

APŽVALGINIAI STRAIPSNIAI

Ūminiai infekciniai encefalitai ir gyvūninės kilmės jų sukėlėjai

Jean Paul Stahl, Alexandra Mailles¹, Véronique Vaillant¹, Daniel Floret²
ir Encefalitų protokolo grupė

Grenoblio universitetinės ligoninės Infekcinių ligų skyrius, ¹Sanitarinės kontrolės institutas,
²Edouard Herriot ligoninės Vaikų reanimacijos skyrius, Lionas, Prancūzija

Raktažodžiai: encefalitas, diagnostika, etiologija, Prancūzija.

Santrauka. Molekulinės biologijos metodai taikomi vis dažniau ir žinių apie ligų patogenezę gausėja, tačiau ūminių encefalitų etiologija daugeliu atveju išlieka nežinoma. Ligos dažnis, trumpalaikė ir ilgalaikė prognozė, liekamųjų reiškinių dažnis ir sunkumas išlieka nežinomi. Prancūzijoje encefalitų paplitimas tarp žmonių, kurie nėra infekuoti žmogaus imunodeficitu virusu, yra 1,9 atvejo 100 000 gyventojų. Ligos etiologija nustatoma mažiau nei 30 proc. atveju. Dažniausiai tai Herpes simplex viruso sukelti encefalitai suaugusiesiems ir vėjaraupių viruso sąlygoti encefalitai vaikams. Encefalitų diagnostika yra sudėtinga ir specifinio gydymo dažnai nėra, tačiau ligos etiologija turėtų būti nustatyta tam, kad būtų galima patikslinti kiekvieno paciento prognozę, geriau užtikrinti tinkamą antibiotikų vartojimą bei epidemiologijos duomenų kaupimą. Straipsnyje pateikiamos Prancūzijos infekcinių ligų draugijos rekomendacijos tiriant encefalitu sergančius ligonius. Rekomendacijos parengtos atsižvelgiant į infekcinių ligų epidemiologiją Prancūzijoje, taip pat atsižvelgiama į epidemiologijos ypatumus kituose regionuose. Pateikiama trijų pakopų etiologinės diagnostikos schema remiantis dažniausiai nustatomų encefalitų etiologine struktūra bei būtinumu taikyti neatidėliotiną gydymą iki rečiausiai nustatomų infekcinių ligų.

Ižanga

Encefalitas yra uždegiminis smegenų audinio pažeidimas, kurį gali sąlygoti tiek infekcinės, tiek neinfekcinės kilmės priežastys, liga gali būti ūminė, poūmė ar lėtinė (1).

Dažniausiai pažeidimas apima ir smegenų dangalus, tuomet procesas vadinamas meningoencefalitu. Vien tik smegenų audinio pažeidimas būna retai. Kalbant apie encefalitus, dažniausiai nekalbama apie pūlinį procesą (kai randama pūlingo smegenų skysčio), kurį sukelia lengvai nustatomos bakterijos ir kurio gydymas yra tiksliai apibrėžtas. Infekcinio encefalito sukėlėjai dažniausiai yra virusai. Rečiau sukėlėjai yra viduląstelinės bakterijos.

Fiziopatologiniai mechanizmai,

lemiantys etiologinę encefalitų diagnostiką

Encefalitas yra sunki, tačiau gana reta infekcinė liga. Vienintelis pasiutligės viruso sukeliamas encefalitas yra specifinės klinikinės eigos ir 100 proc.

atvejų baigiasi mirtimi.

Kodėl tik kai kurie sergantieji nesunkia, dažniausiai virusine infekcine liga, suserga ir encefalitu, kol kas neaišku. Tyrimais *in vitro* nustatoma galima genetinių veiksnių įtaka, tačiau vien genetinių veiksnių įtakos nepakanka paaiškinti smegenų audinio pažeidimo atsiradimo infekcijos metu (2). Galimi du patogeneziniai encefalito mechanizmai.

Pirmuoju atveju patogeninis veiksnys, dažniausiai virusas, tiesiogiai užkrečia smegenų audinį. Virusų (bakterijos) replikacija vyksta patekimo vietoje (pvz., virškinamajame trakte, kvėpavimo takuose ar kitur), po to būna viremija (bakteriemiija), virusas plinta į retikuloendotelinę sistemą ir galiausiai – į centrinę nervų sistemą. Gali būti ir kitas viruso plitimo būdas, kai jis plinta per neuronus. Tai ypač būdinga herpesinės infekcijos ir pasiutligės viruso sukeliamos ligos atveju. Šios tiesiogiai smegenų audinį pažeidžiančios infekcijos, plintančios hematogeniniu būdu ar tiesiogiai per neuronus, gali būti diagnozuojamos nustatant

virusą ar jo dalis smegenų audinyje. Kartu būna uždegiminių smegenų audinio pokyčių, lemiančių smegenų audinio destruktiją. Šių encefalitų metu dažniausiai pažeidžiama pilkoji smegenų medžiaga.

Antrojo patogenetinio mechanizmo metu smegenų audinys tiesiogiai nepažeidžiamas. Tokie ūminiai encefalitai dar vadinami poinfekciniais ar netiesioginiais, pasireiškia esant infekcijai, kuri prasideda lengva klinicine forma ir gali būti net nedideliu metu. Pažeidimas dažniausiai apima baltąją smegenų medžiagą. Šie encefalitai vadinami bendru anglišką terminu ADEM (angl. *acute disseminated encephalomyelitis*). Priešingai nei tiesioginio pažeidimo metu sukėlėjas nenustatomas smegenų audinyje, dėl to tiesioginė infekcijos diagnostika negalima (3). Histologinio smegenų tyrimo metu nustatoma ryški limfocitinė perivaskulinė infiltracija, esant ir astrocitozei, mikroglijos uždegimas ir demielinizuojantys pažeidimai. Molekuliniai smegenų pažeidimo mechanizmai galbūt yra tokie, kaip esant encefalitui po raudonukės: dėl viruso dalių panašumo į kai kurias mielino dalis, atsiranda neadekvati imuninė reakcija prieš smegenų audinį (4). Daugelio poinfekcinių encefalitų tikslus patogenetinis mechanizmas nežinomas, tačiau manoma, kad jis yra sąlygojamas imuninių reakcijų. Teoriškai svarbu atskirti šiuos du mechanizmus, nes šių encefalitų gydymas ir prognozė yra skirtingi. Antivirusiniai vaistai arba antibiotikai skirtini tiesioginio pažeidimo metu, o poinfekcinio encefalito metu reikalingas priešuždegiminis gydymas.

Tačiau daugeliu atveju ūminės encefalito fazės metu neįmanoma nustatyti ligos sukėlėjo ar patogenetinio mechanizmo. Todėl daugeliu atveju gydymas yra adekvatus, išskyrus *Herpes simplex* viruso (HSV) sukeltą encefalitą.

Encefalitų etiologijos diagnostikos galimybės

Encefalitų diagnostikai labai daug padėjo sukurti molekulinės biologijos diagnostikos metodai (5–11). Atsiradus naujoms technologijoms (DNR žymenys ir kt.), galima tikėtis, kad greitai bus pasiekta pažanga nustatant naujus sukėlėjus, o tai pagerins jau žinomų sukėlėjų diagnostiką (12–14). Šiuolaikiniai metodai yra pažangūs ir tuo, kad reikalingas labai nedidelis kiekis tiriamosios medžiagos. Tačiau greta šiuolaikinių diagnostikos metodų įprastas smegenų skysčio pasėlis ir tyrimas bei antikūnų titro pokyčių nustatymas išlieka labai informatyvūs diagnozuojant encefalitus. Nepaisant to, jog encefalitų etiologijai nustatyti naudojamos tiek senesnės, tiek naujausios technikos, daugelių jų etiologija išlieka neaiški, tai rodo ir literatūros duomenys.

Literatūros apžvalga

Daugiausia duomenų apie naujausius diagnostikos metodus pateikia anglakalbės šalys (15, 16). 1988–2000 m. Kalifornijoje buvo atliktas encefalitų etiologijos ir epidemiologijos tyrimas (15). Prospektyviajame tyrime dalyvavę infekcinių ligų skyriai pranešdavo apie encefalito atvejus pacientams be imunodepresijos, kurie buvo vyresni nei šešių mėnesių amžiaus. Iš visų analizuotų 334 encefalito atvejų net 62 proc. atvejų encefalito etiologija nenustatyta.

Daugelis šalių paskelbė retrospektyviųjų tyrimų duomenis. Tačiau juos reikėtų vertinti kritiškai dėl skirtingų kiekvienos šalies ekonominių galimybių. Anglijoje nustatytas sergamumo encefalitais dažnis buvo 1,5 atvejo/100 000 gyventojų (vertinant vien tik pacientus be imunosupresijos); Kalifornijoje – 4,3 atvejo/100 000 gyventojų (vertinant įvairaus imuniteto pacientus); JAV – 7,3 hospitalizavimo atvejų/100 000 gyventojų (vertinant įvairaus imuniteto pacientus) (16–18). Etiologija buvo nustatyta labai retai: 40 proc. atvejų – Anglijoje, 44 proc. atvejų – Kalifornijoje, 40,5 proc. – JAV. Visų tyrimų atvejais dažniausiai tai buvo herpesinis encefalitas, dėl kurio ilgiausia stacionarizavimo trukmė ir didžiausias mirtinumas. Anglijoje mirtinumas buvo 6,5 proc. atvejo, JAV – 7,4 proc. atvejo (5,2 proc. mirtinų atvejų pacientų grupėje be imunosupresijos).

Prancūzijoje atliktame tyrime nuo 1991 iki 1998 m. dalyvavo 93 suaugusieji, sirgę herpesiniu encefalitu. Mirtinumas – 15 proc. atvejų, o 71 proc. atveju buvo nustatyti vidutiniškai sunkūs ir sunkūs liekamieji reiškiniai, kurie stebėti iki 6 mėn. (19).

Pagal Prancūzijoje 2000–2002 m. registruotus duomenis gyventojams be ŽIV infekcijos nustatytas encefalitų atvejų skaičius yra 1,9 atvejo/100 000 gyventojų, mirtinumas – 6 proc., tai labai panašu į anglų ir amerikiečių pateiktus analogiškus duomenis (20). Encefalito etiologija 80 proc. atvejų nenustatyta. Dažniausiai suaugusieji sirgo herpesiniu encefalitu, o vaikai – *Varicella* zona (vėjaraupių viruso) sukeltu smegenų uždegimu.

Encefalitų diagnostikos rekomendacijos

Tiek vaikų, tiek suaugusiųjų encefalitai yra ypač sunki liga, todėl būtina naudoti visus įmanomus metodus tiksliai etiologinei diagnostikai:

Ligonis gali būti gydomas antivirusiniais vaistais, antiparaziniais vaistais arba antibiotikais.

Visuomenės sveikatai: dėl galimos ligos epidemijos ir prevencinių priemonių taikymo būtinybės.

Dėl racionalių antibiotikų vartojimo, vengiant

antibiotikų vartojimo virusinių encefalitų metu (21).

Etiologijos nustatymas svarbus ir dėl naujų sukėlėjų atsiradimo, tokių kaip Vakarų Nilo virusas JAV, AH5N1 gripo encefalias Azijoje arba Chikungunya Reunion saloje (22–24).

Prancūzijos infektologų draugija parengė rekomendacijas, kokiais priemonėmis reikėtų taikyti nustatant encefalito etiologiją pacientams, kurie nėra infekuoti ŽIV. Šios rekomendacijos remiasi, koku dažniu nustatomi tam tikri sukėlėjai populiacijoje, jų sukeliama encefalitų dažniu, epidemijos grėsmė bei neatidėliotinu gydymu, be to, remiasi pateiktos literatūros duomenimis. Remiantis encefalitų etiologijos dažnumu, nustatyti trys diagnostikos lygiai. Klasifikacija paremta Prancūzijos encefalitų epidemiogine struktūra. Esant ypatingoms epidemiologinėms sąlygoms (pvz., tuberkuliozės epidemija Alzase, Vakarų Nilo viruso epidemija) ar esant specifinei klinikai (pvz., išbėrimas), rekomenduojama tam tikrus specifinius tyrimus derinti prie esamos situacijos ir atlikti anksčiau nei rekomenduojama pagal šiuos lygius.

Pirmasis lygmuo

Kliniškai nustačius encefalitą, nedelsiant rekomenduojama atlikti pirmojo lygmens diagnostinius metodus. Diagnostikos metodų parinkimas priklauso nuo to, kokios infekcijos yra dažniausios tame regione ir pagal numanomą infekcijos pavojingumą (25–27). Tai įprastas smegenų skysčio bakteriologinis tyrimas, kraujo pasėlis, greita ŽIV infekcijos serologinė diagnostika, *Herpes simplex*-1 (HSV-1) ir HSV-2, *Varicella* zona viruso (VZV) ir *Mycoplasma pneumoniae* paieška smegenų skystyje polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu (28–30).

Pirmomis herpesinio encefalito dienomis, kai atsiranda neurologinių simptomų, HSV PGR gali būti klaidingai neigiama, todėl ketvirtą dieną rekomenduojama dar kartą atlikti juosmeninę punkciją ir kartoti HSV paiešką smegenų skystyje PGR metodu (31). Tik atlikus šiuos tyrimus, galima atmesti herpesinio encefalito diagnozę.

Antrasis lygmuo

Jei pirmojo lygmens tyrimai neigiami, rekomenduojami antrojo lygmens tyrimai. Netgi nesant specifinio gydymo, būtina žinoti encefalito etiologiją dėl gyvybinės ir liekamųjų reiškinių prognozės. Būtina atlikti smegenų skysčio ir kraujo serumo tyrimus. Kraujo serumo tyrimai dažniausiai yra mažesnio jautrumo ir specifiškumo. Dažnai iškyla klausimas dėl tam tikro sukėlėjo reikšmės, esant encefalito klinikai.

Rekomenduojami antrojo lygmens tyrimai dėl enterovirusų, citomegalo viruso, Epšteino-Baro viruso (vis dažniau atliekami pirmojo lygmens), adenovirusų, žmogaus *Herpes* 6 viruso (HHV6), chlamidijų, *B. burgdorferi*, bartonelių, listerijų, koksilių, erkinio encefalito viruso (32–37).

Trečiasis lygmuo

Jei pirmojo ir antrojo lygmens tyrimai neigiami, tuomet rekomenduojami trečiojo lygmens tyrimai dėl riketsijų, gripo A ir B virusų, paragripo viruso, *Tropheryma whipplei*, *Ehrlichia* sp., raudonukės, tymų, parotito virusų, arbovirusų (tokių kaip Vakarų Nilo ar Toskanos viruso), arenavirusų, sukeliančių limfocitinių choriomeningitą, parechovirusų (38–40).

Beje, į rekomenduojamą diagnostikos schemą neįtraukti visi galimi encefalitų sukėlėjai. Kiekvienu atveju sukėlėjo paiešką reikia patikslinti vertinant situaciją individualiai. Todėl sukėlėjų, kurių geografinis pasiskirstymas nedidelis, nerekomenduojama tirti kiekvienu atveju (pvz., japoniškojo encefalito viruso, *Henipah* viruso). Tirti dėl šių infekcijų rekomenduojama tik tuo atveju, jeigu pacientas buvo išvykęs į endemines sritis, arba liga pasireiškė vietovėje šalia endeminės zonos. Šiuo atveju ir pasiutligės viruso paieška turėtų būti atliekami tik rizikos grupės asmenims (iltinių gyvūnų įkandimai endeminėse zonose, šikšnosparnių įkandimai Europoje) arba esant klasikiniais ligos simptomams (vandens baimė, oro baimė ir kt.), kai neįmanoma patikslinti buvusio kontakto su gyvūnais.

Encefalito etiologijos paieška gali būti baigta tik atlikus visų trijų lygmenų rekomenduojamus diagnostikos metodus.

Gyvūninės kilmės encefalitai Prancūzijoje

Šalyje listeriozės atvejų žymiai sumažėjo (41). Perinatalinės formos sudaro 23 proc. atvejų, kitos – 77 proc. atvejų. Sergantiesiems listerijoje bakterinė liga nustatyta 66 proc. atvejų, neurologinis pažeidimas – 26 proc., o 11 proc. atvejų – kitos ligos formos. Hospitalinės infekcijos yra retos. 65 proc. pacientų yra vyresni nei 60 metų.

Vakarų Nilo viruso infekcija Prancūzijoje nustatyta neseniai (42). 2003 m. spalio 6 d. nustatytas ir identifikuotas pirmasis ligos atvejis žmogui. Tai buvo Pietų Prancūzijos gyventojas, kuris dvi savaites iki ligos simptomų pasireiškimo keliavo pagal Viduržemio jūrą iki Ispanijos (simptomų pradžia – rugpjūčio 28 diena). Dėl šio atvejo regione buvo pradėtas epidemiologinis tyrimas ieškant kitų ligos atvejų. Atlik-

tas serologinis kraujo donorų, arklių (ištirtas 981 arklys 20 km spinduliu aplink ligonio gyvenamąją vietą), vabzdžių, sugautų prie ligonio gyvenamosios vietos, tyrimas. Retrospektyviai nustatyti septyni Vakarų Nilo ligos atvejai žmonėms: (6 patvirtinti, 1 galimas). Ligonį amžius buvo nuo 27 iki 73 metų (vidurkis – 48 metai). Kliniškai trimis atvejais buvo encefalitas, keturiais atvejais – gripinis sindromas be neurologinių požymių. Visi ligoniai gyveno viename mieste. Nuo 2003 m. rugpjūčio 28 d. daugiau ši liga žmonėms nenustatyta, tačiau vykdoma ligos epidemiologinė priežiūra, kuri suintensyvinama kiekvieną vasarą.

Išvados

Encefalitų, tiek tiesioginių, tiek poinfekcinių etiologijos nustatymas yra būtinas ne tik dėl gydymo galimybių, bet ir dėl ligos prognozės. Prancūzijoje gyvūnų pernešami encefalitų sukėlėjai yra retesni nei kitose šalyse. Lietuva, kurioje erkinis encefalitas yra endeminė liga, yra svarbus pavyzdys, kad gyvūnai gali pernešti sunkias ligas žmonėms.

Iš prancūzų kalbos vertė KMU Infekcinių ligų klinikos lektorė dr. E. Pukenytė.

Redagavo ir komentarą pateikė prof. A. P. Laiškonis.

KMU Infekcinių ligų klinikos vadovo prof. A. Laiškonio komentaras

Straipsnyje keliami aktualūs ir svarbūs virusinių encefalitų etiologijos nustatymo klausimai. Daugelyje pasaulio šalių encefalitų etiologija yra nepakankamai ištirta. Labai įdomios Prancūzijos infektologų draugijos pateiktos encefalitų diagnostikos rekomendacijos, suskirstytos į tris lygmenis. Jose akcentuojama, kad pirmajame lygmenyje labai svarbu nustatyti, ar tai nėra *Herpes* virusų sukeltas encefalitas, nes jo gydimui yra etiotropinė terapija. Be to, sergančiųjų šiuo encefalitu didelis mirštamumas, labai svarbu kuo anksčiau skirti antivirusinį vaistą (acikloviro). Lietuvoje pirmajame lygmenyje turėtų būti atlikta serologinė erkinio encefalito diagnostika, nes mūsų šalis yra viena iš didžiausių endeminių šios ligos židinių Europoje. Kitų virusinių encefalitų diagnostika yra labai sudėtinga, nes reikalingas molekulinės biologijos tyrimas (PGR). Tobula encefalito diagnostika yra labai brangi, kai kurių iš jų diagnostika jau taikoma ir Lietuvoje.

Papildžius pirmojo diagnostikos lygmens etiologijos išaiškinimo kriterijus erkinio encefalito patvirtinimu, pateiktą encefalito diagnostikos algoritmą būtų galima naudoti ir Lietuvoje.

Acute infectious encephalitis and pathogens coming from animals

Jean Paul Stahl¹, Alexandra Mailles², Véronique Vaillant², Daniel Floret³,
Encephalitis Protocol Group

¹Infectiologie, CHU Grenoble, ²Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice,

³Réanimation pédiatrique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

Key words: encephalitis; diagnosis; etiology; France.

Summary. Despite better knowledge of pathophysiology and a wider use of new molecular technologies for the diagnosis, the etiological diagnosis of acute encephalitis is not established in most cases. Incidence, prognosis, rate of this disease and severity of sequelae remain unknown.

In France, according to the published data, the incidence of encephalitis is estimated to be 1.9 cases per 100 000 inhabitants in average among non-HIV patients. The etiological diagnosis is established in less than 30% of cases. The more frequent diagnosis is herpetic encephalitis in adults and encephalitis caused by *Varicella zoster* virus in children younger than 16 years. Despite a difficult diagnosis and the lack of specific treatment for most of these infections, the etiological diagnosis should always be deeply explored to precise the individual prognosis, to allow better management of antibiotic therapy, and to improve epidemiological knowledge.

We present the recommendations established by the French Society for Infectious Diseases. First designed to suit the French epidemiology, they take in count the possible exposure of patients to different epidemiological patterns. Three levels of etiological tests are proposed, from the most common infections and those, which required an immediate treatment, to the rarest ones.

Literatūra

- Kennedy PGE. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:i10-5.
- Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Ouel A, Yang K, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93C deficiency. *Science* 2006;314:308-12.
- Bennetto L, Scolding N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:i22-8.
- Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;56: 1313-8.
- Jeffery KJM, Read SJ, Peto TEA, Mayon-White RT, Bangham CRM. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 1997;349:313-7.
- 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. *J Infect Dis* 1995;171:857-63.
- Chu K, Kang DW, Lee JJ, Yoon BW. Atypical brainstem encephalitis caused by herpes simplex virus 2. *Arch Neurol* 2002;59:460-3.
- De Biasi RL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Weinberg A, Tyler KL. Use of PCR for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *J Clin Virol* 2002;25:S5-11.
- Huang C, Morse D, Slater B. Multiple-year experience in the diagnosis of viral central nervous system infections with a panel of polymerase chain reaction assays for detection of 11 viruses. *Clin Infect Dis* 2004;39:630-5.
- Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis* 2004;4:337-48.
- Wang D, Coscoy L, Zylberberg M, Avila PC, Boushey HA, Ganem D, et al. Microarray-based detection and genotyping of viral pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15687-92.
- Raoult D, Fournier PE, Drancourt M. What does the future hold for clinical microbiology? *Nat Rev Microbiol* 2004;2: 151-9.
- Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002;359:507-13.
- De Biasi RL, Tyler KL. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:903-25.
- Glaser CA, Gillians S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khetsuriani N, et al. In search of encephalitis etiologies: diagnosis challenges in the California encephalitis project, 1998–2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:731-42.
- Davison KL, Crowcroft NS, Ramsay ME, Brown DWG, Andrews N. Viral encephalitis in England 1989–1998: what did we miss? *Emerg Infect Dis* 2003;9:234-40.
- Trevejo RT. Acute encephalitis hospitalizations, California 1990–1999: unrecognized arboviral encephalitis? *Emerg Infect Dis* 2004;10:1442-9.
- Khetsuriani N, Holmann RC, Anderson LJ. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1988–1997. *Clin Infect Dis* 2002;35:175-82.
- Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaud C, DeBroucker T, Chevret S, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002;35:254-60.
- Mailles A, Vaillant V, Stahl JP. Encéphalites infectieuses : données et limites du PMSI pour l'étude épidémiologique, France métropolitaine 2000–2002. (Infectious encephalitis in France from 2000 to 2002: the hospital database is a valuable but limited source of information for epidemiological studies.) *Med Mal Infect* 2007;37:95-102.
- Peigue-Lafeuille H, Archimbaud C, Mirand A, Chambon M, Regagnon C, Laurichesse H, et al. Du diagnostic moléculaire initial prospectif des méningites à entérovirus à la lutte contre l'antibiorésistance. (From prospective molecular diagnosis of enterovirus meningitis to the prevention of antibiotic resistance.) *Med Mal Infect* 2006;36(3):124-31.
- Mackenzie JS. Emerging zoonotic encephalitis viruses: lessons from Southeast Asia and Oceania. *J Neurovirol* 2005; 11:434-40.
- De Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352:686-91.
- Pialoux G, Gaüzère BA, Strobel M. Infection à virus Chikungunya: revue générale par temps d'épidémie. (Chikungunya virus infection: review through an epidemic.) *Med Mal Infect* 2006;36:253-63.
- Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 2002;7:575-83.
- Booss J, Esiri MM. Viral encephalitis in humans. Washington: ASM Press Ed.; 2003.
- Groupe REVIR de la SFM. Référentiel en virologie médicale, 1^{ère} édition. 2M2 éd. Montmorency; 2000.
- De Biasi RL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Weinberg A, Tyler KL. Use of PCR for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *J Clin Virol* 2002;25:S5-11.
- Tran TD, Kubota M, Takeshita K, Yanagisawa M, Sakakihara Y. Varicella-associated acute necrotizing encephalopathy with a good prognosis. *Brain Dev* 2001;23:54-7.
- Garnier JM, Noel G, Retornaz K, Blanc P, Minodier P. Extrapulmonary infections due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Arch Pediatr* 2005;12:S2-6.
- Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 2002;34:1154-7.
- Isaacson E, Glaser CA, Forghani B, Amad Z, Wallace M, Armstrong RW, et al. Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2005;40(6):890-3.
- Airas L, Kotilainen P, Vainionpää R, Marttila RJ. Encephalitis associated with *Chlamydia pneumoniae*. *Neurology* 2001;56: 1778-9.
- Tattevin P, Lellouche F, Bruneel F, Regnier B, De Broucker T. Méningo-encéphalite à *Bartonella henselae*. (*Bartonella henselae* meningoencephalitis.) *Rev Neurol* 2001;157:698-700.
- Antal EA, Dietrichs E, Loberg EM, Melby KK, Maehlen J. Brain stem encephalitis in listeriosis. *Scand J Infect Dis* 2005;37:190-4.
- Bernit E, Pouget J, Janbon F, Dutronc H, Martinez P, Brouqui

- P, et al. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 2002;162:693-700.
37. Mansaray H, Durand JP, Reynes J, Bru JP. Premiers cas d'encéphalite à tique dans la région d'Annecy. (First human case of tick-borne encephalitis in the area of Annecy, France.) *Med Mal Infect* 2003;33:1-136.
 38. Parra-Martinez J, Sancho-Rieger J, Ortiz-Sanchez P, Peset V, Brocalero A, Castillo A, et al. Encephalitis caused by *Rickettsia conorii* without exanthema. *Rev Neurol* 2002;35: 731-4.
 39. Louis ED. Whipple disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3:470-5.
 40. Grant AC, Hunter S, Partin WC. A case of acute monocytic ehrlichiosis with prominent neurologic signs. *Neurology* 1997;48:619-23.
 41. Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Lévy-Bruhl D, et les bactériologistes du réseau Epibac. Infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001–2002. (Invasive infections from *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, and *S. pyogenes* in France in 2001–2002.) Available from: URL: http://www.invs.sante.fr/surveillance/west_nile/default.htm

Straipsnis gautas 2008 09 03, priimtas 2008 10 07

Received 3 September 2008, accepted 7 October 2008