

Opportunistische infecties in het centraal zenuwstelsel bij hiv-1-infectie

Opportunistic infections of the central nervous system in HIV-1-infection

R.A. van Zoest¹, prof. dr. P. Portegies²

Samenvatting

De introductie van gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) heeft de mortaliteit en morbiditeit van de hiv-infectie spectaculair doen dalen. Een vergelijkbare trend is waargenomen in de incidentie van opportunistische infecties van het centraal zenuwstelsel (CZS). Ondanks de lage incidentie worden deze infecties nog wel gezien bij immunodeficiënte patiënten (CD4⁺ T-cellen < 0,20 x 10⁹/liter). Bovendien is de differentiële diagnostiek complexer doordat, dankzij de verbeterde levensverwachting van hiv-patiënten, ook gewone neurologische aandoeningen als herseninfarcten, -bloedingen en -tumoren steeds vaker bij deze groep worden gezien. Nog altijd moet de diagnostiek snel en laagdrempelig worden uitgevoerd, zodat een behandeling direct kan worden ingesteld. Een goede samenwerking tussen neuroloog en internist-infectioloog is hierbij essentieel.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2014;115:11-9)

Summary

Since the introduction of combination antiretroviral therapy (cART) a decline in mortality and morbidity of complications of the human immunodeficiency virus (HIV) infection was observed. This decrease was also found in the incidence of opportunistic infections of the central nervous system (CNS). Nevertheless these opportunistic infections still occur in HIV-infected patients with CD4 counts less than 200 cells/ μ l. Besides, the differential diagnosis is becoming more complex because of the increased incidence of "ordinary" neurological diseases (e.g. strokes, brain tumours) in the ageing HIV-infected population. In HIV-infected patients diagnostic procedures should be performed as soon as possible to ensure early detection and immediate initiation of treatment. Collaboration between the neurologist and infectiologist is essential in preventing treatment delay.

Inleiding

Kort na aanvang van de hiv-epidemie, ruim dertig jaar geleden, werd duidelijk dat veel patiënten met aids neurologische complicaties ontwikkelden. Al in 1983 wordt hierover gepubliceerd in de *Annals of Neurology* door een onderzoeksgroep uit New York. In dit eerste stuk over de neurologische complicaties worden de later bekende opportunistische infecties van het centraal

zenuwstelsel (CZS) zoals toxoplasmose, progressieve multifocale leukoencefalopathie en cryptococcenmeningitis reeds beschreven.¹ Een jaar later worden patiënten beschreven met een subacute encefalopathie, de ziekte die later het aids-dementie-complex wordt genoemd en nog weer later de hiv-geassocieerde dementie (HAD).² In die eerste jaren bleek dat 60-70% van de patiënten met aids neurologische complicaties ontwikkelde en dat

¹arts-assistent neurologie, afdeling Neurologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam ²prof. dr. P. Portegies, neuroloog, afdeling Neurologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. P. Portegies, neuroloog, afdeling Neurologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Postbus 95500, 1090 HM Amsterdam, tel.: 020 599 30 45, e-mailadres: p.portegies@olvg.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: prof. dr. P. Portegies heeft diensten verleend als ad-hoc adviseur en heeft als gastspreker opgetreden bij verschillende gelegenheden gesponsord door Viiv Healthcare, Gilead Sciences, Abbvie, Bristol-Myers Squibb en Janssen.

Trefwoorden: centraal zenuwstelsel, human immunodeficiency virus, immuun reconstitutie inflammatoir syndroom, opportunistische infectie.

Keywords: central nervous system, human immunodeficiency virus, immune reconstitution inflammatory syndrome, opportunistic infection.

Ontvangen 23 mei 2013, geaccepteerd 2 september 2013.

Tabel 1. Veelgebruikte afkortingen/begrippen.

| | |
|------|---|
| hiv | humaan immunodeficientievirus |
| aids | 'acquired immune deficiency syndrome'. Bij volwassenen wordt de diagnose aids gesteld als wordt voldaan aan de door de WHO opgestelde criteria: - Klinische diagnose: het optreden van een WHO stadium 4-diagnose, te weten 'hiv-wasting syndroom', pneumocystis pneumonie, herhaaldelijke bacteriële pneumonie (ten minste 2 episoden in 6 maanden), chronische herpes simplex virus I- of II-infectie gedurende meer dan één maand of viscerale herpes simplex-infectie, oesofageale candidiasis, extrapulmonale tuberculose, kaposi-sarcoom. - Immunologische diagnose: gediagnostiseerde hiv-infectie met CD4 ⁺ T-celgetal <0,20 x 10 ⁹ /liter of %CD4 <15. |
| cART | gecombineerde antiretrovirale therapie |
| CZS | centraal zenuwstelsel |
| PML | progressieve multifocale leuko-encefalopathie |
| IRIS | immuun reconstitutie inflammatoir syndroom |

bij een deel daarvan (ongeveer 10%) de neurologische ziekte de eerste manifestatie was van de hiv-infectie. Na de introductie van gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) nam de morbiditeit en mortaliteit van de hiv-infectie spectaculair af.³ Ook de incidentie van de opportunistische infecties, inclusief die van het CZS, nam sterk af. Tot op de dag van vandaag is dat zo gebleven bij patiënten met een goed gecontroleerde hiv-infectie. De incidentie van deze infecties is laag, maar de ziekten zijn niet verdwenen en doen zich nog altijd voor bij patiënten met een slechte afweer (CD4⁺ T-cellen < 0,20 x 10⁹/liter): patiënten waarbij de hiv-infectie nog niet is vastgesteld of die om enige reden geen cART gebruiken. Dit overzicht beschrijft de klinische verschijnselen, diagnostiek, therapie, en beloop na het starten van cART van de opportunistische infecties van het CZS. Het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) bij deze infecties, met diagnostiek en therapie, wordt apart besproken.

Progressieve multifocale leukoencefalopathie

Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) is een demyeliniserende aandoening van het CZS, veroorzaakt door het JC-virus (JCV), een dubbelstrengs DNA-polyomavirus. Primaire infectie vindt plaats in de tonsillen na inhalatie en mogelijk ook via inname van gecontamineerd voedsel of water. Hierop volgt een fase van latente infectie in nieren, beenmerg en mogelijk ook het CZS, alwaar een verandering in het JCV-genoom optreedt. Deze latente fase kan van uitermate lange duur zijn. Reactivatie van JCV treedt ogenschijnlijk enkel op bij individuen met een verminderde immuun-

respons tegen JCV en veroorzaakt -waarschijnlijk na hematogene verspreiding- een lytische infectie van oligodendrocyten en astrocyten in het CZS met multifocale demyelinisatie en necrose tot gevolg. De incidentie in het cART-tijdperk is gedaald naar 0,7 per 1.000 patiënt-jaren (2001).^{4,5}

Klinische verschijnselen

PML presenteert zich met focale neurologische uitvalsverschijnselen welke subacuut ontstaan en, afhankelijk van de lokalisatie in het CZS een divers klinisch beeld kunnen veroorzaken. Frequent gerapporteerde verschijnselen zijn (hemi)parese, cognitieve stoornis, ataxie, afasie, gezichtsvelddefect en sensibiliteitsstoornis; insulten worden eveneens beschreven. Het natuurlijk beloop van PML is, zoals de naam aangeeft, progressief. In tegenstelling tot andere opportunistische infecties in het CZS gaat PML over het algemeen niet gepaard met hoofdpijn of koorts.^{4,7}

Diagnostiek

Een MRI-hersenen met hyperintense laesies op T2-gewogen opnamen en FLAIR en hypointense laesies op T1-gewogen opnamen, zonder massawerking en geen of geringe contrastaanfleurung, verhoogt de verdenking op PML. Voorkeurslocaties zijn de subcorticale witte stof, de witte stof van de cerebellaire pedunkels of hemisferen en de hersenstam; echter PML-laesies kunnen het gehele CZS betreffen (zie *Tabel 2 en Figuur 1* op pagina 14).^{4,5} Bij een IRIS wordt op een MRI-hersenen wel frequenter massawerking en contrastaanfleurung (56%) gezien, echter dit differentieert niet volledig tussen IRIS en progressie van PML.⁸ Mogelijk kan een additio-

Tabel 2. Beeldvormend onderzoek bij opportunistische infecties van het CZS.

| | Solitaire/ multifocale laesies | Voorkeurslocatie | Massawerking | Contrast- aankleuring | Overig |
|--|---|--|---|--|--|
| Progressieve multifocale leuko-encefalopathie⁴ | zowel solitair als multifocaal | subcorticale witte stof, cerebellum, hersenstam | zeldzaam | zeldzaam | hypointense laesie op T1-gewogen opnamen, hyperintense laesies op T2-gewogen en FLAIR opnamen |
| Cerebrale toxoplasmosse^{22,23,26} | overwegend multifocaal | frontaal, parietaal, basale ganglia | frequent | frequent, voornamelijk randaankleuring | |
| Cryptococcen-meningitis^{35,36} | multifocaal (cryptococcomen) | basale ganglia (cryptococcomen) | zeldzaam | leptomeningeaal | structurele afwijkingen zeldzaam |
| CZS-lymfoom^{26,49} | zowel solitair als multifocaal (40%) | periventriculair, frontaal, corpus callosum, basale ganglia | frequent | diffuus aankleurend, soms randaankleuring of leptomeningeale aankleuring | isointense laesie op T1-gewogen opnamen, isointense of hyperintense laesie op T2-gewogen opnamen |
| Tuberculeuze meningitis⁶⁰ | solitair (abces, infarct) of multifocaal (tuberculomen) | basale ganglia, infratentorieel, corticale infarcten | frequent, hydrocefalus | basale meningeale aankleuring, ringvormige aankleuring tuberculomen | tuberculomen, abces, hydrocefalus, infarcering |
| Cytomegalovirus-encefalitis⁶⁸ | multifocaal | (sub)ependymaal, periventriculair, hippocampus, cerebellum, hersenstam, basale ganglia | zeldzaam (bij presentatie als ruimte-innemend proces) | periventriculaire aankleuring | atrofie periventriculaire witte stof, progressieve ventrikelverwijding |

nele proton-MRS ('Magnetic Resonance Spectroscopy') hier in de toekomst wel een rol in spelen.⁹ De diagnose PML wordt bevestigd middels het aantonen van JCV-DNA in de liquor met PCR (zie *Tabel 3* op pagina 15). Indien de klinische verdenking hoog is, wordt bij een negatieve PCR aangeraden de lumbaalpunctie te herhalen.^{4,10}

Behandeling

Initiatie van cART, met als doel verbetering van de immuniteit tegen JCV, is voornamelijk als enige behandeling effectief gebleken.⁴ Andere middelen hebben geen significant additioneel effect (te weten cytarabine, interferon alfa, topotecan, interleukine-2 en cidofovir) of worden genoemd als potentiële behandeling voor PML op basis van case-reports (interferon beta, 5-hydroxytryptamine receptor 2a antagonist en mefloquine); klinische studies ontbreken echter.¹¹⁻²⁰

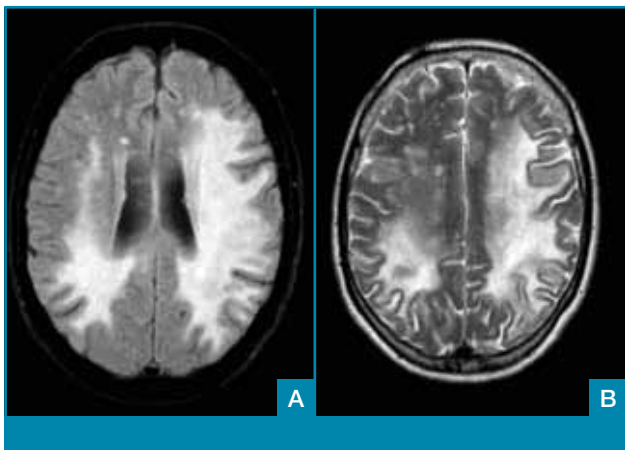
Prognose

Na introductie van cART is de mortaliteit gedaald van een mediane overleving van 0,4 jaar in 1997 naar 1,8 jaar

in de periode van 1997 tot 2006; de 5-jaarsoverleving is 46,5%. Bij follow-up blijken de neurologische verschijnselen bij een deel van de patiënten te verbeteren (respectievelijk 48% na 4 maanden en 73% na 3 jaar); echter 55% houdt restklachten.⁷ Prognostisch ongunstige factoren zijn een laag CD4⁺ T-celgetal, hoge plasmaconcentratie hiv 1-RNA, hoge concentratie JCV-DNA in de liquor ten tijde van diagnose en focale laesies in de hersenstam.^{4,16,21}

Cerebrale toxoplasmosse

Toxoplasmosse wordt veroorzaakt door een protozoön, *Toxoplasma gondii* (T. gondii), waarvan de kat gastheer is. Na excretie van oöcyten in de faeces en sporulatie vindt transmissie plaats naar de mens door inname van gecontamineerd rauw vlees of drinkwater. In de dunne darm treedt, na conversie van sporozoiët bevattende oöcyten in tachyzoïeten, disseminatie op naar diverse organen, waaronder CZS, myocard, long, skeletspieren en retina. Aldaar gaat de infectie onder invloed van het immuunsysteem over in een latente fase met cysten van bradyzoïeten. De primo-infectie kan bij zowel immuno-



Figuur 1A en 1B. MRI-hersenen bij PML, axiale opname. Figuur 1A: FLAIR-opname met hyperintense subcorticale witte stofafwijkingen frontoparietaal, meer uitgesproken in de linkerhemisfeer. Figuur 1B: T2-gewogen opname met hyperintense witte stofafwijkingen frontoparietaal, links meer uitgesproken dan rechts.

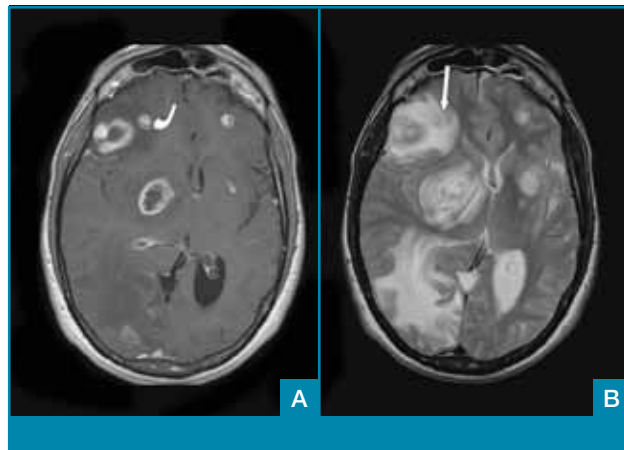
competente als immunodeficiënte personen optreden, echter bij immunodeficiëntie kan reactivatie plaatsvinden, waarbij cerebrale toxoplasmose kan ontstaan: een multifocale necrotiserende encefalitis met abcesvorming.²² De incidentie van cerebrale toxoplasmose is na de introductie van cART gedaald naar 0,4 per 1.000 patiëntjaren in 2006/2007.²¹

Klinische verschijnselen

Primaire toxoplasmose-infectie verloopt over het algemeen asymptomatisch en soms met een lymfadenopathie. Cerebrale toxoplasmose presenteert zich echter subacut met focale neurologische uitvalsverschijnselen (hemiparese, spraakstoornis, ataxie, hersenzenuwuitval, sensibiliteitsstoornis), cognitieve stoornissen, hoofdpijn, koorts, insulten en soms ook met een gedaald bewustzijn.^{22,23}

Diagnostiek

De verwekker van cerebrale toxoplasmose kan in theorie worden aangetoond middels PCR op T. gondii-DNA in de liquor of het hersenweefsel; dit kan echter zowel een latente als een actieve infectie reflecteren. In de praktijk wordt derhalve gewerkt met het stellen van de werkd Diagnose cerebrale toxoplasmose. Deze kan worden gesteld bij een hiv-geïnfecteerde patiënt met een CD4⁺ T-celgetal lager dan $0,20 \times 10^9$ /liter, positieve T. gondii serologie, die geen toxoplasmose-profylaxe gebruikt en klinische verschijnselen en een MRI-hersenen heeft passende bij een cerebrale toxoplasmose. Op de MRI-hersenen wordt hierbij een karakteristiek beeld gezien van multifocale ruimte-innemende laesies, welke ringvormige contrast-



Figuur 2A en 2B. MRI-hersenen bij cerebrale toxoplasmose, axiale opname. Figuur 2A: T1-gewogen opname met gadolinium met ringvormig aankleurende laesies en massawerking, voornamelijk ter hoogte van de basale ganglia en frontaal, meer uitgesproken in de rechterhemisfeer. Figuur 2B: T2-gewogen opname van eerder omschreven laesies. Overgenomen uit: Clin Radiol vol. 64. Masamed R, Meleis A, Lee EW, et al. Cerebral toxoplasmosis: case review and description of a new imaging sign. Pp. 560-3. Clin Radiol 2009;64:560-3. ©2009 met toestemming van Elsevier.

aankleuring vertonen met omringend oedeem. Typische lokalisaties zijn frontaal, pariëtaal en in de basale ganglia (zie Tabel 2 op pagina 13 en Figuur 2). Op grond van het MRI-beeld is een cerebrale toxoplasmose niet volledig te differentiëren van bijvoorbeeld een CNS-lymfoom of een banaal abces. In de praktijk geldt echter nog altijd dat bij de werkd Diagnose cerebrale toxoplasmose gekozen dient te worden voor een proefbehandeling van toxoplasmose, alvorens een biopt te overwegen. Bij een goede therapeutische respons kan de waarschijnlijkheidsdiagnose cerebrale toxoplasmose worden gesteld; de verbetering van het klinische en radiologische beeld loopt hierbij parallel. Een ondetecteerbare T. gondii-IgG in het serum sluit cerebrale toxoplasmose niet volledig uit en dient zeker niet vertraging in het initiëren van de behandeling te veroorzaken. De waarde van liquoronderzoek is beperkt en soms zelfs gecontra-indiceerd (zie Tabel 3).²⁴⁻²⁸

Behandeling

Medicamenteuze behandeling tegen cerebrale toxoplasmose bestaat uit een combinatieregime van pyrimethamine 50 mg eenmaal daags per os (met een oplaaddosis van 100 mg), sulfadiazine 1.000 mg viermaal daags per os, en foliumzuur 15 mg eenmaal daags per os gedurende 4 tot 6 weken.^{29,30} Een alternatief voor deze standaardbehandeling is de sulfadiazine in bovenstaand regime te vervangen door clindamycine 600 mg drie- tot viermaal daags per os of monotherapie met atovaquon 1.500 mg tweemaal

Tabel 3. Liquoronderzoek bij opportunistische infecties van het CZS.

| | Leukocyten in liquor (N: <5/microliter) | Eiwit (N:150-500 mg/l) | Glucose (N: ≈ 2/3 van de bloedwaarde) | Overige |
|--|---|------------------------|---------------------------------------|---|
| Progressieve multifocale leuko-encefalopathie ^{4,10} | normaal, zeldzaam verhoogd | normaal tot verhoogd | normaal | JCV DNA-PCR (sensitiviteit 72-92%, specificiteit 92-100%; sinds introductie cART-afname sensitiviteit naar 57,5%) |
| Cerebrale toxoplasrose ^{25,26,27} | normaal tot licht verhoogd (lymfocytair/monocytair) | normaal tot verhoogd | normaal | PCR T. gondii-DNA (sensitiviteit 33,3-70%, specificiteit 100%) |
| Cryptococconmeningitis ^{27,35,36} | normaal tot licht verhoogd (lymfocytair) | licht verhoogd | normaal tot licht verlaagd | verhoogde openingsdruk. Oost-Indische inktpreparaat (sensitiviteit 74-88%), cryptococcon antigen (sensitiviteit 93-99%, specificiteit 93-98%), cryptococconkweek (sensitiviteit 66-80%, specificiteit 100%) |
| CZS-lymfoom ^{53,54,55,56} | normaal tot licht verhoogd (lymfocytair) | normaal | normaal | EBV DNA-PCR (sensitiviteit: 66-98,5%, specificiteit 95-100%) |
| Tuberculeuze meningitis ^{61,64,65,66} | verhoogd (lymfocytair) | verhoogd | verlaagd | zuurvaste staven (sensitiviteit: 37%, specificiteit 100%), positieve kweek (sensitiviteit 52%, specificiteit 100%), <i>M. tuberculosis</i> PCR (sensitiviteit 56%, specificiteit 98%) |
| Cytomegalovirus-encefalitis ^{75,76} | normaal | normaal tot verhoogd | normaal | CMV DNA-PCR (sensitiviteit 82-100%, specificiteit 86-100%) |

daags per os gedurende 4 tot 6 weken.³⁰ Doorgaans verbetert het neurologisch beeld binnen 10 tot 14 dagen.^{22,31} Indien dit niet het geval is, moet een alternatieve diagnose overwogen worden. Zowel de primaire als secundaire profylaxe met bovenstaande middelen moet worden gecontinueerd totdat het CD4⁺ T-celgetal gedurende ten minste drie maanden hoger is dan 0,20 x 10⁹/liter.³²⁻³⁴

Prognose

De 5-jaarsoverleving na cerebrale toxoplasrose is 70,4%, waarbij een bewustzijnsdaling bij presentatie de enige ongunstige, en cART de enige gunstige prognostische factor is.^{21,23}

Cryptococconmeningitis

De verwekker van cryptococconmeningitis is *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), een gekapselde gist, welke zich onder andere bevindt in de uitwerpselen van vogels en compost. Besmetting met *C. neoformans* treedt

op via inhalatie, met een (vaak asymptomatische) luchtweginfectie tot gevolg. Afhankelijk van de immunrespons van de geïnfecteerde wordt *C. neoformans* geklaard, ontstaat er een latente infectie of treedt disseminatie op naar CZS, huid, bot en tractus urogenitalis. Disseminatie wordt relatief vaak gezien bij een verminderde cellulaire afweer, maar kan ook bij immunocompetente patiënten optreden. Verondersteld wordt dat cryptococconmeningitis bij hiv-geïnfecteerden zowel direct kan optreden ten gevolge van disseminatie van de primaire pulmonale infectie dan wel vele jaren na de primaire infectie ten gevolge van reactivatie van een latente infectie. De cryptococconmeningitis wordt gekenmerkt door een subacute meningitis. Ten gevolge van restrictie van de liquor-resorptie ter plaatse van de arachnoïdale villi, kan een verhoogde liquordruk optreden. Slechts zelden treden cryptococcon op. De incidentie van cryptococconmeningitis was in 2006/2007 0,2 per 1.000 patiëntjaren.^{21,35}

Klinische verschijnselen

Cryptococconmeningitis geeft een beeld van een subacute meningitis: koorts, algehele malaise, hoofdpijn, met soms tevens tekenen van meningeale prikkeling. Dit kan gepaard gaan met een encefalopathisch beeld van lethargie, cognitieve veranderingen, persoonlijkheidsveranderingen en geheugenverlies. Er kunnen tevens tekenen van een verhoogde druk optreden: misselijkheid, braken, papiloedeem (eventueel in combinatie met een visusstoornis), gehoorverlies, hersenzenuwuitval en een verlaagd bewustzijn. Ook bij een immuungecompromiteerde hiv-geïnfecteerde patiënt met uitsluitend hoofdpijn moet echter de diagnose cryptococconmeningitis in de differentiaaldiagnose staan.³⁶

Diagnostiek

De lumbaalpunctie is in de diagnostiek naar cryptococconmeningitis essentieel. Indien het klinisch beeld hier aanleiding toe geeft, dient dit te worden voorafgegaan door beeldvorming. Over het algemeen toont een CT- of MRI-hersenen geen structurele afwijkingen. Er kunnen echter wel leptomeningeale aankleuring, een communicerende hydrocefalus of focale laesies (cryptococconmeningitis) optreden (zie *Tabel 2*).^{37,38} Typisch voor een cryptococconmeningitis is de verhoogde openingsdruk bij de lumbaalpunctie. In de liquor kan de diagnose worden bevestigd middels het aantonen van *C. neoformans* in een preparaat met Oost-Indische inkt, een positief cryptococconantigeen of een positieve kweek voor *C. neoformans* (zie *Tabel 3*).^{35,36}

Behandeling

Cryptococconmeningitis dient gedurende ten minste twee weken behandeld te worden met amfotericine B deoxycholaat (AmB) 0,7 mg/kg eenmaal daags intraveneus in combinatie met flucytosine 25 mg/kg viermaal daags intraveneus of per os.^{30,39} Bij een stabiele patiënt met een goede respons dient dit na twee weken te worden vervangen door fluconazol 400 mg eenmaal daags gedurende acht weken (oplaaddosering 800 mg), wat vervolgens bij immunodeficiëntie als secundaire profylaxe in een dosering van 200 mg per dag moet worden voortgezet.^{30,40,41} De primaire en secundaire profylaxe kan worden gestaakt indien het CD4⁺ T-celgetal gedurende ten minste drie maanden gestegen is boven de $0,20 \times 10^9$ /liter. AmB gebruik is geassocieerd met een tweetal ernstige, vaak reversibele bijwerkingen, te weten nefrotoxiciteit en anemie. Tevens kunnen er elektrolytstoornissen optreden (voornamelijk van kalium en magnesium). Frequent laboratoriumonderzoek is derhalve bij starten van AmB geïndiceerd. Bij flucytosinegebruik

moet daarnaast worden gelet op het optreden van neutropenie en bij fluconazolgebruik op eventuele leverfunctiestoornissen.^{30,42,43,44} Gezien de toxiciteit van de conventionele AmB zijn er eveneens lipide varianten van AmB ontwikkeld, waaronder liposomaal amfotericine B (L-AmB). In klinische studies naar de effectiviteit van conventionele AmB en L-AmB bij cryptococconmeningitis, werd gezien dat de effectiviteit, uitgedrukt in klinische respons, mortaliteit en mycotische respons (dat wil zeggen een negatieve liquorkweek), niet significant verschilt. Wel zou L-AmB in mindere mate nefrotoxisch zijn. Derhalve kan worden overwogen om in plaats van conventionele AmB 0,7 mg/kg/dag te behandelen met L-AmB 3-4 mg/kg/dag intraveneus, voornamelijk bij patiënten met nierfunctiestoornissen.^{45,46} Als uitzondering op de regel wordt bij cryptococconmeningitis aangeraden niet direct met cART te starten en initiatie uit te stellen totdat er klinische verbetering wordt waargenomen.⁴⁷ Een lumbaalpunctie fungeert bij een hoge liquordruk behalve als diagnosticum ook als therapie: bij een openingsdruk groter of gelijk aan 25 cm H₂O wordt liquordrainage aangeraden middels multiële lumbaalpuncties of een ventrikeldrain.⁴⁸

Prognose

De mortaliteit bij cryptococconmeningitis is in de eerste periode het hoogst en bij bovengenoemde therapeutische interventies in de eerste twee weken ongeveer gelijk aan 6%.⁴¹ Prognostisch ongunstige factoren zijn een hoge *C. neoformans*-concentratie in de liquor en een bewustzijnsdaling of insult bij presentatie. Indien de hoge liquordruk adequaat wordt behandeld, heeft dit geen relatie met de mortaliteit.⁴⁹

Primair CZS-lymfoom

Het primair CZS-lymfoom is geassocieerd met het Epstein-Barr-virus (EBV). Het betreft een non-Hodgkin lymfoom, meestal een B-cel lymfoom van het grootcellige type. De incidentie van primair CZS-lymfoom is na de introductie van cART afgenomen tot 0,027 per 1.000 patiëntjaren.⁵⁰

Klinische verschijnselen

Primair CZS-lymfoom kan zich presenteren met hoofdpijn, cognitieve stoornissen, insulten, vermoeidheid en focale uitvalsverschijnselen (waaronder ataxie, spraakstoornis, visusstoornis, hemiparese). Afhankelijk van de lokalisatie en het volume van het lymfoom kunnen tevens verschijnselen van verhoogde intracranieële druk optreden. De klachten zijn, gezien de snelle groei van de tumor, over het algemeen in enkele weken progressief.⁵¹

Diagnostiek

Op de MRI-hersenen worden solitaire of multipale laesies gezien met omringend oedeem, welke ruimte-innemend zijn en (diffuus) aankleuren met contrast. De meest karakteristieke lokalisatie is frontaal, ter plaatse van het corpus callosum of periventriculair (zie Tabel 2).^{26,52} Gezien het causale verband tussen EBV en primair CZS-lymfoom kan EBV DNA-PCR in de liquor als tumormarker worden gebruikt (zie Tabel 3).⁵²⁻⁵⁵ De pathologisch-anatomische diagnose kan worden verkregen middels een biopsie.

Behandeling

In de behandeling van een primair CZS-lymfoom bij de hiv-positieve patiënt is het initiëren of continueren van cART essentieel. De aanvullende behandeling van patiënten met primair CZS-lymfoom kan bestaan uit chemotherapie in de vorm van methotrexaat, dexamethason in het kader van symptoombestrijding en radiotherapie.⁵⁶⁻⁵⁸

Prognose

Primair CZS-lymfoom heeft, ondanks bovenstaande behandeling, een snel progressief beloop en een uitermate slechte prognose, met een gemiddelde overleving van drie maanden.⁵⁸ Incidenteel wordt een langdurige remissie beschreven.⁵⁹

Tuberculeuze meningitis

Tuberculeuze meningitis is een van de meest fulminante uitingsvormen van infectie met *Mycobacterium tuberculosis*. Primaire infectie vindt plaats via aerosolen, waarna *M. tuberculosis* zich vermenigvuldigt in alveolaire macrofagen. Na hematogene verspreiding en passage door de bloed-hersenbarrière bereiken de bacteriën het CZS, alwaar granulomen in de meningen en het hersenparenchym worden gevormd. De infectie kan hier latent aanwezig zijn, maar kan zich ook ontwikkelen tot tuberculeuze meningitis wanneer een granuloom ruptuureert en er een necrotiserende granulomateuze ontstekingsreactie ontstaat. Het ontstekingsexsudaat kan een obstructie van het ventrikelsysteem veroorzaken en daarmee een hydrocefalus. Tevens kan er een vasculitis met herseninfarcten optreden (voornamelijk in de capsula interna, basale ganglia en thalamus, maar ook corticaal). Daarnaast kunnen granulomen zich samenvoegen tot tuberculomen en -afhankelijk van de grootte en locatie-neurologische uitvalsverschijnselen veroorzaken. Uitval van hersenzenuwen kan worden veroorzaakt door adhesie ter plaatse; uitbreiding van de ontstekingsreactie tot in het parenchym heeft encefalopathie tot gevolg. Tuberculeuze

culose kan daarnaast het beloop van een hiv-infectie versnellen door middel van het verhogen van de virale replicatie.⁶⁰

Klinische verschijnselen

Een patiënt met tuberculeuze meningitis presenteert zich initieel vaak met een subacute meningitis: hoofdpijn, koorts, algehele malaise, meningeale prikkeling en braken. In een later stadium kunnen hierbij tevens insulteren, focale neurologische uitval (hersenzenuwuitval, visusdaling, hemiparese), cognitieve stoornissen en een verminderd bewustzijn worden gezien. Soms gaat dit eveneens gepaard met symptomen van systemische tuberculose als hoesten, gewichtsverlies, nachtzweeten en lethargie.⁶¹

Diagnostiek

De meest voorkomende kenmerken van tuberculeuze meningitis op de MRI-hersenen zijn basale meningeale aankleuring, infarcten (basale ganglia of corticaal), granulomen en een hydrocefalus.⁶² Een positieve Mantoux of IGRA-bloedtest (Interferon-Gamma Release Assays) en een X-thorax waarop een miliair longbeeld wordt gezien, vergroot de verdenking op tuberculeuze meningitis. Hierbij moet echter wel worden opgemerkt dat de sensitiviteit van een Mantoux of IGRA bij hiv-geïnfecteerde lager is dan bij de hiv-negatieve populatie, voornamelijk bij een CD4⁺ T-celgetal van 0,20 x 10⁹/liter of lager.⁶³ De diagnose tuberculeuze meningitis wordt bevestigd in de liquor door het isoleren van zuurvaste staven in een Ziehl-Neelsen-kleuring, een positieve kweek voor *M. tuberculosis* of het aantonen van *M. tuberculosis* DNA middels PCR.^{61,64,65,66}

Behandeling

De medicamenteuze behandeling van tuberculeuze meningitis omvat een langdurig medicamenteus regime van tuberculostatica. In de initiële fase bestaat dit regime uit minimaal vier actieve middelen, welke gedurende ten minste twee maanden worden voorgeschreven. Dit wordt gevolgd door een continuatiefase, waarin behandeling met twee tot drie middelen wordt voortgezet. Bij de keuze van de samenstelling van het regime van tuberculostatica wordt onder meer rekening gehouden met het land van herkomst van de patiënt en de periode waarin deze geïnfecteerd is geraakt, ten einde het behandelregime aan te passen op de resistentiecijfers. Bij elke casus wordt geadviseerd een resistentiebepaling te verrichten. Een standaard, veelgebruikt regime in de behandeling van tuberculeuze meningitis bestaat uit isoniazide 5 mg/kg (maximale dosering: 300 mg/dag), rifampicine 10 mg/kg (maximale dosering: 600 mg/dag),

pyrazinamide 25 mg/kg (maximale dosering: 2.000 mg/dag) en ethambutol 20 mg/kg (maximale dosering: 1.600 mg/dag) eenmaal daags, in combinatie met pyridoxine 20 mg eenmaal daags. Na twee maanden dient behandeling met uitsluitend rifampicine en isoniazide in eenzelfde dosering te worden gecontinueerd voor een behandelingsduur van in totaal negen tot twaalf maanden.^{30,67} Gelijktijdig behandelen met corticosteroiden gedurende de eerste zes tot acht weken verlaagt de mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met tuberculeuze meningitis; in de hiv-positieve populatie is dit effect echter nooit significant vastgesteld.⁶⁸ In tegenstelling tot extracranieële uitingen van tuberculose, is er bij tuberculeuze meningitis geen consensus over de termijn waarop cART gestart moet worden.⁶⁹ Het direct initiëren of uitstellen van behandeling heeft geen evident effect op de mortaliteit aan tuberculeuze meningitis of hiv-gerelateerde comorbiditeiten.⁷⁰

Prognose

Tuberculeuze meningitis heeft bij de hiv-positieve populatie een slechte prognose met een mortaliteit van meer dan 60% en diverse neurologische restverschijnselen. Prognostisch ongunstige factoren zijn een gevorderd stadium van tuberculeuze meningitis (bewustzijnsdaling bij presentatie), laag natrium, CD4⁺ T-celgetal kleiner dan 50 cellen/microliter, een infectie door multiresistent organisme, veranderde sensibiliteit en hemiplegie.^{66,71}

Cytomegalovirus-encefalitis

Klinische verschijnselen

Cytomegalovirus (CMV)-infectie kan zich neurologisch manifesteren in de vorm van een encefalitis, meningo-encefalitis, ventriculoencefalitis of een polyradiculomyelitis. Diffuse CMV-encefalitis veroorzaakt een klinisch beeld van subacute encefalopathie met verwardheid, somnolentie, apathie, persoonlijkheidsveranderingen, cognitieve veranderingen, en focale neurologische uitvalsverschijnselen (motorische of sensibele stoornis, hersenzenuwuitval, ataxie, hemianopsie). De CMV-ventriculoencefalitis wordt gekenmerkt door hersenzenuwuitval, nystagmus en soms ataxie; hierbij treden cognitieve stoornissen in mindere mate op. Polyradiculomyelitis gaat gepaard met een paraparese, sensibiliteitsstoornis en areflexie aan de benen; dit is in de loop van de tijd opstijgend en treedt vaak op in combinatie met urineretentie. Uiterst zeldzaam is de presentatie van CMV als ruimte-innemend proces, waarbij klinisch sprake is van focale neurologische uitval.⁷²

Diagnostiek

Op de MRI kan -afhankelijk van het subtype- ependymaal of periventriculair contrastaanfkleuring worden gezien, maar ook subependymale ringvormige laesies, atrofie van de periventriculaire witte stof of progressieve ventrikelverwijding. Bij diffuse encefalitis zijn tevens multiple nodulaire hyperintense laesies in hippocampus, cerebellum, hersenstam en basale ganglia zichtbaar. De ruimte-innemende CMV-laesies zijn herkenbaar als laesies in de cerebrale hemisfeer met randaanfkleuring en oedeem. De diagnose wordt bevestigd door CMV-DNA middels PCR in de liquor aan te tonen.⁷³⁻⁷⁶

Behandeling

Behandeling van CMV-encefalitis bestaat, naast cART, uit combinatie- of monotherapie met ganciclovir en foscarnet. Ganciclovir wordt intraveneus toegediend in een dosering van 5 mg/kg tweemaal daags gedurende twee tot drie weken (of tot een adequate respons wordt bewerkstelligd), waarna een onderhoudsdosering kan worden ingesteld. Foscarnet dient intraveneus te worden gegeven in een dosering van 60 mg/kg driemaal daags of 90 mg/kg tweemaal daags gedurende twee weken, gevolgd door een onderhoudstherapie. Bij immunodeficiëntie dient secundaire profylaxe te worden gecontinueerd totdat gedurende drie maanden een CD4⁺ T-celgetal van $0,20 \times 10^9$ /liter is bereikt. Ondanks bovengenoemde behandeling is de prognose van CMV-encefalitis beperkt tot enkele maanden.^{30,77,78}

Immuun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom (IRIS)

Immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) van het CZS is een paradoxale verslechtering van het neurologische en radiologische beeld bij patiënten met een onderliggende opportunistische infectie van het centraal zenuwstelsel, evenals nieuw ontstane neurologische en/of radiologische verschijnselen na initiatie van cART, waarbij immuunreconstitutie is opgetreden (afname van de viral load evenals toename CD4⁺ T-cellen). Aan het klinisch beeld mag geen andere onderliggende ziekte, noch toxiciteit van medicatie ten grondslag liggen. IRIS is onder andere beschreven bij PML, cryptococcenmeningitis, tuberculeuze meningitis, CMV-encefalitis en cerebrale toxoplasmose. Gemiddeld treedt een IRIS binnen twee maanden na cART-initiatie op. Dit kan een 'unmasked IRIS' zijn, waarbij de onderliggende opportunistische infectie zich voor het eerst manifesteert ten gevolge van een herstellend immuunsysteem. Ook kan een 'paradoxale IRIS' optreden, waar-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Ondanks de spectaculaire afname van de mortaliteit en morbiditeit van de hiv-infectie na de introductie van gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) zijn opportunistische infecties van het centraal zenuwstelsel (CZS) nog niet volledig uitgebannen.
2. De combinatie van een stijgende incidentie van 'gewone' neurologische aandoeningen bij de vergrijzende hiv-populatie en het persisteren van het optreden van opportunistische infecties van het CZS leidt tot een complexere differentiële diagnostiek.
3. Het snel uitvoeren van het diagnostisch proces is in het geval van opportunistische infecties van het CZS van wezenlijk belang om vertraging van het instellen van een effectieve behandeling te voorkomen en zodoende de prognose te verbeteren.

bij het klinisch beeld van een pre-existente opportunistische infectie verslechtert. IRIS kan tevens optreden in de afwezigheid van een opportunistische infectie, waarbij het een acute of chronische encefalitis kan veroorzaken, mogelijk als gevolg van een hevige immuunrespons op hiv-infectie.⁷⁹ De onderliggende pathogenese is multifactorieel, waarin een verstoord herstel van het immuunsysteem een centrale rol vervuld. Er treedt een hevige, slecht gereguleerde cellulair immuunrespons op, welke pathogeen-specifiek is en weefselbeschadiging tot gevolg heeft.⁸⁰ Een IRIS treedt bij ongeveer 13% van de hiv-geïnfecteerden op. De incidentie van IRIS bij een bekende opportunistische infectie in het CZS is ongeveer 16-25%, voornamelijk cryptococcenmeningitis wordt frequent gecompliceerd door een IRIS.^{81,82} Risicofactoren voor het ontstaan van IRIS zijn een laag CD4⁺ T-celgetal ($< 0,05 \times 10^9$ /liter), hoge hiv-1 RNA-load vóór initiatie van cART, actuele of subklinische opportunistische infectie ten tijde van starten van cART, snelle immuunrespons na het starten van cART (forse afname hiv-1 RNA-load of toename CD4⁺ T-celgetal na initiatie van cART), niet eerder behandeld zijn met cART en een genetische predispositie.⁸³

Diagnostiek

Een MRI-hersenen toont laesies met omringend oedeem en daarmee een ruimte-innemende werking. Daarnaast kan contrastaankleuring van laesies worden gezien. PML is hierop de uitzondering, daarbij is de contrastaankleuring vaak subtiel of punctiform en soms afwezig.^{8,79}

Behandeling

Er is geen therapie beschikbaar met een werkingsmechanisme specifiek gericht op IRIS. Behandeling bestaat derhalve uit het continueren van cART en het behandelen van de onderliggende opportunistische infectie. Bij ernstige gevallen kan toediening van corticosteroiden overwogen worden. Bij TB-IRIS van het CZS wordt behandeling met corticosteroiden in een vroeg stadium aangeraden; bij PML-IRIS kan dit -bij gebrek aan een specifieke therapie- eveneens overwogen worden.^{84,85}

Conclusie

Ondanks de dalende trend in incidentie na de introductie van cART blijven opportunistische infecties van het CZS een aandachtspunt bij hiv-patiënten die zich presenteren met een neurologische klacht. De differentiële diagnose is uitgebreid door nieuwe neurologische complicaties (HIV Associated Neurocognitive Disorders, HAND) en het feit dat de gemiddelde leeftijd van hiv-geïnfecteerden is opgelopen, waardoor een deel van hen inmiddels een leeftijd heeft bereikt waarop 'gewone' neurologische ziekten als herseninfarcten of bloedingen en hersenmetastasen voorkomen. Bij de in dit artikel beschreven beelden gaat het om ernstige infecties bij patiënten met een gestoorde afweer. Hierbij dient de diagnostiek laagdrempelig en snel te worden ingezet. Hoe eerder een gerichte behandeling kan worden ingesteld, hoe beter de prognose. Een goede samenwerking tussen internist-infectioloog en een neuroloog met infectie-expertise is hierbij essentieel.

In verband met de lengte van het artikel is de referentielijst alleen opgenomen in de websiteversie van het artikel (zie www.aries.nl/search/articles)

Referenties

1. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, et al. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983;14:403-18.
2. Epstein LG, Sharer LR, Cho ES, et al. HTLV-III/LAV-like retrovirus particles in the brains of patients with AIDS encephalopathy. *AIDS Res* 1984;1:447-54.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
4. Cinque P, Koranik IJ, Gerevini S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2009;9:625-36.
5. Brew BJ, Davies NWS, Cinque P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:667-79.
6. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004;55:320-8.
7. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009;199:77-83.
8. Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009;72:1458-64.
9. Gheuens S, Ngo L, Wang X, et al. Metabolic profile of PML lesions in patients with and without IRIS: an observational study. *Neurology* 2012;79:1041-8.
10. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, et al. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4175-7.
11. Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med* 1998;338:1345-51.
12. Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, et al. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol* 2001;7:353-7.
13. Royal W 3rd, Dupont B, McGuire D, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003;9:411-9.
14. Abrams D, Lévy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009;361:1548-59.
15. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002;16:1791-7.
16. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008;22:1759-67.
17. Tashiro K, Doi S, Moriwaka F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with magnetic resonance imaging verification and therapeutic trials with interferon. *J Neurol* 1987;234:427-9.
18. Nath A, Venkataramana A, Reich DS, et al. Progression of progressive multifocal leukoencephalopathy despite treatment with beta-interferon. *Neurology* 2006;66:149-50.
19. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009;66:255-8.
20. Naito K, Ueno H, Sekine M, et al. Akinetic mutism caused by HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy was successfully treated with mefloquine: a serial multimodal MRI Study. *Intern Med* 2012;51:205-9.
21. Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol* 2011;18:527-34.
22. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965-76.
23. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1681-91.
24. Masamed R, Meleis A, Lee EW, et al. Cerebral toxoplasmosis: case review and description of a new imaging sign. *Clin Radiol* 2009;64:560-3.
25. Cingolani A, De Luca A, Ammassari A, et al. PCR detection of *Toxoplasma gondii*-DNA in CSF for the differential diagnosis of AIDS-related focal brain lesions. *J Med Microbiol* 1996;45:472-6.
26. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, et al. Diagnosis of aids/related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997;48:687-94.
27. Volberding PA, Sande MA, Lange JMA, et al. *Global HIV/aids Medicine*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences;2008. p.375-391, p.399-413
28. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1643-8.
29. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:268-75.
30. Van Vonderen MGA, Gyssens IC, Hartwig NG, et al. Stichting werkgroep antibioticabeleid: Nationale AntibioticaBoekje. Beschikbaar via: <http://customid.duhs.duke.edu/NL/Main/Start.asp>
31. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with th acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1993;329:995-1000.
32. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults. *N Engl J Med* 1999;340:1301-6.
33. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. *Lancet* 2000; 355:2217-8.
34. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in Human Immunodeficiency Virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 2000;181:1635-42.
35. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007;21:2119-29.
36. Powderly WG. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. *Curr Infect Dis Rep* 2000;2:352-7.
37. Mathews VP, Alo PI, Glass JD, et al. AIDS-related CNS cryptococcosis: radiologic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992;13:1477-86.
38. Miszkiel KA, Hall-Craggs MA, Miller RF, et al. The spectrum of MRI findings

- in CNS cryptococcosis in AIDS. *Clin Radiol* 1996;51:842-50.
39. Bicanic T, Wood R, Meintjes G, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2008;47:123-30.
40. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004;363:1764-7.
41. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
42. Mussini C, Pezzotti P, Miró JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004;38:565-71.
43. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995;332:700-5.
44. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:291-6.
45. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:291-322.
46. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013;73:919-34.
47. Njei B, Kongnyuy EJ, Kumar S, et al. Optimal timing for antiretroviral therapy initiation in patients with HIV infection and concurrent cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD009012.
48. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and aids Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.
49. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS* 2009;23:701-6.
50. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hall HI, et al. Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980-2007. *JAMA* 2011;305:1450-9.
51. Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, et al. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol* 2011;101:257-65.
52. Cinque P, Brytting M, Vago L, et al. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 1993;342:398-401.
53. Bossolasco S, Cinque P, Ponzoni M, et al. Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with aids-related lymphoma. *J Neurovirol* 2002;8:432-8.
54. De Luca A, Antinori A, Cingolani A, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid EBV-DNA and IL-10 as markers for in vivo diagnosis of AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 1995;90:844-9.
55. Bossolasco S, Cinque P, Ponzoni M, et al. Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with aids-related lymphoma. *J Neurovirol* 2002;8:432-8.
56. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997;11:1725-30.
57. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol* 2007; 136:685-98.
58. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 15:2119-2127.
59. Travi G, Ferreri AJ, Cinque P, et al. Long-term remission of HIV-associated primary CNS lymphoma achieved with highly active antiretroviral therapy alone. *J Clin Oncol* 2012;30:e119-21.
60. Garg RK, Sinha MK. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neurol* 2011;258:3-13.
61. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:803-12.
62. Katrak SM, Shembalkar PK, Bijwe SR, et al. The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 2000;181:118-26.
63. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:230-8.
64. Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2005;192:2134-41.
65. Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 633-43.
66. Thwaites GE. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculous meningitis. *Curr Opin Neurol* 2013 [ahead of print].
67. Bakker M, Boeree MJ, Cerdá de Palou E, et al. Richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose 2005. Beschikbaar via: http://www.nvalt.nl/uploads/ko/_k/ko_kjkVTGtXo6SX9gV3TzA/Medicamenteuze-behandeling-van-TBC.pdf
68. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, issue 1. Art. No.: CD002244. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub3.
69. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1471-81.
70. Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV) – associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374-83.
71. Török ME, Chau TT, Mai PP, et al. Clinical and microbiological features of HIV-associated tuberculous meningitis in Vietnamese adults. *PLOS One* 2008;3:e1772.
72. Maschke M, Kastrup O, Diener HC. CNS manifestations of cytomegalovirus infections: diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2002;16:303-15.

73. Walot I, Miller BL, Chang L, et al. Neuroimaging findings in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:906-19.
74. Holland NR, Power C, Mathews VP, et al. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurology* 1994;44:507-14.
75. Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al. Diagnosis and clinical management of neurological disorders caused by cytomegalovirus in AIDS patients. European Union concerted action on virus meningitis and encephalitis. *J Neurovirol* 1998;4:120-32.
76. Debiasi RL, Tyler KL. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:903-25.
77. Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, et al. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2000;14:517-24.
78. Anders HJ, Goebel FD. Neurological manifestations of cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J STD AIDS* 1999;10:151-9.
79. Johnson T, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome and the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2011;24:284-90.
80. Martin-Blondel G, Delobel P, Blancet A, et al. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. *Brain* 2011;134:928-46.
81. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:251-61.
82. Riveiro-Barciela M, Falcó V, Burgos V, et al. Neurological opportunistic infections and neurological immune reconstitution syndrome: impact of one decade of highly active antiretroviral treatment in a tertiary hospital. *HIV Med.* 2013;14:21-30.
83. Post MJ, Thurnher MM, Clifford DB, et al. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 1: overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012 [ahead of print].
84. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:238-50.
85. Armstrong WS. The immune reconstitution inflammatory syndrome: a clinical update. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:39-45.