

HERPETICKÉ INFEKCE CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

MUDr. Robert Opavský, doc. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Neurologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Herpetické infekce mozku a míchy reprezentují skupinu závažných onemocnění, která mají narůstající incidenci z důvodu rostoucího počtu imunokompromitovaných pacientů. V prezentovaném článku je shrnut klinický obraz, diagnostika a terapie těchto chorob.

Klíčová slova: herpetické viry, encefalitida, meningitida, myelitida.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(2): 87–90

Seznam zkratk

CMV – cytomegalovirus

CT – výpočetní tomografie

DWI – difúzně vážené zobrazení

EBV – virus Epstein-Barrové

EEG – elektroencefalografie

HHV-6,7,8 – humánní herpetické viry typ 6, 7, 8

HSE – herpes simplex encefalitida

HSV-1 – virus herpes simplex typ 1

HSV-2 – virus herpes simplex typ 2

MR – magnetická rezonance

VZV – varicella zoster virus

Úvod

Neurologická infekční onemocnění centrální nervové soustavy vyvolaná herpetickými viry představují skupinu chorob s významnou morbiditou a mortalitou. Jejich výskyt má narůstající tendenci způsobenou rostoucím počtem imunokompromitovaných pacientů.

V současné době je známo 8 lidských herpetických virů – herpes simplex typ 1, herpes simplex typ 2, varicella zoster, cytomegalovirus, virus Epstein-Barrové, humánní herpetické viry typ 6, 7, 8. Epidemiologie, patogeneze, klinický obraz, diagnostika a léčba jednotlivých herpetických neuroinfekcí CNS budou shrnuty v následujících kapitolách.

1. Herpes simplex typ 1 a 2

1.1 HSE

Herpes simplex encefalitida představuje nejčastější sporadickou formu akutních fokálních encefalitid u dětí starších 6 měsíců a u dospělých. Jedná se o život ohrožující onemocnění, jehož výskyt je odhadován na 1 případ na 250 000 obyvatel za rok. Postihuje ve stejné míře obě pohlaví a není pozorována sezónní závislost (na rozdíl od jiných encefalitid). Nejvyšší incidence je pozorována ve věkové skupině 60–65 let, jedna třetina postižených bývá mladší 20 let. Tato bimodální věková distribuce může reflektovat spoluúčast primoinfekce u mladých pacientů a častější reaktivaci latentní infekce ve starší věkové skupině. U imunokompetentních pacientů je ve více než 90 % případů HSE

vyvoláno HSV-1, zbytek připadá na HSV-2. Naopak je tomu pacientů imunokompromitovaných (např. s AIDS) (13). Bez adekvátní terapie přesahuje mortalita 70 % a jen malá část pacientů po překonání onemocnění je schopna návratu do normálního života.

Při orofaryngeální primoinfekci HSV-1 dochází k transportu viru do ganglion Gasseri, kde virus přetrvává v latentním stavu po celý život. Při reaktivaci dochází k retrogradnímu transportu viru vedoucím k běžné klinické manifestaci – např. herpes labialis. Způsob, jakým herpes simplex viry dosáhnou CNS, není zcela objasněn. Předpokládány cestami při reaktivaci latentní infekce může být transport virů přes radix nervi trigemini či přes meningeální větve nervus trigeminus. V případě primoinfekce se předpokládá transaxální invaze viru do bulbus olfactorius s následným rozsevem čichovou dráhou do orbitofrontálních a mediotemporálních gyrů (13).

Herpes simplex virus typ 2, který je zodpovědný za herpes genitalis, přetrvává v latentním stavu v dorzálních sakrálních gangliích. K infekci dutiny ústní tímto virem může dojít oro-genitální sexuální aktivitou. Způsob přenosu tohoto viru do CNS není také přesně znám.

V dramatickém klinickém obrazu herpetické encefalitidy dominují vysoké horečky, výjimečně jen subfebrilie, bolesti hlavy, zvracení, zpočátku kvalitativní poruchy vědomí – zmatenost, delirace, poruchy paměti, prefrontální příznaky s verbální agresivitou. Příznaky vznikají často z plného zdraví. V dalším průběhu se přidávají ložiskové motorické příznaky, fatické poruchy, původní kvalitativní porucha vědomí se vyvíjí do soporu až komatu. U velkého počtu pacientů se objevují epileptické záchvaty. Dochází k rozvoji edému mozku s možnou progresí v konusové příznaky. Meningeální syndrom nebývá zejména v časném stadiu obvyklý (13).

S ohledem na možnost specifické terapie herpetické encefalitidy je nutností rychlé stanovení diagnózy. Základ diagnostiky představují laboratorní a zobrazovací metody. V mozkomíšním moku nacházíme obvykle mononukleární pleiocytózu (10–500 lymfocytů/mm³), zvýšenou hladinu bílkoviny

v širokém rozmezí 0,6–5 g/l (průměrně 1,0 g/l), často s mikroskopickou příměsí krve (10–500 ery/mm³), někdy bývá mírná hypoglykorachie. U malého procenta pacientů může být nález v mozkomíšním moku normální. Z laboratorních metod je nejdůležitější PCR detekce HSV DNA v likvoru. Tato metoda dosahuje 98% senzitivity a 94% specifity. HSV DNA je u většiny pacientů detekovatelná pomocí PCR minimálně po dobu 7 dnů od začátku symptomů, následně její záchyt klesá (2). V některých případech může být ale výsledek HSV-PCR negativní až 72 hodin po začátku příznaků. Příčinou negativity HSV-PCR mohou být degradační produkty erytrocytárního hemu, proto by negativní výsledky této metody v případě výrazně sangvinolentního likvoru měly být hodnoceny s opatrností. Počet kopií HSV DNA v likvoru koreluje s morbiditou a mortalitou onemocnění (1). Diagnóza může být také stanovena průkazem typických inkluzí v bioptickém materiálu získaném stereotakticky z místa léze prokázané MR nebo necilené z predilekčních lokalizací v nedominantní hemisféře.

Ze zobrazovacích metod mají zásadní význam vyšetření mozku CT a zejména MR. MR nález bývá abnormní již v prvních 48 hodinách onemocnění s nálezem odpovídajícím edému a nekrotázám v temporálních lalocích. Charakteristické jsou hypersignální změny v T2 a zejména FLAIR sekvencích (obrázek 1) a hyposignální změny v T1 sekvencích v mesiotemporálních oblastech s propagací do inzuly. Ještě senzitivnějšími se jeví DWI sekvence, které jsou schopny detekovat časný cytotoxický edém kortexu (9). V případě rozvinuté herpetické encefalitidy bývají typickým nálezem při CT vyšetření hypodenzity v temporálních a frontálních lalocích.

Nálezy při EEG vyšetření nebývají specifické. Bývá pozorována pomalá aktivita v prvním týdnu onemocnění, následovaná paroxysmálními ostrými vlnami nebo triázickými komplexy s temporální lokalizací. U některých pacientů se může vyskytnout periodická epileptiformní aktivita s frekvencí 2–3 Hz vycházející z temporálních laloků.

Standardní léčbou herpetické encefalitidy u dospělých a dětí starších 3 měsíců představuje intra-

venózní (i.v.) podání acykloviru v dávce 10 mg/kg každých 8 hodin po dobu 14–21 dnů. Jednotlivá dávka acykloviru je podávána v infuzích fyziologického roztoku po dobu 1 hodiny. Je nutná dostatečná hydratace pacientů, aby se předešlo potenciální renální nedostatečnosti. U pacientů s renální insuficiencí je nutná redukce dávky acykloviru. Je třeba zdůraznit, že terapii acyklovirem je nutno zahájit empiricky na základě klinického obrazu a nálezu v mozkomíšním moku, protože výsledky dalších upřesňujících vyšetření jsou často nedostupné nebo na počátku dosud negativní. V případech progresu poruchy vědomí do komatu vyvolané jednostranným midline-shiftem je nutno zvážit dekompresní kraniektomii (13).

K monitoraci efektu terapie je vhodné provést kontrolní vyšetření likvoru pomocí PCR přibližně po 14 dnech antivirové terapie, v případě pozitivního průkazu HSV DNA se doporučuje pokračovat v další terapii acyklovirem (3).

Rekurence onemocnění u pacientů léčených acyklovirem jsou možné a odhadují se na 5–26%, s vyšší frekvencí výskytu u dětí. Relaps se většinou objeví do 3 měsíců od ukončení terapie acyklovirem. Na vzniku relapsů se ale pravděpodobně více podílí imunologický mechanismus než reaktivace viru. Opakovaná terapie acyklovirem má tedy smysl jen při pozitivitě HSV DNA detekované pomocí PCR (3).

1.2 Neonatální infekce

Novorozenecká infekce viry ze skupiny herpes simplex představuje velmi závažné onemocnění. Výskyt je odhadován na 1/5 000 živě narozených dětí. Přibližně 80% případů je způsobeno HSV-2, zbytek HSV-1. K přenosu dochází nejčastěji při průchodu novorozence infikovanými porodními cestami. Klinické projevy se objevují nejčastěji v 1.–2. týdnu života. Nejobvyklejším příznakem bývá kožní puchýřnaté onemocnění často následované progresí v multiorgánové postižení. K nejčastějším projevům patří: kvantitativní poruchy vědomí, hypotonie, termolabilita, postižení dýchacího systému, křeče, hepatitida či diseminovaná intravaskulární koagulace. Tato diseminovaná forma onemocnění je spojena až s 85% mortalitou. Terapeuticky je užíván acyklovir v dávce 20 mg/kg po dobu 21 dní (10).

1.3 Rekurentní aseptická meningitida

U části pacientů s primoinfekcí herpes genitalis se vyskytují horečky, bolesti hlavy a příznaky meningeální iritace, které spontánně odeznívají během 2–5 dnů. Asi 20% pacientů s touto iniciální HSV-2 meningitidou má následně málo frekventní recidivy, které většinou v průběhu několika let odezní. Tento typ rekurentní aseptické neuroinfekce se ale častěji vyskytuje u pacientů bez anamnézy herpes genitalis. V mozkomíšním moku pacientů je 1–2 dny po ná-

stupu příznaků nacházena lymfocytární pleiocytóza a zvýšená hladiny bílkoviny, glykorachie je normální. Základem diagnostiky je průkaz HSV-2 DNA metodou PCR. Je možno použít i průkaz intratekální syntézy protilátek proti HSV-2. Dle závažnosti a frekvence atak je možno terapeuticky použít acyklovir v dávce 5–10 mg/kg 3x denně i.v. po dobu 7–10 dnů (13).

2. Varicella zoster virus

VZV způsobuje varicellu (plané neštovice) s následným latentním přetrváváním viru v gangliích kranálních nervů, zadních kořenech míšních a vegetativního systému. K postižení CNS může dojít v rámci primoinfekce i reaktivace VZV.

2.1 Akutní cerebelární ataxie

Toto onemocnění je nejčastější komplikací primoinfekce VZV. Postihuje méně než 1 dítě ze 4 tisíc infikovaných. Začátek je akutní, nejčastěji během týdne od objevení exantému. V klinickém obrazu dominují cerebelární ataxie, tremor, bolesti hlavy, zvracení, zvýšená iritabilita, méně často bývají pozorovány nystagmus, hypotonie, dysartrie a meningeální syndrom. Symptomy se rozvíjejí obvykle v průběhu několika dní. Většina pacientů má normální nález na MR mozku. V mozkomíšním moku může být mírná pleiocytóza a lehce zvýšená koncentrace bílkoviny. Pomocí PCR je možný průkaz DNA VZV. Trvání onemocnění bývá 2–4 týdny, většinou s kompletní regresí symptomů (7).

2.2 Encefalitidy vyvolané VZV

V případě encefalitid vyvolaných VZV nebývá tento virus (kromě imunokompromitovaných pacientů) nalézán přímo v mozkové tkáni, nýbrž v arteriálním systému. Invaze arterií je předpokládána cestou trigeminovaskulární junkce nebo hematogenním rozsevem. Encefalitidy vyvolané VZV jsou proto považovány za vaskulopatii postihující malé a velké tepny. U imunokompetentních pacientů se nejčastěji vyskytuje vaskulopatie velkých tepen – unifokální vaskulopatie. Naopak pro pacienty imunokompromitované bývá typické postižení malých arterií – multifokální vaskulopatie (7).

2.3 Unifokální vaskulopatie asociovaná s VZV

Unifokální vaskulopatie vyvolané VZV postihují zejména imunokompetentní pacienty ve věku nad 60 let. K rozvoji klinických příznaků dochází v několikaměsíční návaznosti na výsev herpes zoster v inervační oblasti n. trigeminus. Postiženy bývají arteria cerebri media, anterior, carotis interna, někdy retinální tepna; při postižení krku a oblasti kolem ucha i vertebrobasilární cirkulace. Vaskulopatie může výsledně vést k mozkovému infarktu v teritoriu

dané tepny, někdy je průběh kolísavý s možnou remisí. Kromě ložiskových příznaků bývají přítomny bolesti hlavy, horečky, psychické změny, myoklonie a epileptické paroxysmy. V mozkomíšním moku je nalézána pleiocytóza do 100 buněk/mm³, zvýšená bílkovina (průměrně kolem 1 g/l), mohou být přítomny oligoklonální pásy. V likvoru je možno detekovat DNA VZV i protilátky proti VZV. Detekce protilátek proti VZV bez průkazu DNA VZV pomocí PCR může svědčit pro infekci CNS tímto virem. Metodou volby zobrazení mozkového infarktu je MR, angiografie může prokázat lokální zúžení či okluzi postižené tepny (5, 7).

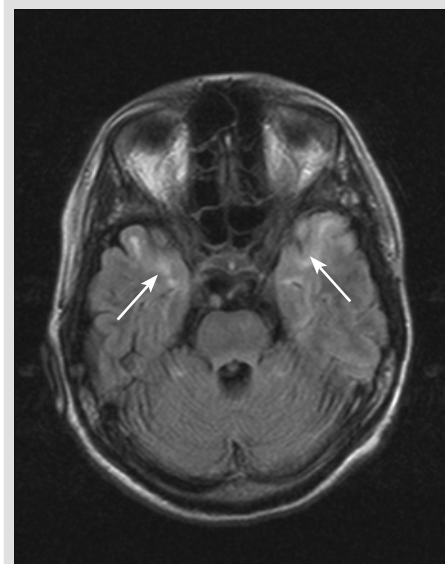
2.4 Multifokální vaskulopatie asociovaná s VZV

Tato forma vaskulopatie postihuje zejména imunosuprimované pacienty. Dochází k postižení drobných cév, často bez návaznosti na kožní manifestaci zosteru. Onemocnění se vyvíjí postupně, bývají přítomny ložiskové příznaky, bolesti hlavy, poruchy vědomí, psychické změny, epileptické paroxysmy. V mozkomíšním moku bývá mononukleární pleiocytóza 100 buněk/mm³, normální nebo lehce zvýšená bílkovina. V likvoru může být nalezena DNA VZV pomocí PCR a protilátky proti VZV. Při MR vyšetření bývají nalézány mnohočetné ischemické i hemoragicky transformované infarkty kortexu a subkortikální šedé a bílé hmoty různé velikosti. Dále bývají popisovány četné změny hlouběji uložené bílé hmoty charakteru demyelinizačního i ischemického v závislosti na velikosti postižených tepen (11).

2.5 Myelitida asociovaná s VZV

K postižení míchy manifestující se para- či kvadruparezou, poruchami čítí většinou s ostrou kra-

Obrázek 1. MR mozku (FLAIR sekvence). Hyperintenzní ložiska v temporálních lalocích (šipky) při počínající herpetické encefalitidě



niální hranicí a sfinkterovými poruchami dochází v segmentu, v němž mají původ kořeny zadního spinálního ganglia postiženého VZV infekcí. Neurologické příznaky se rozvíjejí nejčastěji dny až týdny po výsevu kožních eflorescencí. Diagnostika je opět založena na vyšetření mozkomíšního moku. Nález bývá obdobný jako předchozích jednotek. Suverénní zobrazovací metodou je MR s nálezem hypersignální léze v T2 a STIR sekvencích, často s perifokálním edémem (obrázek 2).

V terapii neuroinfekcí vyvolaných VZV je doporučován acyklovir v dávce 10 mg/kg i. v. každých 8 hodin u dospělých a 500 mg/m² i. v. každých 8 hodin u dětí. Délka terapie by měla být 7 dní, u imunokompromitovaných nemocných je vhodné prodloužení léčby na 10–14 dní. Aditivní kortikoterapie je doporučována zejména u myelitidy a vaskulopatií. Monitorace efektu terapie je možná kontrolním stanovením VZV DNA v likvoru po léčbě (7).

3. Virus Epstein-Barrové (EBV)

Pro tento virus je charakteristická perzistence u více než 90 % běžné populace. Nejvýznamnějším buněčným rezervoárem viru EBV jsou B-lymfocyty. Patogeneze infekcí CNS asociovaných s EBV není přesně známa, předpokládá se přímá invaze CNS i imunopatogenetické mechanismy. Nejběžnější klinickou manifestací infekce tímto virem je infekční mononukleóza. Toto onemocnění může mít neurologické komplikace, jindy dochází k rozvoji neurologických příznaků i bez zjevných příznaků infekční mononukleózy. Mezi nejčastější neurologické komplikace EBV infekce patří meningitida a encefalitida. Účinnost antivirových terapií onemocnění asociovaných s EBV nebyla prokázána (6, 14).

3.1 EBV asociovaná meningitida

Manifestaci této jednotky představuje meningeální syndrom s febriliemi, mohou být přítomny radi-

kulární bolesti. V mozkomíšním moku bývá nalézána lymfocytární pleiocytóza do 200 buněk/mm³, mírně zvýšená bílkovina. Tyto změny nemají ale diagnostickou hodnotu, poněvadž bývají nalézány i u pacientů s infekční mononukleózou bez doprovodných neurologických příznaků. Pro detekci protilátek proti EBV v likvoru platí předchozí tvrzení (14).

3.2 EBV encefalitida

V klinickém obrazu dominují meningeální syndrom, febrilie, poruchy vědomí. Na rozdíl od jiných virových encefalitid bývají často přítomny ložiskové příznaky v podobě hemiparéz nebo chorey. V mozkomíšním moku je nález podobný jako u EBV meningitidy, jen pleiocytóza bývá nižší. V likvoru mohou být u některých pacientů nalézány protilátky proti EBV stejně jako EBV DNA detekovatelná pomocí PCR. Nálezy zobrazovacích metod jsou většinou normální, na MR mohou být někdy přechodně nalézána hypersignální ložiska v T2 sekvencích. Diagnóza EBV encefalitidy by měla být zvažována u pacientů, jejichž klinický obraz vzbuzuje podezření na herpetickou encefalitidu, ale v jejichž likvoru není detekována HSV DNA pomocí PCR (6, 14). Efekt antivirových terapií EBV infekcí CNS není znám.

3.3 Lymfomy CNS u AIDS

Incidence primárních mozkových lymfomů (non-hodgkinských i Hodgkinova) je mnohonásobně vyšší u pacientů s AIDS než u běžné populace. Mozkové lymfomy se typicky vyskytují u těchto imunokompromitovaných nemocných, pokud mají počet CD4+ lymfocytů pod 50 mm³. Bylo zjištěno, že EBV je v příčinné souvislosti se vznikem velkého procenta tohoto typu tumorů u pacientů s AIDS. Geneze lymfomů je v těchto případech pravděpodobně výsledkem reaktivity viru a EBV DNA je možno detekovat téměř ve všech lymfomech asociovaných s AIDS, stejně jako v likvoru těchto pacientů. U imunokompetentních pacientů je asociace primárního mozkového lymfomu s EBV raritní. Diagnostika lymfomů CNS asociovaných s AIDS se opírá o MR mozku a detekci EBV DNA v likvoru (14).

Základem terapie lymfomů u pacientů s AIDS je kromě vysoce aktivní kombinované antiretrovirové terapie (HAART) použití cytostatik nebo radioterapie. Prognóza tohoto onemocnění je velmi špatná, ale byla zlepšena právě zavedením HAART (4).

3.4 Posttransplantační lymfoproliferativní onemocnění

Jedná se o komplikaci orgánových transplantací asociovanou s EBV s incidencí menší než 2 % v transplantované populaci. Vznik onemocnění je vázán na použití posttransplantační imunosuprese. Předpokládá se vliv deficitu T-lymfocytů, který neza-

brání expanzi EBV transformovaných B-lymfocytů. Onemocnění postihuje kromě CNS i lymfatické uzliny, játra, plíce, ledviny, kostní dřeň, střeva, slezinu a slinné žlázy. Histologický obraz bývá velmi rozmanitý – od polymorfních lymfocytů a plazmatických buněk až po monomorfní, monoklonální imunoblasty. Při postižení CNS mívají léze více monomorfní a agresivní charakter. Při zobrazení mozku pomocí MR jsou nalézána vícečetná, dobře se sytící ložiska. V terapii jsou používány různé modalitativy, zejména radioterapie. Prognóza je velmi závažná (16).

4. Cytomegalovirus (CMV)

Výskyt séropozitivity tohoto viru je odhadován na 40–100 % v běžné populaci. Horní hranice tohoto rozmezí dosahuje u pacientů s HIV, kteří bývají nejčastěji postiženi manifestním CMV onemocněním. Vysoká prevalence infekcí asociovaných s CMV u pacientů s AIDS byla snížena zavedením HAART. CMV infekce nejčastěji postihuje retinu, gastrointestinální trakt, játra, plíce a nervový systém. Mezi nejčastější neurologické komplikace patří encefalitida, polyradikulomyelopatie a polyneuropatie.

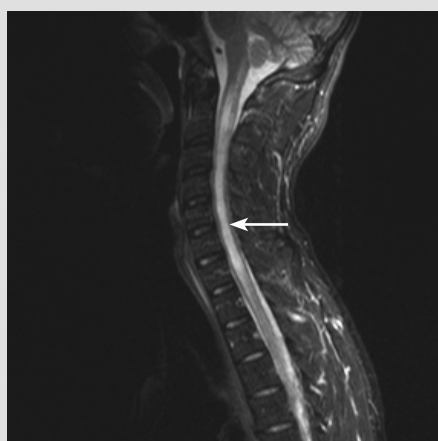
4.1 CMV encefalitida

Jde o nejvýznamnější onemocnění CNS vázané na reaktivaci CMV u imunokompromitovaných pacientů, zejména s AIDS, u nichž deplece CD4+ lymfocytů dosahuje méně než 50 buněk/mm³. Jako nejčastější příznaky této klinické jednotky bývají popisovány: dezorientace, zmatenost, apatie, febrilie, epileptické paroxysmy, bolesti hlavy, léze hlavových nervů, nystagmus, poruchy čítí, méně často kmenové a mozečkové symptomy a demence. Rozvoj potíží je většinou pozvolný v průběhu několika týdnů. Poněvadž jsou tyto příznaky nespecifické, bývá někdy obtížné odlišení od komplexu AIDS-demence (snížení psychomotorického tempa, deprese, poruchy paměti). Vznik CMV encefalitidy je často předcházen CMV retinitidou. Histopatologicky bývá nejčastěji nalézána ventrikulo-encefalitida s postižením periventrikulární i hlubší mozkové tkáně (8).

V diagnostice tohoto onemocnění mají důležité postavení zobrazovací metody, zejména MR. Bývají nalézány hypersignální změny v T2 sekvencích na ependymálním povrchu komorového systému svědčící o periventrikulárním zánětu, dále intracerebrální hypersignální změny v T2 sekvencích a rozšíření komorového systému (12). Vyšetření mozkomíšního moku je nespecifické, občas bývá nalézána pleiocytóza, elevace bílkoviny a hypoglykorhachie. Zásadní je vyšetření CMV DNA pomocí metody PCR v mozkomíšním moku.

Pro terapii má velký význam zjištění, že CMV encefalitida vzniká vždy v návaznosti na viremii. Proto je základní terapeutickou konsekvencí profylaktická

Obrázek 2. MR C páteře (STIR sekvence). Edém, nehomogenita tkáně od prodloužené míchy až po etáž Th5 míchy (šipka) při VZV myelitidě



terapie antiviroty (8). Mezi nejčastěji používaná patří: ganciclovir, foscarnet a valganciclovir.

5. Humánní herpetické viry typ 6, 7 (HHV-6, 7)

K infekci oběma příbuznými viry dochází ve většině případů do 5 let věku, proměřenost populace je odhadována na 95 %. Nejběžnější klinickou manifestací je febrilní onemocnění s následným exantémem – roseola subitum. Byly popsány spíše ojedinělé případy postižení CNS ve formě meningitidy a encefalitidy u dětí a zejména u imunokompromitovaných dospělých jedinců. V případě HHV-6 je zvažována jeho možná spoluúčast na etiopatogenezi roztroušené sklerózy (15).

6. Humánní herpetický virus typ 8

HHV-8 je spojován s patogenezí Kaposiho sarkomu u imunokompromitovaných i imunokompetentních pacientů. Může být detekován v gangliích zadních kořenů u pacientů s Kaposiho sarkomem a v likvoru pacientů s HIV infekcí. Tento virus je podezříván ze spolupodílu na vzniku AIDS-demence komplexu, amyotrofické laterální sklerózy a primárních CNS lymfomů (14).

Závěr

Uvedený přehled shrnuje klinický obraz, diagnostiku a terapii nejfrekventnějších, často život ohrožujících, neuroinfekcí CNS vyvolaných herpetickými viry. Vzhledem k narůstajícímu počtu imu-

nokompromitovaných pacientů (imunosupresivní terapie, AIDS) hrozí v budoucnosti další nárůst jejich výskytu. V současné době probíhající intenzivní vývoj nových antivirotyk by měl přinést pokrok v léčbě a zlepšení prognózy těchto závažných onemocnění.

MUDr. Robert Opavský

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: robert.opavsky@centrum.cz

Literatura

1. Aurelius E, Jahansson B, Skoldenberg B, Stalme A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991; 337: 189–192.
2. Baringer JR, Pisani P. Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Ann Neurol*. 1994; 36: 823–829.
3. Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, van Loon AM. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 339–345.
4. Cingolani A, Fratin L, Scoppettuolo G, Antinori A. Changing pattern of primary cerebral lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol*. 2005; 11 Suppl 3: 38–44.
5. Cohrs RJ, Gilden DH, Mahalingam R. Varicella zoster virus latency, neurological disease and experimental models: an update. *Front Biosci*. 2004; 9: 751–762. Review.
6. Domachowski JB, Cunningham CK, Cummings DL, Crosley CJ, Hannan WP, Weiner LB. Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 871–875.
7. Gilden D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 89A–94A.
8. Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes* 2004 Jun; 11 Suppl 2: 95–104A. Review.
9. Kastrup O, Wanke I, Maschke M. Neuroimaging of infections. *NeuroRx* 2005 Apr; 2: 324–332.
10. Kimberlin D. Herpes Simplex Virus, Meningitis and Encephalitis in Neonates. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 65A–76A.
11. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 770–780.
12. Offiah CE, Turnbull IW. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol*. 2006 May; 61(5): 393–401. Review.
13. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 57A–64A. Review.
14. Volpi A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 120A–127A.
15. Ward KN. Human herpesviruses-6 and -7 infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2005 Jun; 18(3): 247–252. Review.
16. Williams H, Crawford DH. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice. *Blood* 2006; 107: 862–869.