

## Encefalitele acute virale la copii și adolescenți

### Acute viral encephalitis in children and teenagers

Carmen Chiriac

---

#### Rezumat

Lucrarea prezintă sintetic datele recente privind encefalitele virale la copii și adolescenți, insistând pe aspectele particulare determinate de variați agenți etiologici virali și profilul deosebit al terenului copiilor de vârste diferite sau al adolescenților.

**Cuvinte-cheie:** encefalite virale, virusuri herpes simplex, enterovirusuri, arbovirusuri

---

#### Abstract

This work presents synthetically recent data on viral encephalitis in children and teenagers, insisting on the particular aspects determined by various viral etiological agents and by the special profile concerning the field of children at different ages or of teenagers.

**Key-words:** viral encephalitis, herpes simplex viruses, enteroviruses, arboviruses.

Infecțiile sistemului nervos central (SNC) continuă să reprezinte o problemă importantă de sănătate publică prin caracterul de urgență medicală, sechelaritate psihomotorie, rată de mortalitate ridicată. Encefalitele, în cea mai concisă definiție, sunt inflamații acute ale creierului, de etiologie infecțioasă. Cu o mare diversitate etiologică și patogenică, în practică, majoritatea encefalitelor sunt diagnosticate în baza simptomatologiei clinice neurologice, a datelor de laborator și imagistice care evidențiază, mai rar, agentul etiologic, mai frecvent, sindromul inflamator. Encefalitele pun deseori probleme de diagnostic pozitiv și sunt dificil de diferențiat de gama largă a encefalopatiilor acute sau cronice în debut, care definesc suferința cerebrală declanșată de cauze noninfla-

matorii (dezechilibre metabolice, disfuncții de organ, hipoxia, intoxicații). Aceste manifestări se disting de encefalitele virale prin absența sindromului infecțios, debutul gradual, absența modificărilor lichidului cefalorahidian (LCR), în general absența modificărilor neuroimagistice, în unele cazuri - teste toxicologice pozitive sau modificări ale unor parametrii biochimici (hipoglicemia, hiperamoniemia, dezechilibre hidroelectrolitice).

Encefalitele copiilor și adolescenților pot fi cauzate de variați agenți infecțioși: virusuri, bacterii, fungi, paraziți, care dezvoltă leziuni ale parenchimului cerebral prin mecanisme complexe, dependente și de virulența agentului patogen, de tropismul acestuia și răspunsul imun al gazdei. (Glaser et al, 2006;

---

Medic primar, Șef Clinica Boli Infecțioase I, Șef de Lucrări UMF Tg. Mureș, carmen.l.chiriac@gmail.com

---

MD, Head of the department at Infectious Diseases I, Lecturer at UMF Tg. Mureș, carmen.l.chiriac@gmail.com

Willoughby and Long, 2008).

Grupul cel mai important al encefalitelor este cel al **encefalitelor virale**. Se descriu două mecanisme majore prin care virusurile declanșează o encefalită:

În encefalita virală acută, virusurile invadează direct țesutul cerebral pe cale hematogenă, fie prin extinderea unei meningite virale, secundar unei viremii, realizând o encefalită difuză, fie prin distribuția retrogradă a virusurilor pe calea nervilor periferici (virusul rabic, virusul herpes simplex) realizând o encefalită focală. În aceste situații virusurile pot fi cultivate din creier și pot fi identificate la examenul histopatologic.

În encefalitele postinfecțioase/postvaccinale, infecția virală evoluează, la distanță de sistemul nervos central, declanșează un răspuns imunologic cu sinteză de autoanticorpi care determină în creier leziuni diseminate de demielinizare, situație în care virusurile nu pot fi izolate din parenchimul cerebral, dar există în anamneză istoria unei vaccinări sau a unui episod de boală acută infecțioasă, cu 2-4 săptămâni în urmă. Encefalitele postinfecțioase sunt boli acute, monofazice, care în plan clinic manifestă o multitudine de semne neurologice ce au ca substrat lezional multiple focare de demielinizare, inflamatorii, diseminate. Numeroși agenți patogeni se asociază cu encefalita postinfecțioasă: coronavirusuri, virusurile coxsackie, cytomegalovirus, virusul Epstein-Barr, herpes simplex, virusul hepatitic A, virusul imunodeficienței umane (HIV), virusurile gripale, virusul rubeolic, rujeolic, virusul varicelo-zosterian. Alte posibile etiologii ale unei encefalite postinfecțioase pot fi: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Leptospira*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* și *Streptococcus beta hemolytic*. (Glaser CA et al, 2006; Willoughby and Long, 2008; Tunkel AR et al, 2008)

### Manifestări clinice

Encefalitele virale constituie urgențe care impun intervenția promptă. Debutul este brusc, cu febră înaltă, cefalee, vărsături, grețuri, alterarea stării generale. În evoluție se asociază semne neuropsihice: se accentuează cefaleea, se asociază agitație sau somnolență, obnubilare. În perioada de stare se conturează simptomele de afectare ale encefalului: convulsii tonico-clonice localizate sau generalizate, tipăt encefalitic, stare de agitație psihomotorie, dezorientare, mioclonii, tremor, ataxie, paralizii de nervi cranieni, semne piramidale cu distribuție variată: hemiplegie sau he-

mipareză, paraplegie, monoplegie, mai rar tetraplegie, semne extrapiramidale: hipertonie, contractură ceroasă, dischinezii variate, semne cerebeloase, tulburări respiratorii, comă.

**Manifestările clinice** neurologice, patognomonice, se corelează cu segmentul nervos central afectat. Rombencefalita sau encefalita de trunchi cerebral se manifestă cu mioclonii, ataxie, paralizii de nervi cranieni, tulburări respiratorii, comă. Forma encefalomielitică se caracterizează prin asocierea sindromului mielitic cu paralizii flasce, tulburări sfincteriene, diminuarea/abolirea reflexelor osteotendinoase. Componenta radiculară asociată se manifestă cu slabiciune musculară, dizestezii, reflexe diminuate.

**La nou-născuți și sugari mici**, encefalita se manifestă atipic: cu febră, variabil, convulsii, apetit capricios, iritabilitate, letargie, tulburări circulatorii și respiratorii. Într-un studiu care a monitorizat 63 nou-născuți cu encefalită cu virus herpes simplex, 49% au prezentat doar letargie, 57% au dezvoltat convulsii, 49% au avut febră, 63% leziuni cutanate specifice, vezicule. (Willoughby and Long, 2008). Encefalita copiilor mai mari și a adolescenților se manifestă cu febră, tulburări psihice, labilitate emoțională, ataxie, tremor, convulsii, letargie, comă și semne neurologice focale: hemiparaze, afectarea de nervi cranieni, ataxie. Într-un studiu retrospectiv pe o serie de 50 copii (cu vârsta între 6 săptămâni-18 ani) diagnosticați cu encefalită, s-au decelat următoarele manifestări clinice: letargie, iritabilitate, tulburări de personalitate, persistente peste 24 ore, febră (80 % din cazuri), convulsii (78% cazuri), semne neurologice de focar (56%), alterarea conștiinței (47%). (Kolski H et al. 1988)

### Diagnostic

Encefalitele sunt diagnosticate, în marea majoritate a cazurilor, clinic prin evidentierea disfuncției neurologice. Diagnosticul de certitudine impune examenul lichidului cefalorahidian (LCR), examinări imagistice, traseu electroencefalografic (EEG). Studiul LCR este un instrument util în stabilirea etiologiei infecțioase a encefalitelor prin identificarea anticorpilor specifici sau a genomului viral prin testul de amplificare genomică PCR (polymerase chain reaction). Detectarea anticorpilor specifici antivirali IgM constituie un argument cert de afectare cerebrală știut fiind că anticorpii IgM nu traversează bariera hemoencefalică. Testul PCR pozitiv confirmă etiologia

unei encefalite. Un test PCR negativ nu poate exclude cu certitudine implicarea etiologică a unui agent patogen viral. Pentru encefalita cu virusul herpes simplex-1, 2 testul PCR din LCR este testul diagnostic de elecție, cu specificitate și sensibilitate înaltă. Pentru confirmarea implicării enterovirusurilor în etiologia unei encefalite, s-a demonstrat că PCR din LCR nu poate identifica tipul de enterovirus. (Rotbart HA et al.1997)

Pacienții cu suspiciunea de encefalită necesită și explorare imagistică. Imaginile obținute pot fi normale sau pot releva edem cerebral difuz sau leziuni inflamatorii la nivelul cortexului, în zona de joncțiune substanță cenușie / substanță albă, talamus, nucleii bazali. Numeroase studii prospective au demonstrat faptul că la copii leziunile neuroimagistice se dezvoltă progresiv, inițial se decelează într-un procent de 30-37%, iar în evoluție la 70% din cazuri. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală este de elecție. Tomografia computerizată craniană cu sau fără contrast poate constitui o alternativă, în vederea efectuării puncției lombare, pentru a exclude eventualele complicații secundare sindromului de HIC (hipertensiune intracraniană) asociat (risc: sindrom de anjajare), mai ales în situațiile în care rezonanța nu este accesibilă.

Leziunile IRM sunt definite de imaginile ponderate T2 și FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery). Leziunile decelate IRM sunt variabile ca localizare. Cele asociate cu encefalita postinfecțioasă sunt leziuni profunde subcorticale, în substanța albă, asimetrice, difuze. Zona periventriculară este adesea indemnă. Leziunile multiple pot avea dimensiuni variabile de la 5 mm la 5 cm. Leziunile cu dimensiuni mari pot asocia efect de masă. (Hynson JL, et al, 2002)

În encefalita copiilor, leziunile substanței cenușii (talamusul, nucleii bazali), de asemenea simetrice, acompaniază leziunile din substanța albă. În contrast leziunile decelate supratentorial sunt asimetrice. Frecvent sunt implicate și trunchiul cerebral, măduva spinării la nivelul cărora se decelează leziuni extinse la mai multe segmente, confluențe, cu intensificare post contrast variabilă. Leziunile decelate prin examinări imagistice se ameliorează în convalescență, sau pot persista, mai multe luni sau ani. (Maschke M et al, 2004, Zimmerman R D, 1999 )

**Terapia** empirică recomandă inițierea aciclovirului, administrat intravenos, copiilor și adolescenților cu encefalită acută. Indicația majoră a terapiei prompt-

te cu aciclovir este encefalita cu herpes simplex. Supraviețuitorii encefalitei herpetice prezintă sechele neurologice importante chiar dacă au fost tratați cu aciclovir. Totuși mortalitatea scade dramatic la cazurile tratate prompt și agresiv cu aciclovir (30% versus 70%), la fel severitatea sechelelor cognitive. (James SH et al. 2009).

**Complicațiile** encefalitelor acute virale includ status epilepticus, edem cerebral, secreție inadecvată de hormon antidiuretic, insuficiență cardio-respiratorie, sindrom de coagulare intravasculară diseminată. (James SH et al. 2009) **Etiologia encefalitelor virale:** virusurile cele mai frecvent implicate etiologic în dezvoltarea unei encefalite sunt: virusurile herpes simplex 1, 2 și alte virusuri din familia Herpesviridae, enterovirusurile, arbovirusurile, virusurile respiratorii etc.

#### Aspecte clinice – particularități pe grupe de vârstă:

*Encefalita cu virusurile herpes simplex (VHS)* evoluează sever cu rată înaltă de mortalitate, deși beneficiază de un tratament etiologic, aciclovirul. Infecția cerebrală cu VHS realizează două entități clinice distincte:

- Encefalita adulților și a copiilor cu vârsta peste 3 luni, produsă de VHS-1, encefalita focală cu leziuni în lobul temporal sau frontal.
- Encefalita nou-născutului produsă de VHS-2, achiziționat în timpul nașterii, de la mamă purtătoare de herpes virus genital și care generează leziuni cerebrale difuze în contextul unui sepsis. Debutul bolii este atipic, la 6-12 zile de la naștere, cu apetit capricios, letargie, iritabilitate, tremor, convulsii. Simptomatologia neurologică se asociază cu afectare hepatică, trombocitopenie, leziuni cutanate caracteristice, herpetice. (Schleede L et al. 2013; Kimberlin DW et al 2001).

*Encefalita herpetică a copilului cu VHS-1* debutează cu febră, vărsături, tulburări de comportament, semne neurologice de focar, convulsii, cefalee, tulburări de memorie, de vedere, ataxie, disfazie. Nu există nici o relație de cauzalitate sau temporală între leziunile periferice (herpes labial) produse de VHS și afectarea cerebrală. LCR relevă un profil viral, este clar sau xantocrom, cu o pleiocitoză moderată (10-500 celule/ $\mu$ L) limfomonocitară, cu un număr moderat de hematii (500 celule/ $\mu$ L), cu proteinorahie crescută și glicorahie

normală. De menționat este posibilitatea unui LCR normal, fără modificări, într-un procent de 5-10% copii. (Mook- Kanamori B et al, 2009)

Criteriul standard de diagnostic pozitiv este PCR care evidențiază genomul ADN-VHS în LCR. Testul PCR din LCR înlocuiește biopsia cerebrală având o înaltă specificitate (98-100%) și o înaltă sensibilitate (94-98%). (Lakeman FD et al 1995)

*Imaginile IRM* în T2, ponderate, relevă leziunile hemoragice ale lobului temporal, inferomedial, uneori și în girusul cingular. De menționat, aspectul IRM normal posibil în primele zile de boală. Suspiciunea de encefalită herpetică, impune inițierea promptă a terapiei cu aciclovir. Prognosticul encefalitei herpetică netratată este infaust. *Complicațiile* includ boala comițială, tulburări de memorie și cognitive. (Kimberlin DW et al 2001; Schleede L et al 2013).

### Encefalitele cu enterovirusuri

În patologia pediatrică, infecțiile enterovirale evoluează cu un spectru variat de tablouri clinice, de la boli febrile cu exantem și enantem specific: herpangina, boala gură-mână-picior, infecții ale musculaturii scheletice, pleurodinia Bornholm sau miopericardita, la neuroinfecții - unele severe care evoluează cu sechele neuropsihice: meningite, encefalite, boli paralitice poliomielită-like. Enterovirusurile sunt virusuri mici ARN, aparțin familiei Picornaviridae și se grupează în două clase: *virusurile poliomielitice și enterovirusurile nonpoliomielitice*: 23 tipuri de virusuri coxsackie A, 6 tipuri de virusuri coxsackie B, 28 tipuri de echovirusuri, 5 enterovirusuri nonclasificate. Recent, un grup înrudit de virusuri a fost redistribuit unei noi clase de enterovirusuri, parechovirusurile. Virusurile Coxsackie grupul B și echovirusurile serotipurile 11 și 30 sunt responsabile de 80-90% din meningitele aseptice diagnosticate la copii. (Gajan N Sapkal et al. 2009; Kumar DS et al, 2012). Encefalitele enterovirale se caracterizează prin debutul brutal, cu febră, cefalee, tulburări de personalitate, alterarea conștiinței, convulsii, hemicoree, ataxie. Encefalitele cu virusuri coxsackie evoluează mai frecvent la nou-născuți și sugarii mici și se manifestă în special cu paralizii de nervi cranieni, paralizii izolate de nervi oculomotori, convulsii generalizate, agitație psihomotorie, comă. *Encefalitele cu virusurile echo* se manifestă cu mișcări coreiforme, paralizie facială, ataxie cerebeloasă, pareze fugace ale membrelor. (Barrlett NJ et al. 2014). În ultimii ani,

enterovirusul 71 (EV71) a devenit notoriu, datorită asocierii la *tabloul clinic deja cunoscut al bolii gură-mână-picior* (sindrom manifestat prin febră și exantem papuloveziculos la nivelul palmelor, plantelor și multiple microulcerații ale mucoasei cavității bucale) a rombencefalitei severe cu fatalitate înaltă la copii. Identificat inițial în Statele Unite, în 1969, EV71 a fost cauza unor epidemii importante în Europa, Australia, Asia. Infecția cu EV71 produce manifestări clinice variabile, de la herpangina, boala gură-mână-picior, cu evoluție autolimitată, dar poate progresa dezvoltând meningită sau encefalită de trunchi cerebral, cu rată înaltă de mortalitate, la copii cu vârsta sub 3 ani. (Mong How Ooi et al, 2010; Kumar A DS et al, 2012) Tabloul clinic se complică cu edemul pulmonar acut, prin creșterea permeabilității vasculare pulmonare ca rezultat al leziunilor din trunchiul cerebral și a răspunsului inflamator sistemic cauzat de excesul de citokine. Copiii suferinzi de *meningoencefalită cu EV71* prezintă un deficit al răspunsului imun celular, cu activarea unui răspuns inflamator sever, exces de citokine proinflamatorii care determină creșterea permeabilității vasculare pulmonare similar cu sindromul de detresă acută respiratorie. Rata de fatalitate este de 14% din cazuri. *Simptomatologia specifică*, precoce, se caracterizează prin semnele severe de infecție, mioclonii, tulburări de somn. Febra înaltă, peste 38°C, persistentă peste 78 ore, asociată cu letargie constituie un factor predictor de complicații neurologice. Răspunsul imun umoral este cel care controlează infecțiile cu enterovirusuri și previne pătrunderea virusurilor în SNC. Copiii cu deficit de limfocite B, de exemplu cei cu agamaglobulinemie X-linkată, au risc crescut de a dezvolta infecții ale SNC cu enterovirusuri. Transmiterea enterovirusurilor și a parechovirusurilor se realizează direct sau indirect pe cale fecal-orală. Este posibilă transmiterea prin secrețiile respiratorii pentru unele serotipuri (coxsackie A21), mai ales în condiții de igienă precară și aglomerație. Enterovirusul 70 este prezent în lacrimi și poate fi transmis prin mâini și obiecte contaminate. Perioada de incubație este dificil de estimat, variază cu tipul de virus și sindromul clinic pe care-l realizează. În medie, febra se instalează după o incubație de aproximativ 3-5 zile. Comparativ cu poliomielita, formele paralitice care urmează au un pattern bifazic, debutează cu febră nespecifică, 3-5 zile post expunere, urmează o perioadă de aparentă sănătate, după care se instalează simptomatologia neurologică (9-12 zile post expunere). Replicarea vira-

lă și diseminarea enterovirusurilor urmează modelul studiat în infecția cu poliovirusuri, la primate. Siturile inițiale ale replicării virale sunt faringele și ileonul. Virusul este cantonat în tractul respirator 1-3 săptămâni, în fecale virusul poate persista 3-8 săptămâni, perioada maximă de contagiozitate se înregistrează în primele 2 săptămâni de la infecție. Replicarea virală generează o viremie minoră, pasageră, care favorizează diseminarea virală, hematogenă, la nivelul sistemului limfatic al întregul organism. Momentul coincide cu viremia majoră și cu debutul simptomatologiei de sistem nervos central. Răspunsul imun în infecțiile cu enterovirusuri și parechovirusuri, este specific de tip, reinfecția cu același serotip este posibilă, dar evoluează asimptomatic. Răspunsul imun umoral este dominant în infecția acută și conferă protecție împotriva reîmbolnăvirilor. Imunoglobulinele A secretorii au rol protector împotriva infecției (titrul lor crește la 2 săptămâni de la debutul bolii). Un rol deosebit îl au macrofagele care realizează clearance-ul viral, spre deosebire de limfocitele T citotoxice care accentuează răspunsul inflamator la nivelul miocardului (coxsackie B3 – miocardita). Nou-născuții dezvoltă infecții sistemice severe cu enterovirusuri, cu afectare multiorganică, cu prognostic rezervat. Enterovirusurile sunt transmise de la mamă, în perioada perinatală. (Kimberlin DW et al, 2001, Zimmermann RD 1999, Barrlett NJ et al, 2014).

**Encefalitele produse de arbovirusuri** reprezintă grupul encefalitelor virale primare, autentice. Arbovirusurile sunt adaptate la gazde animale specifice, sunt virusuri „arthropod-borne” transmise prin mușcătura / înțepătura de căpușe, țânțari sau alți vectori. Alte modalități de transmitere, mai rare, includ transfuzia de sânge, transplantul de organ, transmiterea perinatală, consumul de lapte și produse lactate nepasteurizate, laptele matern, expunerea profesională, în laboratoare. Arbovirusurile sunt grupate în familiile Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, și sunt răspândite pe toate continentele. S-au identificat peste 130 de arbovirusuri specifice patologiei umane. Encefalitele arbovirale pot fi considerate zoonoze, omul se infectează accidental, mai ales în sezonul cald, de vară. În funcție de prezența rezervorului de virus și a agenților vectori, unele arboviroze se regăsesc numai în anumite regiuni geografice. Pe teritoriul României s-au izolat: virusul Encefalitei Europei Centrale, virusul Encefalitei de primăvară-vară, virusul West-Nile (VWN), apte să inducă encefalite specifice. (Tsai TF et al, 1988)

Patogenia encefalitelor arbovirale, deși similară, indiferent de etiologie, este departe de fi bine cunoscută. După transmiterea virusului, prin intermediul unui vector infectat, se declanșează viremia care facilitează invazia sistemului nervos central, prin lama cribriformă realizând infecția neuroepiteliului olfactiv, sau infecția capilarelor cerebrale. În consecință, leziunile substanței nervoase constau în necroză focală neuronală, infiltrat limfocitar perivascular, leziuni inflamatorii ale componentei gliale.

Pacienții prezintă, inițial, un prodrom nespecific cu simptome care includ: febră, dureri abdominale, disfagie, vertij. Progresiv se asociază cefalee, fotofobie, vărsături, semne meningiene, letargie, somnolență, comă. Pot fi prezente și alte simptome neurologice: pareze de nervi cranieni, tremor, dispariția reflexelor cutanate abdominale, hemipareze, monopareze, tulburări de deglutiție, sindrom de lob frontal, convulsii. Boala acută impune managementul unui bolnav comatos, cu hipertensiune intracraniană, cu secreție inadecvată de hormon antidiuretic, cu fenomene de insuficiență respiratorie, convulsii. Nu există o terapie etiologică specifică pentru aceste encefalite. Diagnosticul encefalitelor arbovirale impune evaluarea complexă a pacientului febril, cu afectare neurologică, cu identificarea rapidă a unei posibile encefalite cu virusul herpes simplex, care poate fi tratată etiologic, cu excluderea unei posibile meningite bacteriene, a unui abces cerebral, sau alte patologii. Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă pleiocitoza moderată, inițial dominată de polimorfonucleare, iar în evoluție, de limfomonocite. Glicorahia este normală, proteinorahia este moderat crescută. Diagnosticul etiologic este realizat prin identificarea antigenului viral sau a genomul viral ARN, în ser sau LCR. Anticorpilor specifici IgM pot fi identificați în ser și LCR, prin teste imunenzimatic ELISA.

Patternul leziunilor evidențiabile imagistic este variabil. Atât CT cât și IRM pot fi normale, sau sugerează edemul cerebral difuz. Uneori se decelează leziunile talamusului sau ale nucleilor cenușii bazali.

Virusul VWN aparține familiei Flaviviridae, se transmite prin intermediul țânțarilor din speciile *Culex*. Recent, s-au identificat și alte posibile căi de transmitere: transfuziile de sânge, transplantul de organe, transplacental, laptele matern. Ca atare, din anul 2003, în SUA, donatorii de sânge sunt testați prin tehnica de amplificare genomică și pentru identificarea unei posibile infecții cu VWN. (Zou S et al

2010). Majoritatea infecțiilor cu VWN sunt asimptomatice, dar, după o perioadă de incubație de 2-14 zile, 20% din cei infectați dezvoltă febră, asociată cu cefalee, mialgii, artralгии, rash, simptome gastrointestinale, rar miocardita, pancreatita, hepatita, afecțiuni oculare: corioretinita, iridociclita. Neuroinvazia apare la un procent de aproximativ 1% dintre pacienți, encefalita fiind mai frecventă la cei cu teren imunocompromis, la diabetici, cei cu afecțiuni SNC preexistente, vârstnici. Tabloul clinic se caracterizează prin febră brusc instalată, cefalee, vărsături, amețeli, tremurături, sindrom meningeal. În evoluție se asociază agitație, somnolență, convulsii, tulburări de vorbire, dezorientare, comă. Severitatea este variabilă, decesele pot ajunge la 10-20%. Sechelaritatea este importantă: retard mintal, tulburări comportamentale, rar sindrom

parkinsonian. (Petersen LR et al. 2013, [www.cdc.gov/ncezid/dvb/](http://www.cdc.gov/ncezid/dvb/))

Encefalita La Crosse este frecventă în lunile iulie-septembrie, la copii cu vârsta între cinci și nouă ani, evoluează ca meningoencefalită, formă clinică medie. 50% din cazuri se manifestă cu convulsii, traseul electroencefalogrammei relevă activitatea focală. (Mc Junin JE et al, 2001).

Encefalitele acute virale ale copiilor și adolescenților evoluează cu un spectru larg de manifestări neurologice corelate cu agentul patogen, leziunile cerebrale generate, terenul gazdei. Diagnosticul pozitiv este complex, managementul pacientului cu encefalită are caracter de urgență, impune colaborarea interdisciplinară: infecționist, neurolog, imagist, specialist de terapie intensivă.

\*

\* \*

Infections of the central nervous system (CNS) continue to represent a major public health problem through its medical emergency character, psychomotor sequelae and high mortality rate. Encephalitides, in the most concise definition, are acute inflammations of the brain, of infectious etiology. Having a great etiological and pathological diversity, in practice most encephalitides are diagnosed based on the neurological clinical symptomatology, laboratory and imaging data which emphasize, more rarely the etiologic agent, more often, the inflammatory syndrome. Encephalitides often raise problems of positive diagnosis and are difficult to differentiate from the wide range of acute or chronic on onset encephalitides, which define cerebral pain set off by non-inflammatory causes (metabolic imbalances, organ dysfunctions, hypoxia, intoxications). These manifestations are differentiated from the viral encephalitides by the absence of the infectious syndrome, gradual onset, absence of modifications in the cerebrospinal fluid (CSF), in general the absence of neuroimaging changes, in some cases - positive toxicological tests or modifications of certain biochemical parameters (hypoglycemia, hyperammonemia, hydroelectrolytic imbalances).

Encephalitides in children and teenagers may be caused by various infectious agents: viruses, bacteria, fungi, parasites, which develop injuries of

the brain parenchyma through complex mechanisms, depending also of the virulence of the pathogenic agent, its tropism and the immune answer of the host. (Glaser et al, 2006; Willoughby and Sara S. Long, 2008).

The most important group of encephalitides is the one of the *viral encephalitides*. There are described two major mechanisms through which viruses trigger encephalitis:

In acute viral encephalitis, viruses invade directly the brain tissue, hematogenously, either by extension of a viral meningitis, secondary to a viremia achieving a diffuse encephalitis, or by retrograde distribution of viruses by way of peripheral nerves (rabies virus, herpes simplex virus) achieving a focal encephalitis. In these situations viruses may be cultivated from the brain and may be identified at the histopathological examination.

In post-infectious/post-vaccinated encephalitides, the viral infection evolves, at distance from the central nervous system, triggers an immune response with a self-antibodies synthesis that determines in the brain disseminated injuries of demyelination, situation in which viruses cannot be isolated from the brain parenchyma, but there is in the anamnesis a record of vaccination or an episode of acute infectious disease, of 2-4 weeks ago. Post-infectious encephalitides are acute monophasic diseases, which clinically show a

multitude of neurological signs which have as lesional substrate multiple inflammatory, disseminated, demyelination focuses. Several pathogenic agents are associated with post-infectious encephalitis: coronaviruses, coxsackie viruses, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex, hepatitis A virus, human immunodeficiency virus (HIV), influenza viruses, measles virus, rubella virus, varicella-zoster virus. Other possible etiologies of a post-infectious encephalitis may be: *Borrelia burgdorferi*, Chlamydia, *Leptospira*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* and *Streptococcus beta hemolytic*. ( Glaser CA et al, 2006, Willoughby and Sara S. Long, 2008, Tunkel AR et al.2008)

### Clinical manifestations

Viral encephalitides represent emergencies that impose prompt intervention. The onset is sudden, with high fever, cephalalgias, vomiting, nausea, alteration of general status. In evolution there are neuropsychic signs associated: cephalgia is deepening, agitation or sleepiness, cloudiness/obnubilation. In the state of prodrome are outlined the symptoms affecting the encephalon: tonic-clonic seizures located or generalized, encephalitic scream, state of psychomotor agitation, disorientation, myocloni, tremor, ataxia, cranial nerves palsy, pyramidal with various distribution: hemiplegia or hemiparesis, paraplegia, monoplegia, more seldom tetraplegia, extrapyramidal signs: hypertonia, waxy contracture, various dyskinesias, cerebellar signs, breathing disorders, coma.

Neurological, pathognomonical **clinical manifestations** are correlated with the affected central nervous segment. Rombencephalitis or brainstem encephalitis manifests itself with myocloni, ataxia, cranial nerves palsy, breathing disorders, coma. The encephalomyelitic form is characterized by the association of the myelitic syndrome with flaccid paralyses, sphincter disorders, diminution/abolition of osteotendinous reflexes. The associated radicular component manifests itself with muscular weakness, dysesthesias, diminished reflexes.

*In newborns and suckling infants*, encephalitis manifests itself atypically: cu fever, variably, seizures, capricious appetite, irritability, lethargy, circulatory and respiratory disorders. In a study that monitored 63 newborns with encephalitis with herpes simplex

virus, 49% have presented only lethargy, 57% have developed seizures, 49% had fever, 63% specific cutaneous injuries, vesicles. ( Glaser et al, 2006; Willoughby and Long, 2008). Encephalitis in older children and teenagers manifests itself with fever, psychic disorders, emotional lability, ataxia, tremor, seizures, lethargy, coma and focal neurologic signs: hemipareses, affectation of cranial nerves, ataxia. In a retrospective study on a batch of 50 children (with ages between 6 weeks to 18 years old) diagnosed with encephalitis, the following clinical manifestations have been distinguished: lethargy, irritability, personality disorders, persisting over 24 hours, fever (80% of the cases), seizures (78% of the cases), neurologic signs of focus (56%), conscience alteration (47%).(Kolski H et al. 1988)

### Diagnosis

Encephalitides are diagnosed in most of the cases clinically by emphasizing the neurological dysfunction. Definite diagnosis imposes cerebrospinal fluid (CSF) analysis, imaging investigations, electroencephalographic track (EEG). Study of CSF is a useful instrument in establishing the infectious etiology of the encephalitides by identification of specific antibodies or viral genome through the (polymerase chain reaction) PCR-based genomic amplification test. Detection of IgM antiviral specific antibodies constitutes a definite argument of cerebral affectation being known that IgM antibodies do not trespass the hematoencephalic barrier. A positive PCR test confirms the etiology of encephalitis. A negative PCR test cannot definitely exclude the etiologic implication of a viral pathogen agent. For encephalitis with herpes simplex type 1, type 2 virus the PCR test of CSF is the chosen diagnosis test, is with high specificity and sensitivity. In order to confirm the enteroviruses involvement in the etiology of encephalitis, it has been demonstrated that PCR of CSF cannot identify the type of encephalitis ((Rotbart HA et al.1997)

Patients suspected of encephalitis need also imaging exploration. The images obtained may be normal or may reveal a diffuse cerebral edema or inflammatory injuries at the cortex level, in the grey/white matter junction area, thalamus, basal ganglia. Several prospective studies have demonstrated the fact that in children neuroimaging injuries are developing

gradually, initially are distinguished in a percentage of 30-37%, and in evolution at 70% of cases. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain is the chosen one. Cranial computed tomography with or without contrast may constitute an alternative, in view of performing lumbar puncture, to exclude eventual secondary complications of associated intracranial hypertension syndrome (risk: engaging syndrome), especially in situations in which resonance is not accessible.

MRI injuries are defined by T2 weighted images and FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery). The injuries shown on MRI vary as location. Those associated with post-infectious encephalitis are deep subcortical white matter injuries, asymmetrical, diffused. The periventricular zone is often unaffected. Multiple injuries may have variable dimensions from 5 mm to 5 cm. Large dimensions injuries may associate mass effect. (Hynson JL et al. 2002)

At the encephalitis in children, grey matter injuries (thalamus, basal ganglia), also symmetrical, accompany white matter injuries. In contrast with supratentorial injuries found which are asymmetrical. Frequently there are involved the brainstem and spinal marrow, as at their level are detected extended injuries on more segments, confluent ones, with variable post contrast intensification. Injuries detected by imaging examinations improve in convalescence, or may persist, various months or years. (Maschke M et al, 2004, Zimmerman R D, 1999 )

Empiric **therapy** recommends initiating with acyclovir, administered intravenously to children and teenagers with acute cu encephalitis. The major indication of the prompt acyclovir therapy is encephalitis with herpes simplex. Survivors of the herpetic encephalitis present important neurological sequelae even if they have been treated with acyclovir. However mortality drops dramatically in cases treated promptly and aggressively with acyclovir (30% versus 70%), and equally the severity of cognitive sequelae. (James SH et al. 2009) **Complications** of acute viral encephalitides include status epilepticus, cerebral edema, inadequate antidiuretic hormone secretion, cardio-respiratory insufficiency, disseminated intravascular coagulation syndrome. (James SH et al. 2009)

**Etiology of viral encephalitides:** the most frequently etiologically involved viruses in the development of encephalitis: herpes simplex 1, 2

viruses and other viruses of the Herpesviridae family, enteroviruses, arboviruses, respiratory viruses etc.

### Clinical aspects – particularities on age groups:

*Encephalitis with herpes simplex viruses* (HSV) evolves severely having the first rate of mortality, although it benefits of etiological treatment, the acyclovir. Cerebral infection with HSV realizes two distinct clinical entities:

- Encephalitis in adults and encephalitis in children aged over 3 months, produced by HSV-1, focal encephalitis with injuries in the temporal or frontal lobe.
- Encephalitis in newborn produced by HSV-2, acquired during birth, from mother carrier of genital herpes virus and which generates diffuse cerebral injuries in the context of a sepsis. The disease onset is atypical, at 6-12 days after birth, with a capricious appetite, lethargy, irritability, tremor, seizures. Neurological symptomatology is associated with hepatic affectation, thrombocytopenia, characteristic cutaneous, herpetic injuries. (Schleede L et al. 2013, Kimberlin DW et al 2001).2,8)
- Herpetic encephalitis in child with HSV-1 starts with fever, vomiting, behavioral disorders, focal neurological signs, seizures, cephalalgias, memory and vision disorders, ataxia, dysphasia. There is no causality or temporal relation between peripheral injuries (labial herpes) produced by Hsx and cerebral affectation. CSF reveals a viral profile, it is clear or xanthochrome, with a moderate lymphomonocytal pleocytosis (10-500 cells/ $\mu$ L), with a moderate number of red blood cells (500 cells / $\mu$ L), with high proteinorrachia and normal glycorrachia. It has to be mentioned that it is possible a normal CSF, without alterations, in a percentage of 5-10% children. (Mook- Kanamori B et al,2009)

*Standard positive diagnostic criterion* is PCR which outlines the DNA-HSV genome in CSF. The PCR test from CSF replaces the brain biopsy. It has a high specificity (98-100%) and a high sensitivity (94-98%). (Lakeman FD et al. 1995)

*MRI images* in T2 weighted, reveal hemorrhagic injuries of the inferomedial temporal lobe, and



sometimes also in cingulate gyrus. It has to be mentioned that the MRI aspect possibly be normal in the first days of disease. The suspicion of herpetic encephalitis imposes prompt initiation of the acyclovir therapy. *The prognostic* of untreated herpetic encephalitis is infaust. Complications include comitial disease, memory and cognitive disorders. ((Kimberlin DW et al 2001, Schleede L et al 2013 ).

***Encephalitides with enteroviruses.*** In pediatric pathology, enteroviral infections evolve with a various specter of clinical pictures, from feverish illnesses with specific exanthem and enanthem: herpangina, hand-foot-and-mouth disease, infections of skeletal muscles, pleurodynia (Bornholm disease) or myopericarditis, to neuro-infections - some severe which evolve with neuropsychic sequelae: meningitides, encefalitides, paralytic diseases poliomyelitis-like. Enteroviruses are small RNA viruses, belonging to the Picornaviridae family and they are grouped in two classes: *poliomyelitic viruses and nonpoliomyelitic enteroviruses*: 23 types of coxsackie A viruses, 6 types of coxsackie B viruses, 28 types of echoviruses, 5 non-classified enteroviruses. Recently, a related group of viruses has been redistributed to a new class of enteroviruses, parechoviruses. Coxsackie B viruses and echoviruses serotypes 11 and 30 are responsible for 80-90% of the aseptic meningitides diagnosed at children ( Gajan N Sapkal et al.2009,Kumar A. DS ). Enteroviral encephalitides are characterized by brutal onset, with fever, cephalalgias, personality disorders, conscience alteration, seizures, hemichorea, ataxia. *Encephalitides with coxsackie viruses* evolve more frequently in newborns and small suckling infants and manifest themselves especially with cranial nerves paralyses, isolated oculomotor nerves paralyses, generalized seizures, psychomotor agitation, coma. *Encephalitides with echo viruses* manifest themselves by choreiform movements, facial paralysis, cerebellar ataxia, passing pareses of limbs. (Bennett NJ et al. 2014)). In the last years, enterovirus 71 (EV71) has become notorious, because of the association to the *clinical picture already known of the hand-foot-and-mouth disease*, (syndrome characterized by febrile illness with papulovesicular rash on the palms, plant and multiple oral ulcers) of severe rombencephalitis with high fatality in children. Identified initially in the United States, in 1969, EV71 has been the cause of certain important epidemics in Europe, Australia, Asia. The infection with EV71 produces variable clinical manifestations, from

herpangina, hand-foot-and-mouth disease, self-limited evolution, but it may progress developing meningitis or brainstem encephalitis, with a high mortality rate in children under 3 years old. ( Mong How Ooi et al. 2010, Kumar A DS et al,2012). The clinical picture complicates itself with acute pulmonary edema, by the increase of pulmonary vascular permeability as a result of the brainstem injuries and the systemic inflammatory response caused by the excess of cytokines. Children suffering from *meningoencephalitis* with EV71 present a deficit of cellular immune response, with the activation of a severe inflammatory response, excess of pro-inflammatory cytokines which determine the increase of pulmonary vascular permeability similar to the acute respiratory distress syndrome. The fatality rate is 14% of the cases. *Specific symptomatology*, early, is characterized by severe signs of infection, myocloni, sleeping disorders. High fever, over 38°C, persisting over 78 hours, associated with lethargy constitutes a factor predicting neurological complications. The humoral immune response is the one controlling the infections with enteroviruses and prevents the ingress of viruses in CNS. Children with deficit of B lymphocytes, such as those with X-linked agammaglobulinemia, have a high risk of developing CNS infections with enteroviruses. Transmission of enteroviruses and parechoviruses is realized directly or indirectly by fecal-oral route. Transmission is possible by respiratory secretions for certain serotypes (coxsackie A21), especially under precarious hygiene conditions and crowdies. Enterovirus 70 is present in tears and may be transmitted through hands and fomites. It is difficult to estimate the incubation period, it varies with the type of virus and the clinical syndrome which it accomplishes. On average fever sets in after an incubation period of approximately 3-5 days. Comparatively with poliomyelitis, the paralytic forms which follow have a biphasic pattern, onsets with unspecified fever, 3-5 days post-exposure, it follows a period of apparent health, after which the neurological symptomatology sets in (9-12 days post-exposure). Viral replication and dissemination of enteroviruses follow the studied pattern in the infection with polioviruses, in primates. The initial situs of viral replication is the pharynx and ileum. The virus is stationed in the respiratory path 1-3 weeks, in feces the virus may persist 3-8 weeks, the maximum period of contagiousness is registered in the first 2 weeks since infection. Viral replication generates a minor, short term viremia which favors viral

hematogenous dissemination, at the lymphatic system level of the whole body. The moment coincides with the major viremia and with onset of central nervous system symptomatology. The immune response in infections with enteroviruses and parechoviruses, is type specific, reinfection with same serotype is possible, but evolves asymptotically. The humoral immune response is dominant both in acute infection and in prevention of reinfections. Secretory immunoglobulins A have a protective role against the infection (their titer increases to 2 weeks since disease onset). A particular role have the macrophages which accomplish the viral clearance, by contrast to cytotoxic T lymphocytes which emphasize the inflammatory response at the myocard level (coxsackie B3 – myocarditis). Newborns develop severe systemic infections with enteroviruses, with multiorgan affectation, with guarded prognostic. Enteroviruses are transmitted from mother, in the perinatal period. (Kimberlin DW et al, 2001, Zimmermann RD 1999, Bennett NJ et al, 2014)

**Encephalitis produced by arboviruses** represent the group of primary authentic viral encephalitis. Arboviruses are adapted to specific animal hosts, are viruses „arthropod-borne” transmitted by biting / sting of mite, mosquitoes or other vectors. Other ways of transmission, more seldom, include blood transfusion, organ transplant, perinatal transmission, consumption of unpasteurized milk and dairy products, breast milk, professional exposure in laboratories. Arboviruses are grouped on families Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, and they are spread on all continents. There have been identified over 130 arboviruses specific to human pathology. Arboviral encephalitis may be considered zoonoses, the person gets infected accidentally, especially in the hot season, in the summer. Depending on the presence of the virus reservoir and the vector agents, certain arboviruses are found only in certain geographical regions. On the Romanian territory there have been isolated: Central Europe Encephalitis virus, spring-summer Encephalitis virus, West-Nile virus (WNV), fit to induce specific encephalitis. (Tsai TF et al., 1988)

Pathogenesis of arboviral encephalitis, although similar, independently of etiology, is far from being well known. After the transmission of virus, by means of an infected vector, gets triggered the viremia which facilitates the invasion of the central nervous system, by cribriform plate achieving the infection of the olfactory neuroepithelium, or brain capillary

infection. In consequence, *nervous matter injuries* consist in neuronal focal necrosis, lymphocytic perivascular infiltrate, inflammatory injuries of the glyal component.

Patients initially present, an unspecific prodrome with symptoms that include: fever, abdominal pains, dysphagia, vertigo. Progressively are associated cephalalgias, photophobia, vomiting, meningeal signs, lethargy, sleepiness, coma. Other neurological symptoms may be present: cranial nerves pareses, tremor, disappearance of abdominal cutaneous reflexes, hemipareses, monopareses, deglutition disorders, frontal lobe syndrome, seizures. The acute disease imposes the management of a comatose sick person, with intracranial hypertension, with inadequate antidiuretic hormone secretion, with respiratory insufficiency phenomena, seizures. There is no specific etiological therapy for these encephalitis. The diagnosis of arboviral encephalitis imposes the complex evaluation of the feverish patient, with neurological affectation, with fast identification of a possible encephalitis with herpes simplex virus, which can be treated etiologically, with exclusion of a possible bacterial meningitis, of a brain abscess, or other pathologies. The examination of the cerebrospinal fluid (CSF) reveals moderate pleocytosis, initially dominated by polymorphonuclears, and in evolution, by lymphomonocytes. Glycorrhachia is normal, proteinorrachia is moderately increased. The etiologic diagnosis is achieved by identification of the viral antigen or ARN viral genome, in serum or CSF. IgM specific antibodies may be identified in serum and CSF, by immunoenzymatic tests ELISA.

The pattern of imaging emphasizeable injuries is variable. Both CT and MRI may be normal, or may suggest diffuse brain edema. Sometimes are detected injuries of the thalamus or the grey matter basal ganglia.

*WNV virus* belongs to Flaviviridae family, transmitted by means of mosquitos from *Culex* species. Recently, other possible ways of transmission have been identified: blood transfusions, organ transplant, transplacentally, breast milk. As such, since 2003, in USA, blood donors are tested by the genomic amplification technique also to identify a possible WNV infection. (Zou S et al 2010) Most WNV infections are asymptomatic, but after an incubation period of 2-14 days, 20% of the infected persons develop fever, associated with cephalalgias, myalgias, arthralgias, rash, gastrointestinal symptoms, rarely

myocarditis, pancreatitis, hepatitis, ocular disorders: chorioretinitis, iridocyclitis. The neuroinvasion appears at a percentage of approximately 1% among patients, encephalitis being more frequent at those with immuno-compromised ground, in diabetics, in those with preexistent CNS disorders, elders. *The clinical picture* is characterized by fever suddenly set in, cephalalgias, vomiting, nausea, tremors, meningeal syndrome. In evolution are associated agitation, sleepiness, seizures, speech disorders, disorientation, coma. The severity is variable, deceases may reach to 10-20%. Sequelae are important: mental retard, behavioral disorders, rarely parkinsonian syndrome. ((Petersen LR et al. 2013, [www.cdc.gov/ncezid/dvb/](http://www.cdc.gov/ncezid/dvb/)).

*La Crosse Encephalitis* is frequent in the months July-September, in children aged between five and nine years old, evolves as meningoencephalitis, average clinical form. 50% of the cases manifest seizures, electroencephalogram route reveals the focal activity (. (Mc Junin JE et al,2001)

*Acute viral encephalites in children and teenagers* evolve with a wide range neurological manifestations correlated with the pathogen agent, the generated brain injuries, the ground of the host. Positive diagnosis is complex, the management of patient with encephalitis has an emergency character, imposes interdisciplinary collaboration: infectionist, neurologist, imagist, intensive care specialist.

\*

\*

\*

## Bibliografie / Bibliography

1. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1565.
2. Willoughby RE Jr, Long S. Encephalitis, Meningoencephalitis, Acute disseminated encephalomyelitis, and acute Necrotizing Encephalopathy, in: Sara S.Long, Pickering LK, Prober CG, Pediatric Infectious Diseases, Elsevier , Philadelphia, 2008, p:310-318.
3. <http://www.uptodate.com/contents/acute-viral-encephalitis-in-children-and-adolescents-clinical-manifestations-and-diagnosis/abstract/15>
4. Usha Kant Misra, Chong Tin Tan, Jayantee Kalita. Viral encephalitis and epilepsy, *Epilepsia*, 49 (Suppl. 6):13-18, 2008.
5. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303.
6. Maschke M, Kastrup O, Forsting M, Diener HC. Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr. Opin. Neurol.*2004.17(4),475-480
7. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res.* Sep 2009;83(3):207-13.
8. Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, Opladen T, Weigt-Usinger K, Stephan S, et al. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol.* Mar 2013;28(3):321-31
9. Mong How Ooi, See Chang Wong, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol* 2010;9:1097
10. Mook-Kanamori B, van de Beek D, Wijdicks EF. Herpes simplex encephalitis with normal initial cerebrospinal fluid examination. *J Am Geriatr Soc.* Aug 2009;57(8):1514-5. 11.
11. 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.* Apr 1995;171(4):857-63
12. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001; 108:223.
13. Gajanan N. Sapkal, Vijay P. Bondre, Pradip V. Fulmali, Pooja Patil, V. Gopalkrishna, Vipul Dadhania et al, Enteroviruses in Patients with Acute Encephalitis, Uttar Pradesh, India, *Emerging Infectious Diseases* Vol. 15, No. 2, Feb. 2009
14. Zimmerman D, MR Imaging Findings of Enteroviral Encephalomyelitis: An Outbreak in Taiwan, *AJNR Am J Neuroradiol* 1999 20: 1775-1776 15.
15. [www.cdc.gov/ncezid/dvb/](http://www.cdc.gov/ncezid/dvb/)
16. McJunkin JE, de los Reyes EC, Irazuzta JE, et al. La Crosse encephalitis in children. *N Engl J Med* 2001; 344:801.
17. Arvind Kumar Deepti Shukla, Rashmi Kumar, Mohammad Z. Idris, Usha K. Misra and Tapan N. Dhole, Molecular Epidemiological Study of Enteroviruses Associated with Encephalitis in Children from India *J. Clin. Microbiol.* 2012 vol. 50 no. 11 3509-3512
18. Bartlett NJ, Russell W Steele, et al. Pediatric enteroviral infections, 2014 // [emedicine.medscape.com/article/963637-overview](http://emedicine.medscape.com/article/963637-overview)
19. Zou S, Foster GA, Dodd RY, Petersen LR, Stramer SL. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J Infect Dis.* Nov 1 2010;202(9):1354-61.
20. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA.* 2013;310(3):308-15.
21. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI, West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania, *Lancet* 1998, 352(9130):767-771
22. Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S, et al. Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. *Clin Infect. Dis.* 1988, 26:398
23. Rotbart HA, Achmed A, Hickey S, et al. Diagnosis of enterovirus infection by polymerase chain reaction of multiple specimen types. *Pediatr. Infect. Dis. J* 1997; 16:409
24. Hynson JL, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children, *Neurology* 2002; 59:1222.