingen weinig voorkomt (14). Epileptische insulden kunnen zich in ieder stadium voordoen. Wanneer onder behandeling de somnolentie verder toeneemt, zoals bij patiënten B en D, kan dit het gevolg zijn van cerebraal oedeem, obstructieve hydrocephalus, expanderende intracraniale tuberculomen of hyponatriëmie ten gevolge van een niet-gecontroleerde excretie van antidiuretisch hormoon. Hydrocefalie zou mogelijk meer voorkomen bij HIV-seropositieve dan bij HIV-seronegatieve TBM-patiënten (15).

Patiënten B en D gingen klinisch achteruit na de start van de therapie. Verslechtering kan nog 2 tot 18 maanden na het begin van de therapie optreden ten gevolge van het openbreken van tot dan toe silentieus gebleven intracraniale tuberculomen (16). De symptomen zijn dan vooral die van een toegenomen intracraniale druk, hoofdpijn en braken. De toestand mag er dan alarmerend uitzien, maar het verderzetten van de ingezette behandeling blijft aangewezen. Achteruitgang van de neurologische toestand, ondanks therapie, kan ook te wijten zijn aan een multidrugresistente tuberculose (patiënt D). Dergelijke patiënten zijn bijzonder moeilijk te behandelen, ook omdat sommige antituberculeuze therapieën (zoals amikacine, ciprofloxacine en pyrazinamide) slecht door de bloed-hersenbarrière dringen (17, 18).

Diagnose

Indien HIV-seropositieve patiënten uit hoog-endemische gebieden komen, moet men altijd aan de diagnose van tuberculose denken. Ook HIV-seropositieve intraveneuze drugsgebruikers lopen een verhoogd risico.

De tuberculine-huidtest was positief voor patiënt A tijdens zijn eerste opname. De diagnose kan vermoed worden wanneer deze test positief uitvalt, doch slechts 20% van de HIV-seropositieve TBM-patiënten heeft een positieve tuberculinetest (2, 10, 19-21).

Bij HIV-seronegatieve patiënten is er in 50% van de gevallen ook een pulmonale tuberculose met klassieke radiografische afwijkingen (22). Bij slechts één van onze vier patiënten werden radiografische afwijkingen suggestief voor tuberculose gevonden (patiënt D). Patiënt A had echter wel in de voorgeschiedenis een thoraxradiografie met duidelijke miliaire tekening. Verdikking van de meningen werd gezien op CT-scans van de hersenen van patiënt C. Dit wordt vaak echter beter gevisualiseerd op een MRI van de hersenen na toediening van een contraststof (gadolinium) (23, 24).

Slechts bij één van de vier patiënten werd de diagnose bevestigd door een positieve CSV-kweek. Bij drie van de vier patiënten was in het CSV de glucosespiegel significant verlaagd en bij alle patiënten waren de proteïnespiegel en het aantal leukocyten significant verhoogd. Dit zijn klassieke bevindingen bij TBM (6). Een verhoogd aantal leukocyten in het CSV is vooral te wijten aan een stijging van het aantal lymfocyten. Verder dienen sputa, broncho-alveolaire lavages, bronchusaspiraten, ochtendurine en hemoculturen onderzocht te worden op de aanwezigheid van *M. tuberculosis*. De polymerasekettingreactie (PCR)-techniek op CSV is de meest gevoelige test om TBM te diagnosticeren (25-27).

Tuberculostatische behandeling

Gezien de tamelijk geringe toxiciteit van de antituberculeuze behandeling en de ernst van de aandoening dient een empirische behandeling opgestart te worden van zodra TBM vermoed wordt. Enkel door vroegtijdige behandeling kunnen verwickelingen en zelfs een fatale afloop vermeden worden. De klassieke TBM-behandeling bestaat uit een 2 tot 3 maanden durende

therapie met isoniazide 5 mg/kg/dag (maximaal 300 mg/dag), rifampicine 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag), pyrazinamide 15-25 mg/kg/dag (maximaal 2,5 g/dag) en ethambutol 15-30 mg/kg/dag (maximaal 2 g/dag). Daarna worden isoniazide en rifampicine nog 7 maanden verder gegeven (28). Omtrent de optimale therapieduur bestaan weinig wetenschappelijke gegevens (29-31). Meestal wordt geadviseerd de duur aan te passen aan de klinische stadia van TBM. Voor de stadia I en II volstaat negen maanden behandeling, doch voor stadium III is meestal een behandelingsduur van meer dan 12 maanden nodig (29). Bij multidrugresistente TBM moet een behandeling minstens 24 maanden duren (17).

Bij patiënten met HIV en *M. tuberculosis*-coïnfectie wordt best gewacht met het opstarten van de antiretrovirale middelen wegens gevaar van een immuunreconstitutiefenomeen met ontwikkeling van koorts en abscessen (32). Het gelijktijdig toedienen van antivirale en antituberculeuze middelen wordt daarenboven bemoeilijkt wegens interacties tussen sommige antivirale middelen (proteaseremmers) en rifampicine (33).

Corticosteroiden en chirurgische therapie

Patiënt B kreeg wegens een intracraniale druk van >50 cm H₂O 40 mg methylprednisolon 4x/d i.v. Bovendien werd bij haar meerdere malen een lumbale punctie uitgevoerd om de intracraniale druk te doen dalen. Het gebruik van corticosteroiden bij de behandeling van TBM is nog steeds een groot discussiepunt (2, 8). Ze zouden de morbiditeit en mortaliteit kunnen doen afnemen daar ze de intracraniale druk verminderen (34, 35).

Bij patiënten met een levensbedreigend gestegen intracraniale druk, zoals bij patiënt D, is een chirurgische therapie aangewezen (8). Hierbij wordt een ventriculoperitoneale shunt aangelegd. Het nadeel van een eventuele verspreiding van tuberkelbacillen door deze shunt weegt niet op tegen het voordeel van een dalende intracraniale druk.

Verloop en prognose

De proteïnespiegel en het aantal cellen in het CSV kunnen in sommige gevallen tot meer dan 12 maanden abnormaal blijven (36). De

mortaliteit van een behandelde TBM ligt rond de 20% (2, 10, 20). Van de overlevenden heeft meestal 15% neurologische sequelen (2, 10, 20). De mortaliteit van TBM is verhoogd bij het starten van een behandeling van meer dan 2 weken na het begin van de symptomen (20), een laag aantal CD4⁺-lymfocyten (3, 20) en een gevorderd TBM-stadium op het moment van de therapiestart (36). Indien tijdig een correcte behandeling opgestart wordt en men te maken heeft met gevoelige kiemen, is de prognose van HIV-seropositieve patiënten dezelfde als deze van HIV-seronegatieve patiënten (37).

Besluit

Tuberculeuze meningitis is een moeilijk te stellen diagnose. Vaak kan men zich alleen baseren op het klinisch beeld en een niet-specifieke verandering van het cerebrospinaal vocht. Het wachten op een positieve *Mycobacterium tuberculosis*-kweek is niet gerechtvaardigd. Een behandeling dient zo vlug mogelijk te starten wanneer er een klinisch vermoeden is. Bij HIV-

seropositieve patiënten zou een langere anti-tuberculeuze behandeling nodig kunnen zijn om recidieven te voorkomen.

Abstract

Tuberculous meningitis in persons with HIV infection

Tuberculous meningitis (TM) is the most lethal form of tuberculosis. It is important to diagnose this disease in an early stage. This should be realized on the basis of clinical manifestations, the presence of risk factors for development of tuberculosis, aspecific abnormalities of the cerebrospinal fluid (CSF) or a positive PCR-test of the CSF. A *M. tuberculosis* culture of the cerebrospinal fluid often remains negative.

Treatment should be started as soon as a clinical suspicion occurs. HIV-seropositive patients with tuberculous meningitis may develop hydrocephalus more often than HIV-seronegative TM-patients and may need a more prolonged anti-tuberculous treatment to prevent a relapse.

LITERATUUR

1. SANCHEZ-PORTOCARRERO J, PÉREZ-CECILIA E, ROMERO-VIVAS J. Infection of the central nervous system by *Mycobacterium tuberculosis* in patients infected with human immunodeficiency virus (the new tuberculosis). *Infection* 1999; 27: 313-317.
2. SANCHEZ-PORTOCARRERO J, PÉREZ-CECILIA E, JIMÉNEZ-ESCRIG A, et al. Tuberculous meningitis. Clinical characteristics and comparison with cryptococcal meningitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1996; 53: 671-676.
3. LINDEMAN GJ, NARAQI S. Tuberculous meningitis in adults: practical comments on the diagnosis. *P N G Med J* 1986; 29: 269-273.
4. DE VOLDER I, TRUYEN L, VAN GOETHEM J, VERCRUYSEN A, MARTIN JJ. Tuberculous meningitis in immunocompetent adults: two cases with a clinico-radiological discussion. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; 98: 312-317.
5. STEAD WW. Pathogenesis of the sporadic cases of tuberculosis. *N Engl J Med* 1967; 27: 1008-1012.
6. KLEIN NC, DAMSKER B, HIRSCHMAN SZ. *Mycobacterial meningitis*. Retrospective analysis 1970 to 1983. *Am J Med* 1985; 79: 29-34.
7. HILDEBRAND G, AGNOLI AL. Differential diagnosis and therapy of intracerebral tuberculomas. *J Neurol* 1982; 118: 201-208.
8. LEONARD JM, DES PREZ RM. Tuberculous meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 4: 769-787.
9. Medical Research Council. Streptomycin in tuberculosis trials Committee Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1948; i: 582-597.
10. DUBÉ MP, HOLTOM PD, LARSEN RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992; 93: 520-524.
11. FRAUNFELDER FT. *Drug-induced ocular side effects and drug interactions*, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.
12. ILLINGSWORTH RS, WRIGHT T. Tubercles of the choroid. *Br Med J* 1948; 2: 365-370.
13. MUNT PW. Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 american adults. *Medicine* 1972; 51: 139-155.
14. YECHOOR VK, SHANDERA WX, RODRIGUEZ P, CATE TR. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection. Experience in an urban public hospital. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1710-1716.
15. SCHUTTE CM. Clinical, cerebrospinal fluid and pathological findings and outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with tuberculous meningitis. *Infection* 2001; 29: 213-217.
16. TEOH R, HUMPHRIES MJ, O'MAHONEY G. Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: a report of 10 patients and review of the literature. *Q J Med* 1987; 63: 449-460.
17. BASTIAN I, COLEBUNDERS R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs* 1999; 58: 633-661.

18. BERNING SE, CHERRY TA, ISEMAN MD. Novel treatment of meningitis caused by multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* with intrathecal levofloxacin and amikacin: case report. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 643-646.
19. OGAWA SK, SMITH MA, BRENNESSEL DJ, LOWY FD. Tuberculous meningitis in an urban medical center. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 317-326.
20. BERENQUER J, MORENO S, LAGUNA F, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 668-672.
21. HUMPHRIES MJ, TEOH R, LAU J, GABRIEL M. Factors of prognostic significance in Chinese children with tuberculous meningitis. *Tubercle* 1990; 71: 161-168.
22. DE VOLDER I, TRUYEN L, VAN GOETHEM J, VERCRUYSEN A, MARTIN JJ. Tuberculous meningitis in immunocompetent adults: two cases with a clinico-radiological discussion. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; 98: 312-317.
23. KINGSLEY DP, HENDERICKSE WA, KENDALL BE, SWASH M, SINGH V. Tuberculous meningitis: role of CT in management and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 30-36.
24. OFFENBACHER H, FAZEKAS F, SCHMIDT R, et al. MRI in tuberculous meningoencephalitis: report of four cases and review of the neuroimaging literature. *J Neurol* 1991; 238: 340-344.
25. SHANKAR P, MAJUNATH N, MOHAN KK, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Lancet* 1991; 337: 5-7.
26. FOLGUIERA L, DELGADO R, PALENQUE E, NORIEGA AR. Polymerase chain reaction for rapid diagnosis of tuberculous meningitis in AIDS patients. *Neurology* 1994; 44: 1336-1338.
27. SCARPELLINI P, RACCA S, CINQUE P, et al. Nested polymerase chain reaction for diagnosis and monitoring treatment response in AIDS patients with tuberculous meningitis. *AIDS* 1995; 9: 895-900.
28. DAVIDSON PT, LE HQ. Drug treatment of tuberculosis. *Drugs* 1992; 43: 651-673.
29. JACOBS RF, SUNAKORN P, CHOTPITAYASUNONAH T, POPE S, KELLEHER K. Intensive short course chemotherapy for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 194-198.
30. ALARCON F, ESCALANTE L, PEREZ Y, BANDA H, CHACON G, DUENAS G. Tuberculous meningitis. Short course of chemotherapy. *Arch Neurol* 1990; 47: 1313-1317.
31. GOEL A, PANDYA SK, SATOSKAR AR. Whither short-course chemotherapy for tuberculous meningitis? *Neurosurgery* 1990; 27: 418-421.
32. HSIEH SM, HUNG CC, PAN SC, et al. Restoration of cellular immunity against tuberculosis in patients coinfecting with HIV-1 and tuberculosis with effective antiretroviral therapy: assessment by determination of CD69 expression on T cells after tuberculin stimulation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 212-220.
33. MORENO S, PODZAMCZER D, BLAZQUEZ R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampicin. *AIDS* 2001; 15: 1185-1187.
34. GIRGIS NI, FARID Z, KILPATRICK ME, SULTAN Y, MIKHAIL IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 179-183.
35. DOOLEY DP, CARPENTER JL, RADEMACHER S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 872-887.
36. KENT SJ, CROWE SM, YUNG A, LUCAS CR, MIJCH AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 987-994.
37. CHAISSON RE, SCHECTER GF, THEUER CP, RUTHERFORD GW, ECHENBERG DF, HOPEWELL PC. Tuberculosis in patients with the acquired immune syndrome: Clinical features, response to therapy and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 570-574.