Meningo-encefalita virală

I. Steiner,[1,2] H. Budka,[2] A. Chaudhuri,[3] M. Koskiniemi,[4] K. Sainio,[5] O. Salonen,[5] P.G.E. Kennedy[6]

[1]Rabin Medical Center, Petach Tiqva, Israel, and Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; [2]Institute of Neurology, Medical University of Vienna, Austria; [3]Essex Centre for Neurological Sciences, Queen's Hospital, Romford, UK; [4]Haartman institute, University of Helsinki, Finland; [5]University of Helsinki, Finland; [6]Institute of Neurological Sciences, Southern General Hospital, Glasgow, Scotland, UK

Introducere

Implicarea clinică a sistemului nervos central (SNC) constituie o manifestare neobișnuită a infecțiilor virale la om. Afectarea creierului și consecințele afecțiunilor depind de agentul patogen specific, starea imunologică a gazdei și de factorii de mediu. Deși există terapii specifice doar pentru câțiva dintre agenții virali, un diagnostic corect și tratamentul de susținere și simptomatic (atunci când nu există o terapie specifică) sunt obligatorii pentru asigurarea celui mai bun prognostic (pentru revizuiri vezi [1-7]). Acest document urmărește abordarea clinică optimă a infecțiilor virale ale SNC.

Clasificarea indicatorilor folosiți în aceste ghiduri pentru intervențiile terapeutice și diagnostic este conform Brainin *și colab.* [8], acestea fiind detaliate în tabelele 25.1-25.4.

Metode

Am investigat MEDLINE (National Library of Medicine) între 1966 și septembrie 2009 pentru date din literatură. Am inclus în studiul nostru numai lucrările de cercetare pe oameni, redactate în limba engleză. Termenii folosiți pentru căutare au fost: encefalită virală, encefalită, meningită virală, meningoencefalită şi encefalomielită. Ulterior am limitat căutarea folosind ca termeni: diagnostic, MR, PET, SPECT, EEG, lichid cefalorahidian, patologie, tratament şi terapie antivirală. Au fost incluse totodată și articole de revizuire sau capitole de cărți dacă s-a considerat că oferă abordări globale ale subiectului. Alegerea finală a referințelor bibliografice s-a bazat pe aprecierea proprie a relevanței în privința subiectului tratat. Recomandările făcute au fost stabilite prin consensul autorilor și se bazează pe informațiile și experiența clinică proprie. Atunci când nu am dispus de informații, dar consensul între noi a fost clar ne-am prezentat opiniile sub forma Recomandărilor de Bună Practică Medicală *(RBP)*.

Definiții și scop

Encefalita reprezintă prezența unui proces inflamator în parenchimul cerebral asociat cu semne clinice de disfuncție a creierului. Aceasta se poate datora fie unui status non-infecțios, cum ar fi encefalomielita acută diseminată (ADEM) sau unui proces infecțios care este difuz și de obicei viral. Virusul Herpex simplex tip 1 (HSV-1), virusul varicelo-zosterian (VZV), virusul Epstein-Barr (EBV), virusul urlian, virusul rujeolos și

enterovirusurile, sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor de encefalită virală la persoanele imunocompetente [1]. Totuși aceasta depinde de continent și de factorii de mediu. Astfel, virusul West Nile (WNV) a devenit o cauză importantă a encefalitei virale din SUA [6]. Între cauzele non-virale ale encefalitei pot fi afecțiuni ca tuberculoza, ricketsioza, tripanosomiaza, care vor fi discutate în capitolul de diagnostic diferențial.

Tabelul 25.1 Schema de clasificare a dovezilor pentru intervenția terapeutică.

Clasă I: Un studiu prospectiv (cu date culese în timp real) proiectat în mod adecvat, randomizat, studiu controlat clinic cu secretizarea evaluării rezultatelor, efectuat pe o populație reprezentativă sau o sinteză adecvată a studiilor controlate, aleatoriu, cu secretizarea rezultatelor, studii efectuate în populații reprezentative; se vor respecta următoarele cerințe:

(a) Disimularea randomizării

(b) Rezultatele primare sunt precis determinate

(c) Sunt precis stabilite criteriile de excludere/includere

(d) Consemnarea adecvată a subiecților excluși și a celor tratați încrucișat, al căror număr trebuie să fie suficient de mic pentru a se evita erorile potențiale

(e) Sunt prezentate valorile de referință ale indicatorilor și valorile echivalente în cadrul loturilor aflate în tratament , sau sunt date ajustările statistice corespunzătoare pentru diferențe

Clasă II: Studiu prospectiv de cohortă a unui lot dintr-o populație reprezentativă, cu secretizarea evaluării rezultatelor, care respectă criteriile (a)-(e) de mai sus sau un studiu controlat randomizat efectuat într-o populație reprezentativă, care nu respectă unul dintre criteriile (a)-(e).

Clasă III: Toate celelalte studii (inclusiv studiile de evaluare a evoluției unor subiecți de control, sau studii în care subiecții reprezintă propria referință) efectuate pe populații reprezentative, studii în care evaluarea efectelor este independentă de tratamentul pacientului

Clasă IV: Date obținute din studii necontrolate, serii de cazuri, raportări de cazuri sau opinia unui expert

Tabel 25.2 Schema de clasificare a dovezilor pentru încadrarea recomandărilor pentru intervenția terapeutică.

Nivelul A (care desemnează drept cert eficient, neeficient sau dăunător) necesită cel puțin existența unui studiu convingător de Clasă I sau cel puțin a două studii consistente, convingătoare de Clasă II

Nivelul B (probabil eficient, neeficient sau dăunător) necesită cel puțin un studiu convingător de Clasă II sau existența unor dovezi atotcuprinzătoare de Clasă III

Nivelul C (posibil eficient, neeficient sau dăunător) necesită minim 2 studii convingătoare de Clasă III

Tabelul 25.3 Schema de clasificare a dovezilor pentru stabilirea diagnosticului.

Clasă I: Un studiu prospectiv pe un lot cu spectru larg, de persoane cu suspiciune de diagnostic, folosindu-se standardul ”de aur” pentru definirea cazurilor, testele de evaluare fiind efectuate în orb, cu existența unor teste corespunzătoare pentru evaluarea preciziei diagnosticului

Clasă II: Un studiu prospectiv pe un lot cu spectru redus de persoane cu diagnostic bănuit sau un studiu proiectat corespunzător pe un lot de spectru larg cu persoane cu un diagnostic stabilit (pe baza standardului ”de aur”) care este comparat cu un lot de control de spectru larg, în care testele se aplică într-o evaluare „în

orb", studiul implicând controlul corespunzător al acurateței testelor de diagnostic

Clasă III: Datele obținute dintr-un studiu retrospectiv în care fie persoanele cu diagnostic stabilit, fie lotul de control sunt de spectru îngust, iar testele sunt aplicate printr-o evaluare "în orb"

Tabelul 25.4 Schema de clasificare a dovezilor pentru încadrarea recomandărilor pentru metodele de diagnostic.

Nivelul A (clasificat ca nivel util/predictiv sau inutil/predictiv) necesită cel puțin un studiu de Clasă I sau cel puțin 2 studii consistente, convingătoare de Clasă II

Nivel B (clasificat ca probabil util/predictiv sau probabil inutil/predictiv) necesită cel puțin un studiu convingător de Clasă II sau dovezi incontestabile în cadrul unui studiu de Clasă III

Nivel C (clasificat ca posibil util/predictiv sau posibil inutil/predictiv) necesită cel puțin două studii convingătoare de Clasă III

Encefalita trebuie diferențiată de encefalopatie, care se definește ca o afectare a funcțiilor creierului care nu este provocată de un proces direct structural sau inflamator. Aceasta din urmă este mediată printr-un proces metabolic și poate fi provocată de intoxicări, droguri, disfuncții de organ sistemice (de ex. ficat, pancreas), sau infecții sistemice care nu afectează direct creierul.

Structura sistemului nervos dictează gradul de implicare meningeală în encefalită și ca atare simptomele care indică meningita sunt invariabil însoțite de cele pentru encefalită. Mai mult, în tratate și în articolele de sinteză termenul de meningo-encefalită este folosit pentru procesul infecțios viral atât al creierului/măduvei spinării cât și a meningelui.

Manifestări clinice, date relevante personale și privind mediul

Diagnosticul encefalitei virale se suspectează în contextul unei afecțiuni virale însoțită de durere de cap, nivel alterat de conștiență și simptome sau semne de disfuncție cerebrală. Aceste simptome se pot clasifica în patru clase:disfuncții cognitive (tulburări acute de memorie, vorbire, orientare etc.); modificări de comportament (dezorientare, halucinații, psihoză, modificări de personalitate, agitație); afectări neurologice focale (cum ar fi anomie, disfazie, hemipareză); și convulsii. Dacă se suspectează un diagnostic abordarea trebuie să cuprindă o anamneză detaliată și o examinare minuțioasă generală și neurologică.

Anamneza este obligatorie în evaluarea pacientului suspect de encefalită virală. Este foarte important să se obțină informații relevante de la persoane însoțitoare (rude sau prieteni, etc.) dacă pacientul este confuz, agitat sau dezorientat. Localizarea geografică și istoria călătoriilor recente pot fi relevante pentru identificarea unor posibili agenți patogeni care sunt endemici sau răspândiți în anumite zone geografice (în exemplele de epidemii se include sindromul respirator acut, SARS, virusul Nipah sau infecțiile cu gripa A aviară H5N1). De asemenea aparițiile sezoniere pot fi importante pentru agenți patogeni cum ar fi virusul polio și WNV. Ocupația pacientului poate fi importantă (de exemplu, în cazul unui muncitor forestier cu boala Lyme).Contactul cu animalele, cum ar fi cele din gospodărie pot indica uneori cauza, deoarece animalele pot fi rezervoare pentru anumite virusuri (de exemplu,

epidemia de boală West Nile din 1999 din New York). Antecedente cum ar fi înțepături de insecte sau mușcături de animale pot fi relevante pentru infecția cu arbovirus sau pentru turbare. Este important eventualul contact anterior cu o persoană afectată de o boală infecțioasă. Statusul medical individual este de cea mai mare importanță. Astfel unii agenți patogeni virali sau non-virali duc la encefalită exclusiv sau mai frecvent, la persoanele tratate cu imunosupresoare.

Evaluarea cursului bolii, până la apariția semnelor neurologice poate da indicii privind etiologia bolii. De exemplu, infecția cu enterovirus are o evoluție tipic bifazică. Existența unei anomalii în afara sistemului nervos (de ex. tendința la sângerare în cazul febrei hemoragice) poate indica deasemenea un anumit agent patogen.

Examinarea generală. Infecția virală a sistemului nervos este de cele mai multe ori o parte dintr-o afecțiune infecțioasă sistemică generalizată. Astfel și alte organe pot fi implicate anterior sau în asociere cu manifestările la nivelul sistemului nervos central (SNC) și este necesară obținerea de date din antecedente sau pe parcursul examinării. Rash-urile cutanate însoțesc nu de puține ori infecțiile virale, parotidita se poate asocia cu oreionul, simptomele gastrointestinale cu boala enterovirală iar indiciile de căi respiratorii superioare pot fi asociate cu o infecție cu virus gripal sau cu encefalita HSV-1.

Examinarea neurologică. Constatările sunt legate de meningită și de perturbarea funcționării parenchimului cerebral. Astfel, semnele iritării meningeale și somnolența sugerează meningita, în timp ce modificările de comportament, tulburările cognitive, semnele neurologice de focar și convulsiile reflectă perturbarea funcțiilor cerebrale. Pot exista și semne suplimentare cum ar fi tulburări autonomice și hipotalamice, diabet insipid și sindromul unei secreții inadecvate de hormon antidiuretic. Simptomele și semnele constatate nu pot fi un instrument fidel pentru identificarea virusului implicat. Deasemenea, evoluția semnelor clinice și severitatea bolii depind de gazdă și de alți factori cum ar fi starea sistemului imunitar și vârsta și nu pot ghida pentru identificarea agentului patogen. În general, persoanele foarte tinere și cele foarte bătrâne înregistrează cele mai extinse și severe semne de encefalită.

Investigații pentru diagnostic

Generalități

Numărul de celule în sângele periferic și morfologia celulară sunt utile în diferențierea infecțiilor virale de cele non-virale. Este comună în encefalita virală apariția limfocitozei în sângele periferic. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) constituie de asemenea un test nespecific, care se găsește în valorile normale în cazul infecțiilor virale nediseminate, deși VSH ridicat poate indica tuberculoză sau malignitate [9], sau faptul că infecția virală este larg diseminată. Alte examinări generale, cum ar fi radiografia pulmonară sau hemocultura se fac în general pentru pacienții cu boală febrilă.

Alte examinări în infecțiile virale ale SNC sunt cele care caracterizează amploarea și natura implicării SNC (EEG și neuroimagistica) precum și încercările microbiologice de identificare a agentului patogen.

EEG

Electroencefalograma este considerată în general ca o investigaţie nespecifică, deşi este un mijloc util în anumite situaţii. Astfel în cazul leucoencefalitelor creşte activitatea lentă difuză iar în cazul polioencefalitei se înregistrează creşterea activităţii lente ritmice [10,11]. Totuşi, în practică, acestea sunt puţin utile pentru diagnosticul diferenţial. Deasemenea, aspectul EEG în cazul encefalitelor post-infecţioase diferă de cel al encefalitelor infecţioase numai în privinţa evoluţiei anomaliilor. Principala utilitate a EEG este capacitatea de a demonstra implicarea cerebrală în stadiile timpurii ale bolii. EEG este un indicator al implicării cerebrale şi de obicei indică o anomalie de fond înaintea evidenţierii implicării parenchimului prin neuroimagistică[12]. Numai în cazuri rare EEG poate manifesta modificări specifice care pot da indicaţii pentru diagnostic. Adesea se observă anomalii focale. S-a demonstrat că pe parcursul fazei acute, severitatea anomaliilor din EEG se corelează cu prognosticul [13]: Ameliorarea rapidă a EEG indică un prognostic pozitiv în timp ce lipsa ameliorării are o semnificaţie opusă [11] (Clasă IV). Anomaliile EEG dispar de obicei mai lent decât simptomele clinice [10].

EEG este aproape întotdeauna anormal în encefalita cu **herpes simplex** (HSE). Fondul lent este însoţit în acest caz de un focar temporal, care indică descărcări epileptiforme lateralizate periodice (PLEDs). Acestea apar în intervalul 2-14 zile de la debutul bolii [14], dar nu sunt specifice. Pentru a fi detectate aceste anomalii EEG sunt necesare adesea înregistrări în serie. La nou născuţi, ritmul este mai rapid de 2 Hz şi poate fi localizat şi altfel decât temporal [15].

În **encefalita de trunchi cerebral** EEG reflectă mai ales conştienţa redusă iar anomaliile pot fi medii în raport cu starea clinică a pacientului. În **cerebelită** EEG este normal în majoritatea cazurilor [16].

Aspectul EEG în infecţia **HIV** a creierului este foarte variabil [10]. La fel şi modificările în ADEM sunt nespecifice [17].

EEG în **panencefalita sclerozantă subacută** (PESS) are un aspect generalizat periodic, cu interval de repetare între 4 şi 15 s sincronizat cu mioclonia pacientului[10].

Neuroimagistica

Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) este mai sensibilă şi mai specifică decât tomografia computerizată (CT) şi va fi examenul de elecţie pentru evaluarea encefalitei virale. [18-21] (Clasă III, Nivel C). Avantajele IRM includ folosirea unei radiaţii neionizante, capacitatea de a obţine imagini multiplan, un contrast îmbunătăţit al ţesuturilor moi şi rezoluţia anatomică ridicată. În practică totuşi, mulţi pacienţi suspecţi de encefalită sunt scanaţi CT, înainte de consultul neurologic.

Protocolul IRM tipic constă din secvenţe tipice T1 şi T2 spin-echo şi secvenţă FLAIR, care este considerată deosebit de sensibilă pentru detectarea unor modificări subtile în stadiile precoce ale afecţiunii acute. Imagistica cu gradient–echo, cu susceptibilitatea ei magnetică superioară, este deasemenea utilă în detectarea unor zone mici hemoragice.

Există şi alte tehnici imagistice care pot creşte sensibilitatea, fiind evidenţiate leziuni mici dar relevante din punct de vedere clinic, dar acestea sunt folosite în special în cercetare; dintre acestea menţionăm *IRM de difuzie* (DWI), care poate distinge între o leziune recentă şi

una veche; *rată scăzută a transferului de magnetizare* (MTR) care reflectă degradarea mielinei, distrugerea celulară și modificările în conținutul de apă; *spectroscopia prin rezonanță magnetică* (MRS),care identifică și cuantifică concentrațiile diferiţilor metaboliți din creier; și *IRM funcțional.*

Tomografia computerizată este recomandată numai pentru examinare de screening sau atunci când IRM nu este disponibilă [18-20] (Clasa IV).

Tomografia de emisie cu foton unic (Single photon emission tomography-SPECT) este mai ușor accesibilă decât tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și poate furniza informații privind procesele chimice din creier, neurotransmițători și despre funcționarea creierului [22].

Imagistica în afecțiuni specifice

Encefalita cu Herpes simplex

CT în primul stadiu este adesea normală sau cu anomalii fine. Ca trăsături mai târzii menționăm hipodensitatea, efectul moderat de masă în lobii temporali și în cortexul insular, hemoragia și priza de contrast. Re-examinările pe parcursul a 1-2 săptămâni după debut evidențiază creșterea progresivă a anomaliilor ce implică lobul temporal contralateral, insula și girusul cingular. IRM este mult mai sensibilă în detectarea semnelor precoce [19, 20, 23] (Clasă III, Nivel C). Implicarea girusului cingulat și a lobului temporal contralateral este foarte caracteristică pentru encefalita herpetică. Anomalii tipice pentru stadiul inițial sunt edemul girusului cingulat pe imaginile T1W1 și hipersemnal în lobul temporal sau în girusul cingulat, observabil pe T2WI, FLAIR și DWI, mai târziu apărând hemoragia. Ca modificări suplimentare menționăm semnal hipointens în T1, semnal hiperintens în T2WI, FLAIR și în DWI [24,25]. Revenirea în timp la un spectru normal poate fi folosită ca marker al eficienței tratamentului [26, 27].

Infecția neonatală HSV-2 produce anomalii de semnal mai extinse în comparație cu encefalita HSV-1, cu implicarea substanței albe periventriculare și afectarea mai redusă a lobilor temporal median și frontal inferior [28].

HIV-1

CT evidențiază o atrofie normal/moderată cu hipodensitate a substanței albe. De obicei pe IRM se observă atrofie și modificări nespecifice ale substanței albe. MRS detectează în stadiul precoce scăderea nivelelor N- acetilaspartatului (NAA) și creșterea nivelelor de fosfolipide ce conţin colină (Cho), observate chiar anterior anomaliilor detectate prin IRM și înaintea apariției simptomelor clinice [29]. Neuroimagistica constituie un important mijloc de diagnostic pentru infecțiile oportuniste: toxoplasmoză (leziuni cu priză de contrast inelară la nivelul ganglionilor bazali), criptococoza (”pseudochiste” gelatinoase), meningoencefalita, vasculita, infarctul, encefalita cu citomegalovirus (hiperintensități difuze în substanța albă), ventriculita (priză de contrast ependimal), leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP, hiperintensități ale substanței albe care de obicei nu prezintă priză de contrast) și limfom (leziuni solitare sau multifocale solide sau leziuni cu priză de contrast inelară, existente în substanţa cenușie și albă profundă și mai puțin frecvent, în zonele subcorticale) [30, 31].

MRS poate fi capabilă să distingă între aceste procese înlocuitoare de spațiu pe baza profilelor chimice și poate fi utilă în evaluarea prognosticului și monitorizarea terapiei antiretrovirale [32].

Virusul varicelo-zosterian

Complicațiile SNC ale infecției cu VZV (datorate de obicei reactivării VZV latent din ganglionii spinali și din ganglionul trigeminal) cuprind mielita, encefalita, arterita vaselor mici-mari, ventriculita și meningita [33]. Arterita vaselor mari, manifestată prin infarcte ischemice/hemoragice, poate fi constatată prin IRM/MRA [34].

Alte infecții virale

Pe IRM secvenţa T2 relevă hiperintensități în diencefal și în cordonul anterior al măduvei spinării [35], în infecțiile cu virusuri polio sau coxsackie, în ganglionii bazali și talamus în cazul infecției cu EBV [36] și în talamus bilateral, trunchiul cerebral și cerebel în encefalita japoneză [37].WNV poate fi asociată cu priza de contrast în leptomeninge sau/și în zona periventriculară precum și cu implicarea ganglionilor bazali, trunchiului cerebral, talamusului și cerebelului [39].

Encefalomielita acută diseminată

Scanarea CT inițială relevă leziuni cu densitate joasă, asimetrice, cu moderat efect de masă și leziuni cu priză de contrast punctuale multifocale sau inelare. Totuși CT este normal în 40% din cazuri. IRM este mult mai sensibilă ca mijloc de diagnostic. Scanările T2WI și FLAIR relevă leziuni hiperintense multifocale de obicei bilaterale, dar asimetrice și extinse, implicând substanța albă și cenușie, cu dispoziţie periferică. Acestea nu implică de obicei interfața caloso-septală. T1W1 cu substanță de contrast poate prezenta leziuni cu priză de contrast inelare. Nervii cranieni pot prezenta priză de contrast. DWI este variabilă. Pe imaginile MRS, NAA (N-acetilaspartat) înregistrează o scădere pasageră, iar colina este normală. [19, 21, 40].

IRM este deasemenea mijlocul cel mai sensibil pentru Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LEMP) [41]. T2WI relevă inițial, în zona parieto-occipitală, hiperintensități în substanța albă subcorticală, multiple, bilaterale, ovale sau rotunde, fără priză de contrast.În ultima fază a LEMP apare prezența unor leziuni confluente în substanța albă. Leziunile unilaterale ale substanței albe și ale talamusului sau ganglionilor bazali sunt aspecte imagistice mai puțin comune în LEMP.

Encefalita Rasmussen

Tipic, encefalita Rasmussen interesează numai o emisferă cerebrală, care devine atrofică, etiologia și patogeneza fiind până în prezent necunoscute. Anomaliile CT și IRM în stadiul inițial includ un semnal crescut pe T2W1 în cortex și substanța albă, atrofie corticală la nivelul regiunii fronto-insulare, cu lărgirea moderată sau severă a ventriculului lateral și atrofie moderată a capului nucleului caudat. Se evidențiază prin PET un hipometabolism al fluorodeoxiglucozei. SPECT cu Tc99m-hexamethyl- propyleamine-oxime relevă scaderea perfuziei, iar spectroscopia protonică prin rezonanță magnetică (MRS) evidențiază o scădere a NAA în emisfera afectată. Totuși, modificările în PET și SPECT nu sunt specifice. IRM

poate deveni un mijloc valoros de diagnosticare precoce prin demonstrarea progresiei leziunilor focale [42, 43].

Encefalita limbică paraneoplazică

În encefalita limbică paraneoplazică IRM FLAIR și DWI evidențiază implicarea bilaterală a lobilor temporali mediali și o implicare multifocală a encefalului [44].

Teste virusologice în encefalită

Aspecte generale

Standardul ”de aur” în diagnosticul encefalitei este izolarea virusului din culturi celulare, dar acesta a fost în prezent înlocuit prin identificarea acizilor nucleici specifici din LCR sau din creier [45-48] (Clasă Ia). Producția intratecală de anticorpi pentru un anumit virus constituie în mod similar un argument puternic pentru etiologie [49, 50] (Clasă Ib). Detecția virusului în exsudatul faringian, materii fecale, urină sau în sânge sau reacțiile serologice sistemice cum ar fi seroconversia sau detecția unei IgM specifice constituie probe mai puțin puternice [1, 51] (Clasă III). LCR este o probă accesibilă fiind recomandabilă pentru diagnosticarea virozelor neurologice în general [52]. Biopsia cerebrală este invazivă fiind în prezent rar folosită în practica clinică de rutină. Totuși la pacienții a căror condiție se deteriorează rapid aceasta are o valoare diagnostică ridicată, în special la pacienții cu HIV, dar și la 65% dintre pacienții non-HIV, inclusiv în encefalita virală, unde procentul este de 14% [53]. La autopsie se pot obține specimene de creier pentru izolarea virusului, identificarea acizilor nucleici și a antigenelor, precum și pentru imunohistochimie și hibridizare *in situ*.

Culturile pentru virusuri

Culturile pentru virusuri, din LCR și din țesut cerebral sau din specimene recoltate din exudatul faringian sau din materiile fecale se realizează pe patru linii celulare diferite: celule de maimuță verde Africană, celule Vero, celule epiteliale amniotice umane și fibroblaste dermice embrionare umane. Celulele sunt evaluate zilnic pentru evidențierea efectului citopatic iar rezultatele sunt confirmate printr-un test pentru anticorpi neutralizanți sau de imunofluorescență. Culturile de celule din LCR pentru virusuri sunt pozitive la copiii tineri cu meningoencefalită enterovirală, dar rareori, la mai puțin de 5% din pacienți, în alte cazuri [54, 55] (Clasa III).

Identificarea acizilor nucleici

Tehnologia PCR (polymerase chain reaction) constituie mijlocul cel mai convenabil pentru identificarea acizilor nucleici. Analizele pentru HSV-1, HSV-2, VZV, virusurile herpetice umane (HHV) 6 și 7, CMV, EBV, JCV din LEMP, virusul Dengue, enterovirusuri, virusurile respiratorii și totodată și HIV se pot realiza din LCR sau din țesut cerebral. Primerii folosiți sunt selectați dintr-o regiune stabilă a genomului viral iar produsul PCR este identificat prin hibridizare cu sonde specifice sau prin electroforeză în gel. Acizii nucleici ai virusurilor respiratorii pot fi detectați, deasemenea, pe probe din exsudatul faringian, iar acizii nucleici ai enterovirusurilor pe probe de materii fecale. Aceste analize nu pot totuși confirma etiologia encefalitei. Detecția acizilor nucleici specifici din LCR depinde de momentul recoltării.

Randamentul cel mai ridicat se obține în faza tranzitorie a apariției virusului în LCR, în prima săptămână după apariția simptomelor, fiind mult mai scăzut în cea de a doua săptămână, ulterior rezultatele pozitive fiind rare [47, 50] (Clasă I). În encefalita cu herpes simplex (HSE) sensibilitatea testului este de 96% iar specificitatea de 99% atunci când LCR este recoltat între 48 de ore și 10 zile de la debutul simptomelor [47, 48]. Rămâne de stabilit dacă este utilă sau nu repetarea PCR pe LCR după 14 zile de tratament antiviral.

Ca o alternativă la testele PCR unice, există tehnica PCR multiplex [56-58] aceasta fiind o tehnică PCR în timp real [59]. Utilizarea tehnicii microarray (cip ADN) care permite căutarea simultană a acizilor nucleici pentru mai mulți agenți patogeni este în prezent scumpă, dar potențial poate deveni o tehnică de diagnostic utilă.

Teste serologice

Pentru HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HHV-6, HHV-7, CMV, EBV, RSV, HIV, adenovirus, gripă A și B, rotavirus, virusul coxsackie B5, enterovirusuri, și virusul parainfluenza 1 anticorpii din ser sunt determinați prin teste de imunodetecție enzimatică (EIA) [1, 49, 60-64] (Clasă II). Aceste teste sunt suficient de sensibile pentru a detecta chiar și concentrații reduse de anticorpi în LCR. Nivelele de anticorpi din ser și LCR sunt comparate, folosindu-se aceeași diluție, de 1:200. Dacă raportul nivelelor de anticorpi este<20, aceasta indică producerea intratecală de anticorpi, cu condiția ca în LCR să nu fie prezenți alți anticorpi, cu alte cuvinte bariera hematoencefalică (BHE) nu este deteriorată [51]. Prezența a diferiți anticorpi în LCR sugerează degradarea BHE iar prezența unor IgM specifice în LCR indică existența unei afecțiuni a CNS [65]. Testele pentru rujeolă, oreion și rubeolă sunt rareori necesare în țările în care există programe de vaccinare eficiente. Testele pentru arbovirusuri și zoonoze sunt utile în zonele endemice [51, 66]. Existența benzilor oligoclonale în LCR poate sugera de obicei o etiologie inflamatorie[67].

Detecția antigenelor

Antigenele specifice HSV, VZV și RSV, gripei A și B, virusului parainfluenza1 și 3 și adenovirusurilor pot fi analizate pe probe recoltate din exsudatul faringian prin testele clasice de imunofluorescență (IE) sau prin testul EIA putând sugera o etiologie posibilă de encefalită. În ciuda unor rezultate inițiale promițătoare, aceste teste nu sunt utile în diagnosticarea pe probe de LCR.

Concluzie

La pacienții suspecți de encefalită realizarea testelor virusologice pe ser și LCR constituie procedura de elecție pentru diagnostic. Testele vor include: testul PCR pentru identificarea acizilor nucleici (din LCR) și teste serologice pentru anticorpi (din LCR și ser). În cazurile severe nediagnosticate, se va repeta PCR după 3-7 zile iar testele serologice după 2-4 săptămâni, pentru a se evidenția o posibilă seroconversie sau creșterea,semnificativă pentru diagnostic, a nivelelor de anticorpi. La copii sunt recomandate în prima săptămână culturi virale pe probe din exudatul faringian sau din materiile fecale, precum și detecția de antigene pentru herpes și virusuri respiratorii. Culturile de celule pentru virusuri din LCR pot fi utile la copiii suspectați de enterovirus sau VZV dacă testele PCR nu sunt disponibile.

Histopatologie

Encefalita conduce la o varietate de modificări histopatologice în creier, care depind în principal de tipul agentului infecțios, de răspunsul imunologic al gazdei și de stadiul infecției. Spectrul etiologic este puternic influențat de zona geografică. Procesele primare encefalitice pot implica secundar meningele cu infiltrare inflamatorie ceea ce duce la pleocitoză moderată în LCR (limfocite cu grade variabile de activare, eventual plasmocite). În encefalita cu manifestare proeminentă de necroză, amestecul celular din LCR poate include și granulocite; aceasta se observă în mod frecvent în encefalita HSV și în (peri)ventriculita/ mieloradiculita din CMV, la pacienții cu HIV.

Bazele histopatologice ale encefalitei sunt caracterizate de triada : degradarea parenchimului, glioza reactivă și infiltrarea de celule inflamatorii [68]. Această abordare clasică poate fi exemplificată prin encefalita (multi)nodulară, ca în majoritatea encefalitelor virale, în care apare degradarea celulelor nervoase, urmată de moartea celulară și neuronofagie, proliferarea focal/nodulară a astro- și microgliei și infiltrarea focală/nodulară cu limfocite, eventual cu macrofage. Astfel, nodulii encefalitici clasici au în componență un amestec de microglii, astrocite și limfocite, plasate de obicei în jurul neuronului sau neuronilor afectați [68].

Distribuția și extinderea acestor modificări inflamatorii sunt importante din considerente etiologice: se pot distinge patru tipuri de meningoencefalită, care afectează meningele, substanța cenușie, substanța albă sau ambele, difuz sau în focar [69]. Meningita ”aseptică” se datorează de obicei enterovirusurilor, HSV-2, oreionului, HIV, LCM, arbovirusurilor, rujeolei, virusului parainfluenza și adenovirusurilor [69]. Pattern-urile de encefalită cuprind polioencefalita continuă (de ex. în pareza generală luetică) și polioencefalita nodulară parcelară (de ex. în poliomielită, rabie, encefalită acută cu flavi-, toga- sau –entero virusuri, encefalita de trunchi cerebral cu HSV), leucoencefalita (ex. în LEMP sau leucoencefalita cu HIV), și panencefalitele (de ex. septicemia bacteriană cu microabcese, boala Whipple, PESS, encefalita HIV și infecțiile cu virusuri herpetice cum sunt HSV, CMV și VZV). În afara aspectelor calitative ale inflamației și a distribuției caracteristice a leziunilor tisulare, indicații de diagnostic importante pot fi furnizate de caracteristici citologice cum ar fi corpii de incluziune (intranucleari în HSV, în encefalita cu VZV, în LEMP și PESS, corpii citoplasmatici Negri din rabie) sau modificări celulare citomegalice în boala CMV, toate acestea dând indicații de diagnostic importante, mai ales atunci când se au în vedere tipurile celulare implicate: fiecare infecție virală a sistemului nervos având o semnătură de ”amprentă” evidențiind vulnerabilitatea selectivă în sistemul nervos [68]. Totuși este de notorietate faptul că imunosupresia și efectele unor terapii puternice sunt capabile să modifice, estompeze sau chiar să șteargă caracteristicile clasice ale leziunilor virale specifice. Acest fapt a devenit evident în experiența recentă cu terapia antiretrovirală de eficiență înaltă (HAART), introdusă la infecția cu HIV: eficiența terapiei poate avea deteriorarea condiției prin activarea paradoxală a răspunsului inflamator, cunoscut ca sindrom inflamator de reconstrucție imunitară (IRIS). IRIS provoacă inflamația cerebrală predominant prin limfocitele CD8+ [70], incluzând aici și o leucoencefalită fulminantă [71] sau o formă deosebit de severă și intensă a LEMP. IRIS poate răspunde la terapia cu steroizi. [72].

În plus, în afara degradării virale a țesutului SNC poate exista și o implicare secundară prin infarcte datorate infectării virale a vascularizației SNC, așa cum se constată la VZV și virusul Nipah [73].

Importanța unor tehnici speciale. Imunochimia, hibridizarea in situ, PCR

În domeniul infecțiilor, tehnici cum ar fi imunochimia (ICC), hibridizarea in situ, și PCR au un impact profund asupra diagnosticului neuropatologic. Atunci când sunt realizate corespunzător cu probe de referință adecvate și cu selecția țesuturilor, acestea furnizează un diagnostic etiologic având o înaltă sensibilitate și specificitate [68, 74]. Totuși pot exista obiecții, existând situații în care aceste tehnici nu au valoare diagnostică.

- Producerea de agenți infectanți poate fi sistată sau aceștia au devenit mascați, ceea ce duce la negativarea ICC (integrated cell culture) sau ISH (in situ hybridization).
- Conservarea țesuturilor ar putea fi improprie pentru ICC sau ISH sau amplificarea PCR din țesuturile fixate în parafină poate fi blocată din cauze necunoscute.
- PCR și ISH fiind tehnici deosebit de sensibile, rezultatele pot evidenția de fapt date genomice rezultând dintr-o infecție latentă (dormindă) și nu în mod necesar dintr-o infecție productivă și patogenă.

De aceea utilizarea ICC, ICH sau PCR pentru diagnostic implică drept condiții esențiale utilizarea simultană a unor țesuturi cunoscute de control, pozitive sau negative, procesate în mod identic cu probele examinate; de asemenea sunt necesare disponibilitatea unor reactivi (anticorpi, sonde, primeri) cu specificitate definită, testarea adecvată a reactivilor pe țesuturi de control, pentru a se obține un raport semnal - zgomot optim, precum și o experiență în tehnicile de recuperare imunochimică a antigenelor [68].

Virusurile pot produce degradări ale sistemului nervos nu numai prin infecție productivă ci și prin mijloace indirecte, cel mai bun exemplu fiind **ADEM** mediată imunologic sau **encefalita post-infecțioasă/perivenoasă.** Sunt importante pentru diagnosticul diferențial de encefalomielită virală productivă următoarele: focarele multiple slab demielinizante care sunt plasate în jurul venelor mici din substanța albă și prezența unor infiltrate celulare formate din limfocite, macrofage și microglie [68] .

Alte cauze infecțioase ale meningoencefalitei și diagnosticul diferențial

Distincția clinică între encefalita virală și meningoencefalita non-virală infecțioasă poate fi dificilă, iar uneori chiar imposibilă. Caracteristicile epidemiologice și demografice, cum ar fi existența unor infecții prevalente sau emergente în comunitatea respectivă, ocupația, antecedentele de călătorie și contactele cu animale pot da indicii utile în acest sens. În situații non-epidemice, cauza cea mai comună a focarelor encefalopatice este HSE; totuși între cazurile confirmate bioptic de HSE, nu există caracteristici clinice distincte între pacienții HSV-pozitivi și cei HSV-negativi [3] .

Encefalomielita acută diseminată (ADEM), o boală autoimună, pentru care sunt date care indică existența în patogenie a unei imunități mediate celular împotriva proteinei de bază a mielinei [75], se caracterizează prin semne neurologice focale monofazice și o evoluție progresivă rapidă, episoadele febrile sau imunizarea intervenind înaintea sindromului neurologic cu o diferență de zile sau săptămâni. Aceasta poate fi deosebită de encefalita

infecțioasă prin vârsta mai tânără a pacientului, antecedente prodromice legate de vaccinare sau infectare, absența febrei la debutul simptomelor și prezența unor semne neurologice multifocale, afectând nervii optici, encefalul, măduva spinării și rădăcinile nervilor periferici. Tulburările stării de conștiență variază de la stupor și confuzie până la comă. Pacienții prezintă febră moderată, adesea însoțită de pleiocitoză în sângele periferic. LCR prezintă pleiocitoză limfocitară, cu creșterea moderată a proteinorahiei, aspecte care pot fi similare cu cele ale LCR din encefalita virală. Evoluția clinică a pacienților cu encefalopatie Hashimoto coincide cu o formă mai puțin agresivă a ADEM recurentă [76, 77] .

Vasculita SNC poate reprezenta o componentă a unei afecțiuni sistemice sau poate fi limitată la sistemul nervos. Simptomele sistemice, meningita aseptică și deficitul neurologic de focar pot simula uneori o encefalită virală. Aceasta se poate observa atât în vasculita sistemică cât și în angeita primară a SNC. În vasculita sistemică cu afectarea SNC este de obicei posibilă diagnosticarea precisă pe baza combinării unor teste sistemice și a unor teste serologice și imunologice în LCR, și pe baza aspectelor angiografice ale vasculitei SNC. În angeita izolată diagnosticarea este mai dificilă și poate necesita biopsie cerebrală sau meningeală pentru certitudinea diagnosticului.

Pseudomigrena cu pleocitoză. În migrena hemiplegică familială se manifestă confuzie acută, deficit neurologic de focar (hemiplegie, hemianestezie și afazie) asociate cu cefalee migrenoasă[78]. A fost comunicată pleocitoza sterilă a LCR la pacienții cu migrenă cu simptome similare [79]. S-a propus drept cauză a pleocitozei în unele dintre aceste cazuri existența predispoziției pentru meningită virală [80]. Se poate afirma că pseudomigrena cu pleocitoză și coma migrenoasă reprezintă forme reversibile de ADEM [77].

Tratament

Terapia antivirală

Aciclovirul este tratamentul de elecție pentru HSE (Clasa I A). O etapă critică în procesul antiviral este monofosforilarea aciclovirului catalizată exclusiv de timidinkinaza virală, indusă în celulele infectate selectiv de HSV, VZV sau de către o fosfotransferază produsă de CMV. Enzimele gazdei fosforilează ulterior monofosfatul la di- și trifosfat. Aciclovirtrifosfatul inhibă sinteza ADN viral prin competiția cu 2'deoxiguanozintrifosfatul, care este unul dintre substraturile ADN polimerazei virale. Astfel sinteza ADN viral este oprită atunci când aciclovirul (înlocuind 2'-deoxiguanozina) este inserat în ADN-ul de replicare. Încorporarea aciclovirului în ADN-ul viral este un proces ireversibil, care inactivează totodată ADN polimeraza virală. Aciclovir este cel mai eficient atunci când este administrat precoce în cadrul evoluției clinice a HSE, fiind reduse atât mortalitatea cât și morbiditatea [3, 81, 82]. Doza standard pentru HSE este de 10 mg/kgc, administrată prin perfuzie intravenoasă pe timp de 1 h, de 3 ori pe zi (30 mg/kgc/zi) timp de 14 zile. Doza pentru HSE neonatal este de 60 mg/kgc/zi. Durata tratamentului este de 21 de zile la pacienții imunosupresați.

Tratamentul cu aciclovir pentru HSE se inițiază atunci când există suspiciune clinică. Rata de mortalitate la HSE netratată este de cca. 70%, mai puțin de 7% din pacienți reluându-și funcțiile normale. Terapia timpurie cu aciclovir reduce mortalitatea la 20-30% [81, 83]. Dintre pacienții tratați cu aciclovir, în cadrul studiilor NINAID-CASG (National Institute of

Allergy And Infectious Desease - Collaborative Antiviral Study Group), 26 de pacienți din 32 (81%) au supraviețuit, înregistrându-se dizabilități neurologice severe la aproape jumătate din supraviețuitori. Pacienții mai în vârstă, cu un nivel de conștiență precar (scor 6 sau mai mic pe Scala de Comă Glasgow) au înregistrat rezultatele cele mai nefavorabile. Pacienții tineri (30 ani sau mai puțin), cu funcție neurologică bună în momentul inițierii terapiei, s-au comportat semnificativ mai bine (supraviețuire 100%, peste 60% fără sechele sau cu sechele minime). Deoarece peste 80% din aciclovirul circulant este excretat neschimbat în urină, insuficiența renală poate precipita apariția toxicității aciclovirului iar administrarea de doze mari de aciclovir la pacienții supraponderali sau obezi, poate precipita o insuficiență renală. Rareori aciclovirul poate induce encefalopatie toxică, de aceea este importantă stabilirea precoce a diagnosticului de HSE, evitându-se confuziile.

În cazul unei gazde imunocompetente care prezintă encefalopatie acută, dacă datele IRM privind implicarea lobilor temporal și frontobazal sprijină diagnosticul de HSE, un asemenea pacient urmează a fi tratat cu aciclovir timp de minim 14 zile (Clasa IV). Dacă tratamentul cu aciclovir este început in momentul admiterii, iar IRM cerebral este normal, se va continua tratamentul până la obținerea rezultatelor testului LCR-PCR; tratamentul va fi retras în cazurile în care acest test este negativ și a fost stabilit un diagnostic alternativ. Dacă nu s-a obținut un diagnostic alternativ, iar LCR-PCR este negativ pentru HSV, există un consens pentru continuarea terapiei cu aciclovir timp de cel puțin 10 zile (Clasa IV) [9]. S-a raportat un singur caz de HSE cu IRM normal, la care diagnosticul de HSE a fost pus pe baza PCR a probei de LCR recoltată în ziua internării, dar la repetarea LCR-PCR după 8 zile de aciclovir testul a fost negativ [84]. S-a constatat recurența HSE după câteva săptămâni până la 3 luni în cazul unui tratament cu durata de 10 zile sau mai puțin [85]; recăderea după terapie poate atinge 5%, aceasta nefiind observată dacă s-au administrat doze mai ridicate timp de 21 de zile [86]. Este posibilă dezvoltarea rezistenței la aciclovir în HSE, așa cum rezultă dintr-o lucrare care a semnalat dezvoltarea rezistenței la aciclovir în herpes simplex mucocutanat la bolnavii cu SIDA; a fost stabilită drept cauză a encefalitei existența HSV aciclovir-rezistent la pacienți cu transplante și la pacienții cu HIV. În cazurile de infecție cu HSE aciclovir-rezistent se recomandă foscarnet, care inhibă ADN polimeraza prin prin legarea de situsul de legare a pirofosfatului (60 mg/kgc intravenos, în perfuzie, timp de 1 h, odată la 8 ore, timp de 3 săptămâni). Totuși, nu au fost raportate cazuri de rezistență HSE la aciclovir la pacienții imunocompetenți și în consecință foscarnetul va fi folosit numai la pacienții suspectați clinic de HSE care continuă să se deterioreze deși sunt tratați cu aciclovir și care prezintă LCR reactiv, dacă au fost excluse alte posibilități de diagnostic. Foscarnet poate precipita o dereglare renală, dependentă de doză, reversibilă.

Aciclovirul este eficient și împotriva encefalitei cu VZV [81]. VZV poate provoca encefalită atât acută cât și subacută. VZV este cel mai comun virus alfa-herpetic detectat în probele LCR la pacienții cu simptome SNC din regiunea Western Gotaland din Suedia [87]. În encefalita VZV se administrează doze de aciclovir similare cu cele din HSE, tratamentul fiind continuat timp de 3 săptămâni (Clasă IV).

Răspunsul encefalitei CMV la medicamentele antivirale (ganciclovir, foscarnet și cidofovir) este mai puțin satisfăcător. Combinația ganciclovir (5 mg/kgc intravenos, de două ori pe zi) cu foscarnet (60 mg/kgc la 8 h sau 90 mg/kgc intravenos la 12 h) este preconizată ca fiind terapia de inducție în encefalita CMV (Clasă IV), urmată de terapia de întreținere cu

ganciclovir (5mg/kgc/zi) sau foscarnet (60—120 mg/kgc/zi) [88]. Durata recomandată a terapiei de inducție este de 3 săptămâni pentru pacienții imunocompetenți și de 6 săptămâni pentru pacienții imunosupresați (Clasă IV). Utilizarea unui tratament combinat pentru faza de inducție are ca rațiune faptul că ganciclovirul sau foscarnetul singure nu au îmbunătățit rata de supraviețuire.

Recomandările actuale pentru encefalita HHV-6 sunt foscarnet (60 mg/kg la 8h atât pentru tipul A, cât și pentru tipul B). Ganciclovir (5 mg/kg la 12 h) constituie o opțiune alternativă numai pentru tipul B al encefalitei HHV-6 [89].

S-au înregistrat puține succese ale terapiei antivirale în encefalita arboviral. Un studiu care a evaluat administrarea de doze ridicate de dexametazonă în JE (Japanese Encephalitis) a demonstrat că tratamentul nu aduce beneficii [90].

Au fost raportate pe larg complicațiile neurologice, inclusiv encefalita, asociate cu virusurile gripei A și B, și recent cu noul virus gripal A (H1N1). Terapia antivirală cu oseltamivir (patru pacienți) și rimantadine (trei pacienți) a fost eficientă la suspecții de encefalită datorată infecției cu H1N1 [91].

LEMP este provocată de obicei de virusul JC fiind considerată o infecție oportunistică a SNC care apare la introducerea imunosupresiei. Există studii recente care indică apariția LEMP subacute după tratamentul cu rituximab, natalizumab și efalizumab. Numeroase droguri antivirale, incluzând citozin arabinozida, amantadina, ribavarin, interferon alpha și vidarabine, au fost încercate în cadrul unor studii la scară redusă, dar niciunul dintre acestea nu s-a dovedit a avea un impact de durată.

Nicio terapie antivirală nu este în mod deosebit eficientă în encefalitele virale epizootice sau enzootice; totuși, având în vedere rata înaltă de mortalitate la om asociată cu encefalita cu virusul B (cercopithecine herpes virus) s-a propus recent [3] tratamentul intravenos cu aciclovir sau ganciclovir.

Corticosteroizii

Folosirea dexametazonei în doze mari ca tratament adjuvant pentru encefalita virală acută nu se consideră a fi eficientă și este controversată. Probabil că argumentele cele mai favorabile pentru terapia cu steroizi sunt cele din encefalita VZV. Infecția primară VZV poate duce la encefalită severă la copiii imunocompetenți, datorită vasculitei cerebrale [34, 92]. S-a dovedit că vasculita ulterioară infecției primare și secundare cu VZV se cronicizează la copiii imunocompetenți și la adulți (angeită granulomatoasă). Uneori HSE se complică prin edem cerebral sever vasogenic, situație în care steroizii în doze mari pot juca un anumit rol. S-a observat că puls-terapia cu steroizi, metilprednisolon, este benefică la un număr mic de pacienți cu encefalită virală acută, care manifestau tulburări progresive de conștiență, aspect care constituie un factor important pentru prognosticul bolii[93]. Utilitatea terapiei adjuvante cu corticosteroizi în HSE este în curs de evaluare în cadrul unui studiu pe mai multe centre medicale, multinațional, randomizat, dublu orb, controlat prin placebo [94].

Pe baza datelor disponibile, tratamentul combinat aciclovir/steroizi poate fi recomandat la pacienții imunocompetenți cu encefalită VZV severă și probabil și la alte tipuri de encefalită virală în care edemele cerebrale progresive, documentate prin CT/IRM, complică evoluția bolii în stadiile precoce (*RBP*). Dozele mari de dexametazonă sau puls-

terapia cu metilprednisolon sunt indicate în acest sens. Durata tratamentului steroidic va fi scurtă (între 3 și 5 zile) pentru a se minimaliza efectele adverse.

Efectele steroizilor în IRIS au fost evidențiate în cadrul unor studii pe un număr redus de cazuri [72, 95], fiind necesară confirmarea prin studii riguros controlate.

Deși în ADEM nu au fost realizate studii randomizate, controlate riguros, se recomandă de obicei tratamentul cu doze mari de steroizi (puls-terapie cu metilprednisolon intravenos) și/sau schimb plasmatic [76] (Clasa IV și *RBP*).

Intervenția chirurgicală

Decomprimarea chirurgicală în encefalita acută virală este indicată pentru a preveni hernierea iminentă sau presiunea intracraniană crescută refractară la intervenția medicală (*RBP*). S-a demonstrat că această intervenție îmbunătățește evoluția finală în anumite cazuri de HSE [96].

Măsuri generale

Toate cazurile de encefalită acută trebuie spitalizate. Ca și în cazul altor bolnavi aflați în stare critică, cazurile cu encefalită acută virală vor avea acces la servicii de terapie intensivă dotate cu mijloace de ventilare mecanică. Indiferent de etiologie, terapia de susținere în encefalita virală are un rol esențial în controlul afecțiunii [2]. Convulsiile sunt controlate prin injectare intravenoasă de anticonvulsivante, de ex. fenitoină. Se va acorda o mare atenție susținerii respirației, ritmului cardiac, balanței fluidelor, prevenirii trombozei venoase profunde, pneumoniei de aspirație și controlului medical al presiunii intracraniene ridicate și al infecțiilor bacteriene secundare. Sunt curente complicațiile neurologice secundare, care se manifestă sub forma de infarct cerebral, tromboză venoasă cerebrală, secreție inadecvată de ADH, precum și pneumonia de aspirație, hemoragia gastrointestinală superioară, infecțiile tractului urinar și coagulopatia intravasculară diseminată.

Nu este necesară izolarea pacienților cu encefalită acută infecțioasă contactată în comunitate. Izolarea va fi avută în vedere la pacienții sever imunosupresați, la cei cu encefalită cu virus rabic, encefalită exantematoasă și la cei cu febră hemoragică virală contagioasă

Reabilitarea

Persoanele care au supraviețuit encefalitei virale și mielitei formează un grup heterogen. Starea finală depinde de natura patogenului infecțios, de variabilitatea leziunilor anatomice și de durata tratamentului. Studii de caz longitudinale, care constată consecințele cognitive și psihosociale ale HSE, au fost realizate înainte de achizițiile actuale în privința diagnosticului precoce și a terapiei eficiente. Deși există rapoarte de caz izolate [97, 98], sunt prea puține studii privind rezultatele reabilitării după encefalită [99] pentru a putea concluziona în această privință.

Măsurile de prevenție

În prezent există vaccinuri împotriva unui număr limitat de virusuri cu potențial de a provoca encefalită. Se recomandă imunizarea universală împotriva oreionului, rujeolei, rubeolei, și virusului polio. Călătorii din Europa care vizitează anumite destinații (de ex. Asia de Sud-Est) vor fi avizați să se vaccineze împotriva rabiei și encefalitei japoneze. Măsurile preventive

împotriva unor forme exotice de encefalită emergentă cu paramixovirusuri (virusuri Nipah și Hendra) vor fi numai locale (igienizare, controlul vectorilor, evitarea contactului).

Recomandări

Teste diagnostice

Encefalita virală face obiectul unei ramuri a medicinii în evoluție. Apariția unor noi agenţi patogeni, reapariția agenţilor patogeni cunoscuți şi eforturile de a găsi metode terapeutice specifice, care pentru majoritatea cazurilor de encefalită virală nu sunt disponibile, sugerează faptul că în următorii ani se vor înregistra noi evoluții în diagnostic şi tratament. Se recomandă în prezent aderența la un protocol strict de investigații diagnostice, care include următoarele:

Investigația	Rezultate	Nivel de recomandare	Clasă de dovezi
Lichid cefalorahidian	Celule - 5-500 leucocite, în special limfocite; Posibil xantocromic cu hematii. Glicorahie - normală (rar redusă). Proteinorahie≥50 mg/dl	A	II
Serologie	LCR şi ser	B	II
PCR	Mijloc major pentru diagnostic (LCR). Poate fi fals negativ în primele 2 zile de boală.	A	I
EEG	Precoce şi sensibil. Nespecific. Poate identifica anomalii de focar.	C	III
Imagistică	IRM este de obicei mai sensibilă decât CT, evidențiind leziuni cu hipersemnal de intensitate mare pe imaginile ponderate T2 şi FLAIR.	B	II
Culturi virale	Utilă numai în cazuri rare		
Biopsie cerebrală	Sensibilitate înaltă. Nu se folosește în mod obișnuit	C	III & *RBP*

Recomandări

Intervenții terapeutice

Sunt prezentate mai jos măsurile terapeutice specifice şi simptomatice existente pentru encefalita virală.

Intervenția medicală	Clasă de dovezi	Nivel de recomandare
Aciclovir pentru HSE	II	A
Aciclovir pentru suspiciunea de encefalită virală	IV	(-)
Aciclovir pentru encefalita VZV	IV	(-)
Gancilovir şi foscarnet pentru encefalita CMV	IV	(-)
Aciclovir sau ganciclovir pentru encefalita cu virus B	IV	(-)
Pleconaril pentru encefalita cu enterovirus	Nu sunt date	(-)
Corticosteroizi pentru encefalita virală	IV	
Corticosteroizi pentru encefalita virală	IV	
Decompresie chirurgicală	IV	

Declarație privind estimarea momentului la care acest ghid va trebui actualizat

Acest ghid va fi revizuit în mod regulat în lumina noilor date științifice și a experienței medicale și va fi actualizat atunci când va fi necesar.

Conflicte de interese

Autorii nu au comunicat nici un conflict de interese.

Bibliografie

1. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, *et al.* Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 2001**;7:** 400-8.
2. Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 2002**;78**:575-83.
3. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002**;359**:507-13.
4. Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2002**;73**:237-8.
5. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol* 2007**;7**:288-305.
6. Tyler KL. Emerging viral infections of the central nervous system. *Arch Neurol* 2009**;66**:1065-74 & 939-48.
7. Shankar SK , Mahadevan A , Kovoor JM . Neuropathology of viral infections of the central nervous system. *Neuroimaging Clin N Am* 2008**;18**:19-39.
8. Brainin M , Barnes M , Baron JC , *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations. *EurJ Neurol* 2004**;11**:577-81.
9. Kennedy PGE . Viral encephalitis - causes, differential diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2004**;75**(Suppl.):i10-5.
10. Westmoreland BF. The EEG in cerebral inflammatory processes . In: Niedermeyer E , Lopes Da Silva F (eds) *Electroencephalography*, 4th edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; pp. 302-16.
11. Vas GA, Cracco IB. Inflammatory encephalopathies. In: Daly DD, Pedley TA (eds) *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 2nd edn. New York: Raven Press, 1990; pp. 386 - 9 .
12. Fowler A, Stodberg T, Eriksson M, Wickstrom R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 2008**;12:** 484 - 90 .
13. Wang IJ, Lee PI, Huang LM, Chen CJ, Chen CL, Lee WT. The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007 **;11:** 63 - 9 .
14. Lai CW, Gragasin ME . Electroencephalography in herpes simplex encephalitis. *J Clin Neurophysiol* 1988 **;5:**87 - 103 .
15. Sainio K, Granstrom ML, Pettay O, *et al.* EEG in neonatal herpes simplex encephalitis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1983**;56**:556-61.
16. Schmahmann JD, Sherman JC . The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998**;121**:561-79.
17. Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002**;59**:1224-31.
18. Dun V, Bale JF Jr, Zimmerman RA, Perdue Z, Bell WE. MRI in children with postinfectious disseminated encephalo myelitis. *Magn Reson Imaging* 1986**;4**:25-32.
19. Schroth G, Kretzschmar K, Gawehn J, Voigt K. Advantage of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebral infections. *Neuroradiology* 1987**;29**:120-6.
20. Marchbank ND, Howlett DC, Sallomi DF, Hughes DV. Magnetic resonance imaging is preferred in diagnosing suspected cerebral infections . *BMJ* 2000**;320:** 187-8.

21. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG . Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000**;123**:2407-22.
22. Launes J, Nikkinen P, Lindroth L, Brownell AL, Liewendahl K , Iivanainen M . Diagnosis of acute herpes simplex encephalitis by brain perfusion single photon emission computed tomography. *Lancet* 1988**;i**:1188-91.
23. Steiner I , Kennedy PG , Pachner AR . The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007**;6**:1015-28.
24. Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, Hachiya J. Diffusion-weighted MR imaging of encephalitis. *AJR Am J Roentgenol* 1999**;173**:1097-9.
25. Ito S , Hirose Y, Mokuno K . The clinical usefulness of MRI diffusion weighted images in herpes simplex encephalitis-like cases . *Rinsho Shinkeigaku* 1999 **;39:** 1067 - 70 .
26. Salvan AM , Confort - Gouny S , Cozzone PJ, Vion - Dury J. Atlas of brain proton magnetic resonance spectra. Part III: viral infections. *J Neuroradiol* 1999**;26**:154-61.
27. Menon DK, Sargentoni 1, Peden CI, *et al.* Proton MR spectroscopy in herpes simplex encephalitis: assessment of neuronal loss. *J Comput Assist Tomogr* 1990**;14**:449- 52 .
28. Hinson VK, Tyor WR. Update on viral encephalitis. *CurrOpin Neurol* 2001**;14**:369-74.
29. Rudkin TM , Arnold DL . Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch Neurol* 1999**;56**:919-26.
30. Thurnher MM, Rieger A, Kleibl-Popov C, *et al.* Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings. *Neuroradiology* 2001; **43**:29-35.
31. Yin EZ , Frush DP, Donnelly LF, Buckley RH . Primary immunodeficiency disorders in pediatric patients: clinical features and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; **176**:1541-52.
32. Wilkinson ID, Lunn S , Miszkiel KA , *et al.* Proton MRS and quantitative MRI assessment of the short term neurological response to antiretroviral therapy in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997**;63**:477-82.
33. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000; **342:** 635 - 45 .
34. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R , Nagel MA . Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009**;8**:731-40.
35. Shen WC, Tsai C , Chiu H , Chow K . MRI of Enterovirus 71 myelitis with monoplegia. *Neuroradiology* 2000 **;42:** 124 - 7 .
36. Shian WJ, Chi CS . Epstein - Barr virus encephalitis and encephalomyelitis: MR findings. *Pediatr Radiol* 1996 **;26:**690 - 3 .
37. Abe T, Kojima K, Shoji H, *et al.* Japanese encephalitis. *J Magn Reson Imaging* 1998**;8**:755-61.
38. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, *et al.* Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003**;290**:511-5.
39. Davis LE , DeBiasi R , Goade DE , *et al.* West Nile virus neuroinvasive disease. *Ann Neurol* 2006**;60:** 286 - 300 .
40. Bizzi A, Ulug AM, Crawford TO, *et al.* Quantitative proton MR spectroscopic imaging in acute disseminated encephalomyelitis . *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 **;22:** 1125-30.
41. Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Semin Neurol* 1999**;19**:193-200.
42. Korn - Lubetzki I , Bien CG , Bauer J, *et al.* Rasmussen encephalitis with active inflammation and delayed seizures onset. *Neurology* 2004**;62**:984-6.
43. Chiapparini L , Granata T, Farina L , *et al.* Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology* 2003**;45:** 171-83.
44. Thuerl C , Muller K , Laubenberger J, Volk B, Langer M . MR imaging of autopsy-proved paraneoplastic limbic encephalitis in non-Hodgkin lymphoma. *Am J Neuroradiol* 2003**;24:**507-11.
45. Rowley AH, Whitley RJ, Lakeman FD, Wolinsky SM. Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *Lancet* 1990**;335**:440-1.
46. Echevarria JM , Casas I , Tenorio A , de Ory F, Martinez-Martin P. Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions. *J Med Virol* 1994**;43**:331-5.

47. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1995**;171**:857-63.
48. Tebas P, Nease RF, Storch GA. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. *Am J Med* 1998**;105**:287-95.
49. Levine D, Lauter CB, Lerner M. Simultaneous serum and CSF antibodies in herpes simplex virus encephalitis. *JAMA* 1978**;240**:356-60.
50. Koskiniemi M, Piiparinen H, Rantalaiho T, *et al.* Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *J Clin Virol* 2002**;25**:293-301.
51. Burke DS, Nisalak A, Ussery MA, Laorakpongse T, Chantavibul S . Kinetics of IgM and IgG responses to Japanese encephalitis virus in human serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1985**;151**:1093-9.
52. Cinque P, Linde A. CSF Analysis in the diagnosis of viral meningitis and encephalitis. In: Nath A, Berger JR (eds) *Clinical Neurovirology.* New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2003; pp. 43-107.
53. Josephson SA , Papanastassiou AM , Berger MS , *et al.* The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg* 2007**;106**:72-5.
54. Muir P, vanLoon AM. Enterovirus infections of the central nervous system. *Intervirology* 1997**;40**:153-66.
55. Storch AG. Methodological overview. In Storch AG (ed.) *Essentials of Diagnostic Virology,* New York : Churchill Livinstone . 2000 ; pp. 1 - 23 .
56. Tenorio A , Echevarria JE , Casas I , Echevarria JM , Tabares E. Detection and typing of human herpesviruses by mul- tiplex polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1993**;44:**261-9.
57. Jaaskelainen AJ, Piiparinen H , Lappalainen M , Koskiniemi M, Vaheri A. Multiplex-PCR and oligonucleotide microarray for detection of eight different herpesviruses from clinical specimens. *J Clin Virol* 2006**;37**:83-90.
58. Pozo F, Tenorio A . Detection and typing of lymphotropic herpesviruses by multiplex polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1999**;79**:9-19.
59. Kessler HH , Muhlbauer G , Rinner B, *et al.* Detection of herpes simplex virus DNA by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2000**;38**:2638-42.
60. MacCallum FO, Chinn IJ, Gostling JVT. Antibodiesto herpes-simplex virus in the cerebrospinal fluid of patients with herpetic encephalitis. *J Med Microbiol* 1974**;7:**325 - 31 .
61. Julkunen I , Kleemola M , Hovi T. Serological diagnosis of influenza A and B infections by enzyme immuno assay: comparison with the complement fixation test. *J Virol Methods* 1984**;1**:7-14.
62. Socan M , Beovic B, Kese D. *Chlamydia pneumoniae* and meningoencephalitis. *NEnglJMed* 1994**;331**:406.
63. Gilden DH , Bennett JL , Kleinschmidt - DeMasters BK , Song DD, Yee AS , Steiner I . The value of cerebrospinal fluid antiviral antibody in the diagnosis of neurologic disease produced by varicella zoster virus. *J Neurol Sci* 1998 **;159:**140 - 4 .
64. Koskiniemi M , Gencay M , Salonen O, *et al.,* the Study Group. *Chlamydia pneumoniae* associated with central nervous system infections. *Eur Neurol* 1996 **;36:** 160 - 3 .
65. Jacobi C, Lange P, Reiber H. Quantitation of intrathecal antibodies in cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis, herpes simplex encephalitis and multiple sclerosis: discrimination between microorganism-driven and polyspecific immune response. *J Neuroimmunol* 2007 ;**187:** 139 - 46 .
66. Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tickborne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959-1987. *J Intern Med* 1989;**225**:173-7.
67. Franciotta D, Columba - Cabezas S , Andreoni L , *et al.* Oligoclonal IgG band patterns in inflammatory demyelinating human and mouse diseases. *J Neuroimmunol* 2008 **;200:**125 - 8 .
68. Budka H . Viral infections . In: Garcia JH , Budka H ,McKeever PE , Sarnat HB, Sima AAF (eds) *Neuropathology- The Diagnostic Approach.* St Louis: Mosby, 1997; pp.353 - 91 .
69. Love S , Wiley CA . Viral infections . In: Love S , Louis DN ,Ellison DW (eds) *Greenfield's Neuropathology.* vol. **2,** 8th edn. London: Hodder Arnold, 2008; pp. 1275-389.
70. Rushing EJ, Liappis A , Smirniotopoulos JD, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome of the brain: case illustrations of a challenging entity. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008**;67**:819-27.
71. Vendrely A , Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault JB, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 2005**;109**:449-55.

72. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009**;72**:1458-64.
73. Tan CT, Chua KB. Nipah virus encephalitis . *Curr Infect Dis Rep* 2008**;10**:315-20.
74. Johnson RT. *Viral Diseases of the Nervous System,* 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
75. Behan PO, Geshwind N , Lamarche JB, *et al.* Delayed hypersensitivity to encephalitogenic protein in disseminated encephalitis. *Lancet* 1968**;ii:** 1009-12.
76. Cohen O, Steiner-Birmanns B, Biran I, Abramsky O, Honigman S, Steiner I. Recurrent acute disseminated encephalomyelitis tends to relapse at the previously affected brain site. *Arch Neurol* 2001**;58**:797-801.
77. Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Current Med Chem* 2003**;10**:1645-53.
78. Feely MP, O'Hare J, Veale D, Callaghan N. Episodes of acute confusion or psychosis in familial hemiplegic migraine. *Acta Neurol Scand* 1982**;65**:369-75.
79. Schraeder PL, Burns RA. Hemiplegic migraine associated with an aseptic meningeal reaction. *Arch Neurol* 1980**;37:** 377 - 9 .
80. Casteels-van Daele M, Standaert L, Boel M, Smeets E, Colaert J, Desmyter J. Basilar migraine and viral meningitis. *Lancet* 1981**;i**:1366.
81. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Eng J Med* 1990**;323:** 242 - 50 .
82. Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, *et al.* Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis: randomized multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984**;2**:707-12.
83. Whitley RJ, Alford CA , Hirsch MS , *et al.* Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Eng J Med* 1986**;314**:144-9.
84. Hollinger P, Matter L. Sturzenegger M. Normal MRI findings in herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol* 2000 ;**247**:799-801.
85. Davis LE . Diagnosis and treatment of acute encephalitis.*The Neurologist* 2000**;6**:145-59.
86. Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, *et al.* Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. *Clin Infect Dis* 2000**;30**:185-7.
87. Persson A, Bergstrom T, Lindh M, Namvar L, Studahl M. Varicella-zoster virus CNS disease-Viral load, clinical manifestations and sequels. *J Clin Virol* (2009) [Epub ahead ofprint].
88. Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes* 2004**;11**(Suppl. 2):95A-104A.
89. Soto - Hernandez JL . Human herpesvirus 6 encephalomyelitis. *Emerg Infect Dis* 2004**;10**:1700-2.
90. Hoke CH Jr, Vaughn DW, Nisalak A , *et al.* Effects of high dose dexamethasone on the outcome of acute Japanese encephalitis. *J Infect Dis* 1992**;165:**131-6.
91. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009**;58**:773-8.
92. Hausler M , Schaade L , Kemeny S , *et al.* Encephalitis related to primary varicella-zoster virus infection in immunocompetent children. *J Neurol Sci* 2002**;195:**111-6.
93. Nakano A, Yamasaki R, Miyazaki S, *et al.* Beneficial effect of steroid pulse therapy on acute viral encephalitis. *Eur Neurol* 2003 **;50:** 225 - 9 .
94. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, *et al.,* the GACHE Investigators . Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial . *BMC Neurol* 2008 **;8:** 40 .
95. Martinez JV, Mazziotti JV, Efron ED, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. *Neurology* 2006 **;67:**1692 - 4 .
96. Yan HJ. Herpes simplex encephalitis: the role of surgical decompression. *Surg Neurol* 2002**;57:**20- 4.
97. Wilson BA , Gracey F, Bainbridge K . Cognitive recovery from 'persistent vegetative state' psychological and personal perspectives. *Brain Inj* 2001 **;15:** 1083 - 92 .
98. Miotto EC . Cognitive rehabilitation of naming deficits following viral meningo - encephalitis . *Arq Neuropsiquiatr* 2002**;60**:21-7.

99. Moorthi S , Schneider WN , Dombovy ML. Rehabilitation outcomes in encephalitis - a retrospective study1990-1997.*Brain Inj* 1999**;13**:139-46