

Lavori
originali

Original
articles

Meningite purulenta complicata come patologia d'esordio di una infezione da HIV occulta

Complicated purulent meningitis as first manifestation of a hidden HIV disease

Roberto Manfredi, Francesco Chiodo

Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale,
Sezione di Malattie Infettive, Università di Bologna, Bologna

■ INTRODUZIONE

S*treptococcus pneumoniae*, un microorganismo patogeno acquisito per lo più in comunità, è responsabile del 20% circa di tutti i casi di meningite batterica in età adulta ed in età pediatrica [1-3]. I foci di disseminazione possono essere rappresentati da localizzazioni contigue (quali otite, mastoidite o sinusite), o sedi distanti (es. polmonite o endocardite), in quest'ultimo caso tramite disseminazione ematogena. Frequenti e gravi complicazioni pneumococciche si osservano in presenza di specifiche condizioni predisponenti: splenectomia o asplenia, mieloma multiplo, ipogammaglobulinemia, alcolismo, malnutrizione, età avanzata, affezioni renali o epatiche croniche, neoplasie, diabete mellito, e fratture della base cranica [1-6], nonché l'infezione da HIV.

Nonostante che tra i pazienti con infezione da HIV le infezioni batteriche si riscontrino con frequenza elevata, a seguito del prolungamento della sopravvivenza in condizioni di grave immunodepressione, della frequente ospedalizzazione, dell'uso di procedure diagnostiche o terapeutiche invasive, e del largo impiego di agenti antinfettivi ad ampio spettro e di steroidi, non è stata finora osservata alcuna evidente correlazione tra malattia da HIV e meningite purulenta [3, 7-12].

Obiettivo del nostro report è descrivere un caso di infezione da HIV diagnosticata in concomitanza con una meningite pneumococcica grave e complicata, sulla base di una rassegna delle più recenti evidenze di letteratura.

■ CASO CLINICO

Un uomo di 45 anni di età, con anamnesi negativa per patologie sistemiche di rilievo, veniva ospedalizzato d'urgenza a seguito dell'esordio improvviso di ipertensione, vomito cerebrale ripetuto, grave cefalea, rigidità nucale, confusione mentale e polipnea. Il sospetto di una meningite acuta, ha richiesto una rachicentesi immediata. Il liquor mostrava una pressione d'apertura elevata ed un aspetto torbido: l'esame citochimico evidenziava elevati livelli di albumina (3.24 g/dL) e di acido lattico (>10 mMol/L), glicorachia ridotta (2,0 mg/dL), e oltre 3.000 leucociti/ μ L nel sedimento (per lo più granulociti neutrofili). L'eziologia pneumococcica, fortemente sospettata a seguito del rilievo microscopico di innumerevoli diplococchi grampositivi, veniva confermata dalla positività del test rapido di agglutinazione al latex, ed in seguito dall'isolamento e dall'identificazione in coltura (mentre gli altri esami colturali praticati risultavano negativi). L'antibiogramma dei patogeni isolati, effettuato con una tecnica di microdiluzione in brodocoltura e con l'ausilio di un saggio del commercio (Sceptor[®], Becton-Dickinson), mostrava completa sensibilità verso tutte le molecole saggiate (penicillina, ampicillina, piperacillina, ticarcillina-acido clavulanico, cefalotina, ceftriaxone, eritromicina, clindamicina, cloramfenicolo, tetraciclina, cotrimoxazolo e teicoplanina. Nonostante l'inizio tempestivo della terapia antimicrobica con ceftriaxone e.v. (4 g/die) e con cloramfenicolo e.v. (2 g/die), nel giorno successivo il quadro neurologico peggiorò.

rava, a seguito della comparsa di alterazioni della coscienza, crisi convulsive, ed anisocoria. Un lento e progressivo miglioramento delle condizioni cliniche e neurologiche si otteneva soltanto dopo la terza giornata di terapia; ma persistevano lieve febbre e cefalea, nonché una severa ipoacusia bilaterale.

Pertanto dopo la prima settimana veniva modificata la terapia antibiotica, introducendo ticarcillina-acido clavulanico e.v. (4.5 g/die) e netilmicina e.v. (300 mg/die), somministrate per ulteriori 14 giorni. Poiché l'esame emocromocitometrico mostrava il persistere di grave linfopenia (leucociti totali 11.670/ μ L, linfociti 730/ μ L), si è proceduto a tipizzazione linfocitaria, evidenziando una conta di cellule CD4+ molto ridotta (59/ μ L). Dopo aver ottenuto il consenso del paziente, veniva effettuata sierologia per HIV-1, che risultava positiva al test di screening e a quello di conferma eseguito con immunoblotting; la valutazione della carica virale di HIV-1 mostrava ben 58.000 copie/mL. Dopo la decima giornata di ricovero, si registrava una pressoché completa remissione di tutti i segni e sintomi clinici e neurologici, con parallelo miglioramento delle alterazioni liquorali, ma persisteva una profonda sordità bilaterale, di cui si confermava l'origine neurosensoriale, con cofosi all'orecchio destro, e severa ipoacusia nel campo di frequenze medie e basse a sinistra. Un esame TC con mezzo di contrasto dell'encefalo, della base del cranio e del massiccio facciale mostrava segni evidenti di una progressiva otite media con mastoidite, nonché una sinusite bilaterale (probabili foci di origine della meningite pneumococcica). L'esame radiologico del torace risultava invece negativo. Nel corso dei successivi 18 mesi di follow-up, il paziente veniva trattato con una potente terapia antiretrovirale di combinazione (lamivudina, stavudina e ritonavir), ottenendo un evidente miglioramento dei marker laboratoristici di progressione dell'infezione da HIV (conta dei linfociti CD4+ pari a 322/ μ L, e negativizzazione della carica virale di HIV-1), pur persistendo una grave ipoacusia bilaterale di tipo centrale, come sequela della progressiva meningite pneumococcica.

■ DISCUSSIONE

S. pneumoniae rappresenta un patogeno ben noto in corso di infezione da HIV: sin dai primi anni della pandemia HIV, nei pazienti sieropositivi è stato dimostrato un significativo aumento di frequenza delle complicazioni pneumococciche,

con tendenza a recidivare [2, 4-7, 9-11, 13-20]. L'incidenza di sepsi e batteriemia da *S. pneumoniae* è stata stimata nell'ordine dell'1% per paziente-anno, rispetto allo 0,07% per paziente-anno calcolato nella popolazione generale di corrispondente età [7], con un incremento di incidenza delle polmoniti pari ad almeno 7 volte [15]. Inoltre, nel corso dell'ultimo decennio si è osservato in molti Paesi un incremento della prevalenza complessiva delle infezioni pneumococciche invasive, ritenuto, almeno in parte, attribuibile alla pandemia da HIV, cosicché il rilievo di un'infezione grave da *S. pneumoniae*, in assenza di evidenti fattori di rischio, merita indagini tendenti ad escludere un'eventuale infezione da HIV concomitante [5-7, 12-14, 21, 22], o altre patologie di natura sistemica [2, 5, 6]. In particolare, *S. pneumoniae* rappresenta uno degli agenti microbici più frequentemente responsabili di batteriemia in corso di infezione da HIV, sia nell'adulto che nel bambino [4, 6, 9, 13-15, 17, 18, 20, 21, 23]. L'incidenza più elevata di sepsi da *S. pneumoniae* (fino a 42.5 casi per 1.000 persone-anno) e l'associazione con una più grave compromissione del sistema immune, sono state segnalate dai Paesi in via di sviluppo [9, 16, 18], mentre nelle regioni industrializzate la frequenza di questa infezione è, con tutta probabilità, in diminuzione, a seguito di una più precoce identificazione dell'infezione da HIV, della diffusione della vaccinazione anti-*S. pneumoniae*, e dei benefici indiretti indotti dalla profilassi della pneumocistosi operata con cotrimoxazolo [19]. Nonostante che i pazienti HIV-positivi non mostrino un indice di colonizzazione da *S. pneumoniae* significativamente più elevato rispetto ai soggetti sani [13], numerose anomalie del sistema immune correlate con l'infezione da HIV possono favorire l'aumentata frequenza di complicanze causate da questo patogeno, ivi compresi una bassa conta di linfociti CD4+ (100-550 cellule/ μ L per gli adulti, oltre 600 cellule/ μ L per i bambini) [6, 9, 13, 17], alterazioni della sintesi delle immunoglobuline, anomalie della chemiotassi e della funzione battericida dei fagociti, e riduzione dei livelli di IgA secretorie, mentre la neutropenia in sé non sembra rappresentare un fattore di rischio aggiuntivo [2, 4, 12, 13, 17]; infine anche la splenectomia sembra costituire una condizione favorente [19].

Le complicazioni da *S. pneumoniae* possono intervenire in ogni stadio dell'infezione da HIV; polmonite o sepsi possono talora costituirne la prima manifestazione clinica, mentre circa la metà dei casi intervengono in pazienti già affet-

ti da AIDS conclamato. Batteriemia ed infezione respiratoria contratta in comunità (spesso in associazione tra loro) rappresentano le complicazioni pneumococciche di più comune rilievo in corso di malattia da HIV [2, 4, 7, 9-18, 21]. L'esordio ed il decorso di queste patologie sono in genere simili a quelli osservati nei pazienti non HIV-positivi, con l'eccezione di una più frequente tendenza alla disseminazione (batteriemia), e di una notevole incidenza di recidive nelle fasi più avanzate della malattia da HIV, mentre non si osservano differenze nella stagionalità e nella distribuzione dei diversi sierotipi batterici [5-7, 12-15, 17, 18, 20]. Alcuni autori hanno comunque osservato una maggiore frequenza di quadri clinici atipici di polmonite (spesso caratterizzata da complicazioni locali), ed altre presentazioni insolite (es. *purpura fulminans* e mediastinite) [13, 21]. La maggior parte degli studi non ha, però, fatto rilevare significative differenze nella prognosi, tra pazienti con e senza infezione da HIV [4, 6, 12]. Alcuni autori hanno comunque sottolineato la possibilità che i soggetti HIV-positivi possano soffrire di un decorso più severo e di una più elevata mortalità per infezione disseminata, sepsi complicata da shock settico, e localizzazioni al sistema nervoso centrale [7, 10, 11, 15-17, 21, 24, 25], mentre in altri studi i pazienti con malattia da HIV sembravano godere di una prognosi addirittura più favorevole, con ridotta mortalità associata [5, 12, 13], attribuita in questi casi ad un'età mediamente meno avanzata, ad un più rapido accesso a diagnosi e trattamento, ed all'assenza di patologie cardiopolmonari concomitanti nei soggetti HIV-positivi.

A seguito di una rassegna della letteratura internazionale effettuata con l'ausilio iniziale del database bibliografico Index Medicus-Medline[®], abbiamo ritrovato segnalazioni relative a soli 25 casi di meningite pneumococcica osservati in pazienti HIV-positivi in età adulta (21 casi) [3, 6, 7, 9, 12, 24-28] ed in età pediatrica (4 casi) [17, 26], nell'arco di tempo compreso da 1985 ad oggi. Purtroppo, la maggior parte degli episodi di malattia sono stati riportati in casistiche generali dedicate alle infezioni batteriche o alle complicazioni opportunistiche in corso di infezione da HIV ed MDS, cosicché nella maggior parte dei casi non sono disponibili informazioni complete circa l'epidemiologia, il quadro clinico, e la terapia di ciascun singolo caso riportato. Negli episodi segnalati dal continente africano, la conta dei linfociti CD4+ era mediamente più ridotta, oscillando tra 100 e 150 cellule/ μ L [3, 9], mentre

nei casi descritti nei Paesi industrializzati il deficit immunitario era meno evidente (con conta dei linfociti CD4+ spesso $>500/\mu$ L) [25, 27]. Non si evidenziavano invece differenze sostanziali nelle alterazioni liquorali, salvo una riduzione della cellularità riportata in una casistica [17]. È, quindi, ancora controversa la questione se l'infezione da HIV predisponga a sviluppare complicazioni pneumococciche di maggiore severità, sebbene nei pazienti con meningite sia stata osservata una frequenza più elevata di batteriemia [6, 12, 25, 27] e di broncopolmonite [6, 17]; parotite suppurativa ed un ascesso linfoghiandolare sono stati segnalati in un solo paziente [28]. Nel complesso, sono stati registrati 9 casi letali di meningite pneumococcica in pazienti con infezione da HIV [16, 17, 24, 25], 5 dei quali in una serie di 6 pazienti descritti in Tanzania [18], e ben tre intervenuti in soggetti che avevano in precedenza ricevuto la vaccinazione anti-pneumococcica [24, 25, 27]. Un solo report ha però segnalato un possibile aumento dell'indice di letalità della meningite pneumococcica nei pazienti con infezione da HIV, rispetto alla popolazione generale [17].

Anche un decorso recidivante è stato segnalato raramente (due soli casi intervenuti in età pediatrica) [26], mentre la maggior parte dei casi con sequele neurologiche si sono verificati in Paesi in via di sviluppo (ma con incidenza non significativamente diversa rispetto a quella osservata nella popolazione generale seguita nelle stesse regioni del mondo) [3, 9, 18]. Nei microorganismi isolati da due pazienti HIV-positivi si sono osservati difetti della lisi cellulare dopo esposizione agli antibiotici [26], ma una vera e propria chemioresistenza a penicillina o ad altri composti è stata dimostrata in soli tre pazienti [17, 27]. Di conseguenza, la risposta terapeutica agli antibiotici β -lattamici (per lo più penicillina, ampicillina, cefotaxime e ceftriaxone), è stata descritta come soddisfacente nella maggior parte dei casi valutabili [3, 6, 18, 26-28]; in un solo paziente si è resa necessaria l'aggiunta in terapia di vancomicina [27].

D'altra parte, la precedente somministrazione di cotrimoxazolo (come chemioprolifassi dell'infezione da *P. carinii*), non ha conferito protezione nei confronti della meningite pneumococcica in almeno tre casi [17, 28]. È stato inoltre recentemente descritto un caso di meningite da *S. pneumoniae* ad andamento ricorrente in un bambino affetto da sarcoma di Kaposi, con bassa conta di linfociti CD4+, un'alterata risposta anticorpale verso lo pneumococco, ma in assenza di infe-

zione da HIV [29]. È stato infine segnalato il caso clinico relativo ad un paziente con accessi cerebrali multipli diagnosticati in concomitanza con l'infezione da HIV [21]. In ogni caso, una meningite pneumococcica come patologia d'esordio della malattia da HIV non è stata finora descritta, in base a quanto ci è a tutt'oggi noto. Sul versante terapeutico, nel corso degli ultimi 10 anni la chemioresistenza di *S. pneumoniae* si è diffusa nei confronti di numerosi composti di comune impiego terapeutico, quali penicillina, cefalosporine, eritromicina, cloramfenicolo, tetracicline e cotrimoxazolo; i dati ottenuti *in vitro* sono apparsi ben correlati con una riduzione della risposta terapeutica *in vivo* [2, 4, 6, 18, 20, 22, 30-33]. I livelli di suscettibilità ai farmaci antimicrobici sembrano comunque presentare ampie variazioni geografiche, tanto che alcuni recenti studi batteriologici hanno evidenziato una pressoché totale assenza di resistenze [12]. In particolare, un aumento delle resistenze dei ceppi di *S. pneumoniae* isolati da pazienti con infezione da HIV si è osservato in Spagna [22], Kenya [18], a Sudafrica (con oltre il 15% dei ceppi altamente penicillino-resistenti, ed un numero crescente di patogeni divenuti multiresistenti) [20], sebbene altri autori non considerino l'infezione da HIV come un fattore predisponente lo sviluppo di farmaco-resistenza [4, 6, 13]. In una nostra recente esperienza, resistenze "intermedie" alla penicillina sono state rilevate nel 37% di 45 ceppi di *S. pneumoniae* isolati da soggetti HIV-positivi, ma nessun microorganismo si è dimostrato altamente resistente; il 49% dei ceppi batterici erano resistenti al cotrimoxazolo, il 15% alle tetracicline, ed il 5% all'eritromicina e alla clindamicina, mentre resistenze multiple erano presenti per lo più in ceppi con una sensibilità di grado intermedio alla penicillina [33]. Altri studi hanno evidenziato che alcuni sierotipi di *S. pneumoniae* (in particolare il 9, il 14 ed il 23) [4, 6, 20, 34], ed in particolare i ceppi isolati dal liquor [6], sembrano esprimere più elevati livelli di chemioresistenza. In particolare, la ridotta sensibilità verso penicillina, ampicillina e cloramfenicolo, e più di recente anche verso le cefalosporine di seconda e terza generazione [30-32, 35], pone problemi di grande rilievo nel *management* della meningite da *S. pneumoniae*, poiché la necessità di optare per farmaci in grado di penetrare efficacemente attraverso la barriera emato-encefalica, riduce ulteriormente lo spettro di molecole potenzialmente utili [3, 20, 31, 32, 34, 35]. Da queste osservazioni consegue che la penicillina non può essere più raccomandata come

terapia iniziale, specialmente nel sospetto di una meningite, mentre il trattamento antibiotico dovrebbe essere guidato dai pattern di sensibilità rilevati a livello locale, e dall'antibiogramma eseguito sui patogeni isolati in coltura [2, 4, 6, 20, 22, 30-32, 34, 35]. I regimi di terapia empirica attualmente consigliati per la meningite pneumococcica (nonché per le infezioni pericolose per la vita in pazienti ad alto rischio) comprendono una cefalosporina di seconda o terza generazione (es. cefotaxime o ceftriaxone), da sola o in associazione con vancomicina o rifampicina. L'imipenem ed il meropenem sono farmaci molto promettenti, come pure i nuovi fluorochinolonici ed i macrolidi; tuttavia la ridotta penetrazione liquorale di queste due ultime classi di composti ne limita fortemente l'impiego in corso di meningite [2, 17, 20, 30-32, 34, 35].

Le strategie di prevenzione delle infezioni pneumococciche invasive nei pazienti con infezione da HIV comprendono la somministrazione periodica di immunoglobuline intere per via e.v. nei bambini [23], e la vaccinazione con il preparato specifico.

In corso di infezione da HIV è stata però osservata una ridotta risposta immune al vaccino, ed in alcuni pazienti vaccinati sono intervenute complicazioni pneumococciche gravi, in taluni casi addirittura letali [6, 20, 24, 25, 27, 34]; anche per questi motivi è in fase di avanzata sperimentazione un vaccino (*protein-conjugated*) dotato di più elevata immunogenicità [6, 25]. Il cotrimoxazolo somministrato in regime di profilassi è probabilmente efficace nel limitare la frequenza di complicazioni da *S. pneumoniae* in pazienti con malattia da HIV in fase avanzata ed una conta di linfociti CD4+ inferiore a 200/ μ L, mentre una chemiopprofilassi con penicillina, sebbene suggerita da alcuni autori [7, 13], non è attualmente raccomandata, a seguito della diffusione delle resistenze tra gli isolati di *S. pneumoniae* a livello mondiale [6, 20].

In conclusione, il caso clinico da noi riportato sottolinea la possibilità che una grave meningite da *S. pneumoniae* si presenti come prima manifestazione di un'infezione da HIV rimasta fino ad allora occulta. Nonostante il favorevole profilo di sensibilità agli antibiotici del ceppo isolato, ed una tempestiva ed appropriata terapia antimicrobica, il nostro paziente ha presentato una remissione clinica molto lenta, e ha sofferto di sequele neurosensoriali permanenti (ipoacusia centrale bilaterale). Poiché l'infezione da HIV rappresenta un rilevante fattore di rischio per lo sviluppo di complicazioni pneumo-

cocciche di tipo invasivo, l'insorgenza di un simile quadro clinico consiglia un approfondimento diagnostico e la ricerca di eventuali immunodeficienze concomitanti, specialmente nel caso di pazienti relativamente giovani ed in as-

senza di patologie sistemiche importanti.

Key words: meningitis, Streptococcus pneumoniae, HIV infection

RIASSUNTO

Gli autori presentano un caso clinico di grave meningite da Streptococcus pneumoniae, che ha contribuito a far diagnosticare una concomitante infezione da HIV, rimasta fino ad allora occulta. Nonostante il rilievo di un favorevole profilo di sensibilità in vitro dei patogeni isolati ed un tempestivo trattamento an-

tibiotico, all'infezione hanno fatto seguito sequele neurologiche permanenti (grave ipoacusia bilaterale, di natura neurosensoriale). Il ruolo delle complicazioni pneumococciche in corso di infezione da HIV ed AIDS viene discusso sulla base delle più recenti evidenze di letteratura.

SUMMARY

A case report of severe Streptococcus pneumoniae meningitis, prompting the diagnosis of a concurrent occult HIV infection, is presented. Despite a favorable in vitro susceptibility profile of the isolated microbial strain and timely antibiotic treat-

ment, our patient suffered from permanent neurological sequelae (severe bilateral central hypacusia). The role of pneumococcal complications in the context of HIV disease and AIDS is reviewed in light of recent findings reported in the literature.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Wenger J.D., Hightower A.W., Facklam R.R., et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J. Infect. Dis.* 162, 1316-1323, 1990.
- [2] Musher D.M. Infections caused by Streptococcus pneumoniae: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. *Clin. Infect. Dis.* 14, 801-809, 1992.
- [3] Ford H., Wright J. Bacterial meningitis in Swaziland: an 18 month prospective study of its impact. *J. Epidemiol. Community Health* 48, 276-280, 1994.
- [4] Nava J.M., Bella F., Garau J., et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: a population-based study. *Clin. Infect. Dis.* 19, 884-890, 1994.
- [5] Rodriguez Creixems M., Muñoz P., Miranda E., Pelaez T., Alonso R., Bouza E. Recurrent pneumococcal bacteremia. A warning of immunodeficiency. *Arch. Intern. Med.* 156, 1429-1434, 1996.
- [6] Frankel R.E., Virata M., Hardalo C., Altice F.L., Friedland G. Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 23, 577-584, 1996.
- [7] Redd S.C., Rutherford G.W., Sande M.A., et al. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *J. Infect. Dis.* 162, 1012-1017, 1990.
- [8] Kipp W., Kamugisha J., Rehle T. Meningococcal me-

- ningitis and HIV infection: results from a case control study in western Uganda. *AIDS* 6, 1557-1558, 1992.
- [9] Grant A.D., Djomand G., Smets P., et al. Profound immunosuppression across the spectrum of opportunistic disease among hospitalized HIV-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 11, 1357-1364, 1997.
- [10] Brettell R.P. Bacterial infections in HIV: the extent and nature of the problem. *Int. J. STD AIDS* 8, 5-15, 1997.
- [11] Kovacs A., Leaf H.L., Simberkoff M.S. Management of the HIV-infected patient. *Bacterial infections. Med. Clin. North Am.* 81, 319-343, 1997.
- [12] Torres J.M., Cardenas O., Vasquez A., Schlossberg D. Streptococcus pneumoniae bacteremia in a community hospital. *Chest* 113, 387-390, 1998.
- [13] Janoff E.N., O'Brien J., Thompson P. et al. Streptococcus pneumoniae colonization, bacteremia, and immune response among persons with human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 167, 49-56, 1993.
- [14] Chirungi V.A., Edelstein H., McCabe R. Pneumococcal bacteremia as a marker for human immunodeficiency virus infection in patients without AIDS. *South Med. J.* 83, 895-899, 1990.
- [15] Pesola G.L., Charles A. Pneumococcal bacteremia with pneumonia. Mortality in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 101, 150-155, 1992.
- [16] Pallangyo K., Hakanson A., Lema L., et al. High HIV seroprevalence and increased HIV-associated mortality among hospitalized patients with deep bacterial infections in Dar el Salaam, Tanzania. *AIDS* 6, 971-976, 1992.
- [17] Gesner M., Desiderio D., Kim M., et al. Streptococ-

- cus pneumoniae in human immunodeficiency type 1-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 13, 697-703, 1994.
- [18] Gilks C.F., Ojoo S.A., Ojoo J.C., et al. Invasive pneumococcal disease in a cohort of predominantly HIV1 infected female sex-workers in Nairobi, Kenya. *Lancet* 347, 718-723, 1996.
- [19] Earhart K.C., Wallace M.R. The changing epidemiology of pneumococcal bacteremia in human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 174, 242-244, 1996.
- [20] Crewe-Brown H.H., Karstaedt A.S., Saunders G.L., et al. *Streptococcus pneumoniae* blood culture isolates from patients with and without human immunodeficiency virus infection: alterations in penicillin susceptibilities and in serogroups or serotypes. *Clin. Infect. Dis.* 25, 1165-1172, 1997.
- [21] Rodriguez M.C., Musher D.M., Hamill R.J., et al. Unusual manifestations of pneumococcal infection in HIV-infected individuals: the past revisited. *Clin. Infect. Dis.* 14, 192-199, 1992.
- [22] Bouza E., Muñoz P. Penicillin-resistant pneumococci in adult disease with special reference to AIDS patients. *Microb. Drug. Resist.* 1, 9-28, 1995.
- [23] Mofenson L.M., Moye J., Bethel J., Hirschhorn R., Jordan C., Nugent R. Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of $0.20 \times 10^9/L$ or more. *JAMA* 268, 483-488, 1992.
- [24] Flegg P.J., Brettle R.P., Bell J.E., Bird A.G., Busuttill A. Fatal pneumococcal meningitis in an HIV-infected drug user despite previous pneumococcal immunization. *Int. J. STD AIDS* 5, 221-222, 1994.
- [25] Willocks L.J., Vithayathil K., Tang A., Noone A. Pneumococcal vaccine and HIV infection: report of a vaccine failure and reappraisal of its value in clinical practice. *Genitourin. Med.* 71, 71-72, 1995.
- [26] Tuomanen E., Pollack H., Parkinson A., et al. Microbiological and clinical significance of a new property of detective lysis in clinical strains of pneumococci. *J. Infect. Dis.* 158, 36-43, 1988.
- [27] Gellert G., Bock B.V., Meyers H., Robertson C., Ehling L.R. Penicillin-resistant pneumococcal meningitis in an HIV-infected man. *N. Engl. J. Med.* 325, 1047-1048, 1991.
- [28] Stellbrink H.J., Albrecht H., Greten H. Pneumococcal parotitis and cervical lymph node abscesses in an HIV-infected patient. *Clin. Investig.* 72, 1037-1040, 1994.
- [29] Kusenbach G., Rübben A., Schneider E.M., et al. Herpes virus (KSHV) associated Kaposi sarcoma in a 3-year old child with non-HIV-induced immunodeficiency. *Eur. J. Pediatr.* 156, 440-443, 1997.
- [30] Lister P.D. Multiply-resistant *Pneumococcus*: therapeutic problems in the management of serious infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 14 (suppl. 1), 18-25, 1995.
- [31] Friedland I.R., McCracken G.H. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N. Engl. J. Med.* 331, 377-382, 1994.
- [32] Bradley J.S., Scheld W.M. The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. *Clin. Infect. Dis.* 24 (suppl. 2), S213-S221, 1997.
- [33] Mastroianni A., Coronado O., Nanetti A., Manfredi R., Chiodo F. Penicillin-resistant pneumococci in AIDS. *Clin. Microbiol. Infect.* 3 (suppl. 2), 361, 1997.
- [34] Leggiadro R.J. The clinical impact of resistance in the management of pneumococcal disease. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 11, 867-874, 1997.
- [35] Friedland L.R., Shelton S., Paris M., et al. Dilemma in diagnosis and management of cephalosporin resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12, 196-200, 1993.