

Akut Ensefalitli Olgularda Etiyolojik ve Klinik Değerlendirme

ETIOLOGIC AND CLINICAL EVALUATION OF PATIENTS WITH ACUTE ENCEPHALITIS

Gülner UYSAL*, Gülsen KÖSE**, Sevim KIZILATEŞ***, Neziha YILMAZ****, Akif GÜVEN*

* Uz.Dr., SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü,

** Uz.Dr., SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatrik Nöroloji Bölümü,

*** Uz.Dr., SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi,

**** Doç.Dr., Hıfzısıhha Enstitüsü Seroloji Laboratuvarı, ANKARA

Özet

Bu çalışmada akut ensefalitli 54 çocukta etiyolojik ajanlar ve klinik tablo incelenmiştir. Erkek i kız oram 1.45, ortalama yaş 7.21 yıl idi; çoğunluğu (%70.4) okul çağı çocuklar oluşturmaktaydı. En sık yakınmalar bilinç değişiklikleri, ateş ve konvulziyon geçirme idi. Ellidört olgunun 31'inde (%57.4) etiyolojik ajan saptandı. En sık saptanan ajanlar Herpes simplex 'virüs tipi (HSVtip 1) (%14.8), Varicella zoster (VZV) (%14.8), kızamıkçık (%13) ve kabakulak virusu (%9.3) idi. Yırnüç olguda (%42.6) etiyolojik ajan saptanamadı. Olguların %27.7'si fokal ensefalit olarak değerlendirildi; bu olguların %33.3'ünde HSK %6.7'siude kızamıkçık virusu etkendi. Olguların biri kaybedildi, dört olguda da şiddetli nörolojik sekeller gelişti.

Anahtar Kelimeler: Ensefalit, Çocuklar, Etiyolojik ajanlar, Klinik tablo

T Klin Pediatri 1999, 8:199-204

Ensefalit daha çok çocuklar ve genç erişkinlerde görülen ve küçük çocuklarda daha şiddetli seyreden bir hastalıktır. Etiyolojide en sık viruslar rol oynamaktadır; ancak mevsim ve coğrafi bölgeye, ülkelerin aşılama programlarına, hastanın yaşı ve immünite durumuna göre etken olan viruslar değişmektedir (1-5). Bu çalışmada hastanemizde ensefalit tanısı ile izlenen 54 olgu etiyolojik ajanlar, klinik tablo ve prognoz yönünden incelenmiştir.

Geliş Tarihi: 03.03.1999

Yazışma Adresi: Dr.Gülner UYSAL
Bilkent II, G-2 Blok No: 22
Bilkent, ANKARA

T Klin J Pediatr 1999, 8

Summary

The etiologic agents and clinical picture were investigated in 54 children with acute encephalitis in this study. Male / female ratio was 1.45. The mean age was 7.21 years and the most of the children (70.4%) were in the school age group. The most frequent complaints in the children were alterations in consciousness, fever and convulsions. The etiologic agents were detected in 31 (57.4%) of 54 cases, and the most frequent agents were Herpes simplex virus type 1 (HSVtype I) (14.8%), Varicella zoster virus (VZV) (14.8%), Rubella virus (13%), and Mumps virus (9.3%). In 23 cases (42.6%), the agent could not be detected. In 27.7% of the cases focal encephalitis was detected, and in 33.3% of them HSV, and in 6.7% of them VZV were the etiologic agents. One of the patients died and severe neurologic sequels developed in four of the cases.

Key Words: Encephalitis, Children, Etiologic agents, Clinical picture

T Klin J Pediatr 1999, 8:199-204

Gereç ve Yöntem

Hastanemizde Ocak 1995- Aralık 1998 tarihleri arasında ensefalit tanısı ile izlenen 54 olgu çalışmaya alındı. Ensefalit; öncelikle bilinç değişikliği olmak üzere mental fonksiyon bozuklukları, pareziler, duyu bozuklukları, konuşma bozuklukları, konvulziyonlar gibi fokal ya da yaygın beyin tutulumu gösteren ve akut başlangıçtı (dört haftadan kısa süreli) nörolojik belirtilerin varlığı ile tanımlandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri, elektroensefalografı (EEG) bulguları, gerekli olgularda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri ile tanı desteklendi. Nörolojik be-

lirtiler yirmidört saatten uzun sürdü ise tanı koydurucu kabul edildi. Belirtilerin yirmidört saatten kısa sürdüğü olgularda EEG veya BOS bulguları ensefalit düşündürüyorsa veya bilinç değişikliği mutlaka olmak üzere yukarıda sayılan belirtilerden en az ikisini içeren klinik tablonun bulunması ile tanı kondu (4,5). Bakteriyel menenjit, beyin apsesi, kollajen doku hastalığı, malign hastalık ya da intoksikasyon saptanan ve bilinç değişikliği olmaksızın yalnızca aseptik menenjit olarak değerlendirilen olgular çalışma dışı bırakıldı.

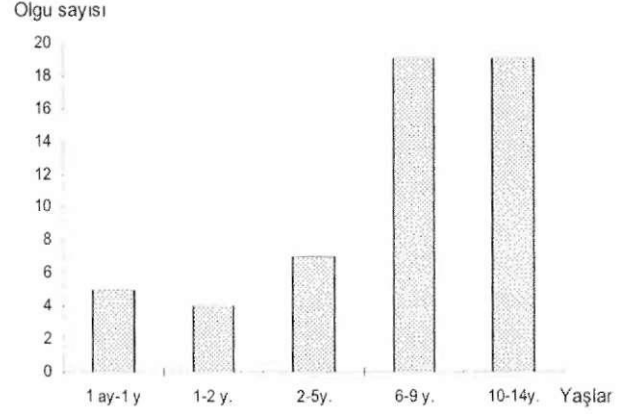
Etiyolojik ajana yönelik olarak serum ve BOS'da ELİSA ile kabakulak, kızamık, kızamıkçık viruslarma, Epstein-Barr virusuna (EBV), Sitomegalovirusa (CMV), Herpes Simpleks virus (HSV) tip I ve II'ye, Varicella Zoster virusuna (VZV), Echo ve Cocksackie viruslarma karşı İmmunglobulin M ve G antikorları araştırıldı. Özellikle fokal bulgularla seyreden olgularda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tekniği ile HSV nükleik asidi araştırıldı. Sekiz olguda (%14.8) enterovirüs izolasyon çalışması yapıldı.

Serum ve / veya BOS'da virus spesifik Ig M pozitifliği saptanması ya da BOS'da PZR ile viral nükleik asit saptanması ile etken tanımlaması yapıldı (6). Ensefalit başlangıcından önceki dört hafta içinde suçiçeği ya da kabakulak geçiren olgularda etken olarak VZV ve kabakulak virusu düşünüldü ve serolojik olarak tanı desteklendi (4). Hastalara semptomatik tedavi uygulandı. Klinik olarak Herpes simpleks ensefaliti düşünülen olgularda asiklovir tedavisi de verildi.

Bulgular

Ensefalit tanısı ile izlenen 54 olgunun 32'si (%59.3) erkek ve 22'si (%40.7) kız olup, erkek / kız oranı 1.45 idi. Olguların ortalama yaşı 7.21 yıl olarak bulundu ve olguların %70.4'ünü okul yaş grubu çocukların oluşturduğu gözlemlendi. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir. Mevsimler yönünden hastaların dağılımı incelendiğinde yıl boyunca hastaların başvurduğu; ancak olguların %33.3'ünün ilkbahar, %25.9'unun ise kış aylarında izlendiği saptandı (Şekil 2).

Hastalarda en sık rastlanan yakınmalar bilinç değişikliği (% 73.4), ateş ve havale geçirme (% 68.5) ve kusma (% 48.1) idi (Tablo 1). Fizik incelemede en sık saptanan bulgular ise ateş (% 74)



Şekil 1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı.

ve bilinç değişikliği (%72.2) idi. Olguların %25.9'unda döküntü (%11.1'inde pembe makülopapüler, %14.8'inde suçiçeği ile uyumlu pleomorfik ya da kurudu) saptandı (Tablo 2).

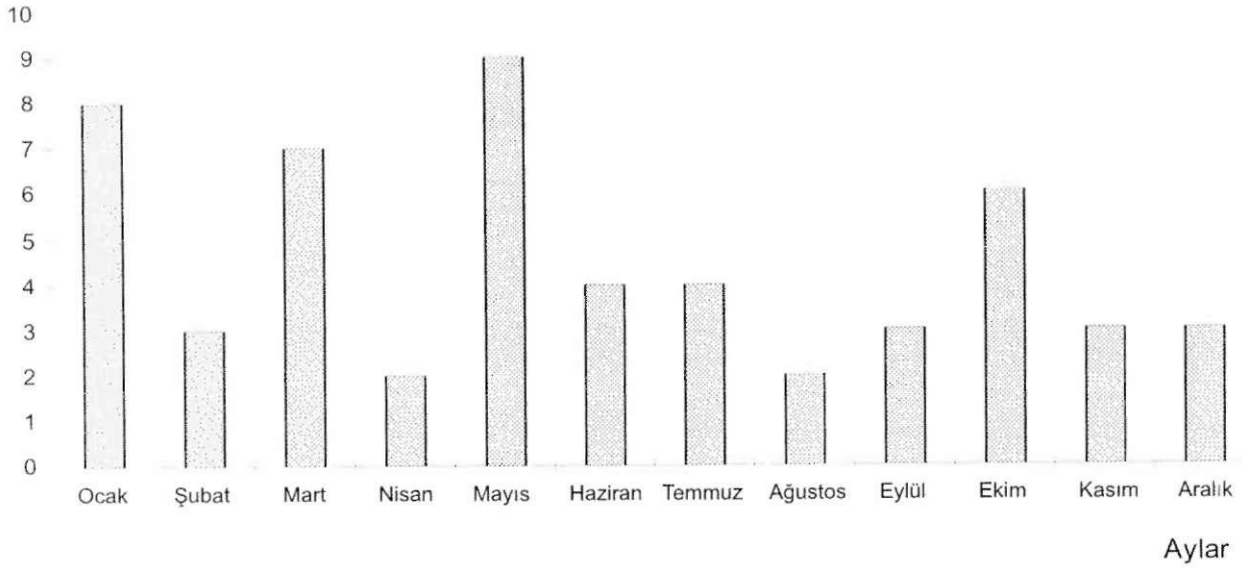
Beyin omurilik sıvısı incelemeleri olguların %63'ünde normal olarak bulundu; %24'ünde protein artışı (>45 mg/dl), %18.5'inde lenfositik pleositoz (>55 hücre/ml; olguların %5.5'inde hücre ve protein artışı birlikte idi) ve %1.8'inde BOS şekerinde düşüklük saptandı.

Olguların %92.6'sına hastaneye yattıktan sonraki ilk 72 saat içinde EEG çekildi. Yirmiyedi olguda (%50) EEG'de zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama, 17 olguda (%31.5) periyodik lateralize epileptik deşarj (PLED) saptandı. Olguların 6'sında (%11.1) EEG normal olarak değerlendirildi.

Olguların 50' sine (%92.6) BBT çekildi ve 20 olguda (%37) beyin ödemi, 7 olguda (%13) infarkt. 1 olguda (%1.8) kortikal atrofi, 1 olguda (%1.8) gliomatozis cerebri saptandı. Olguların 2 Tinde (%38.8) BBT normal olarak değerlendirildi. Ayrıca 14 olguda (%25.9) kranial MR G incelemesi yapıldı ve 7 olguda (%13) infarkt, 1 olguda (%1.8) beyin sapı ensefalitini destekler bulgular, 1 olguda (%1.8) akut dissémine ensefalomyelit bulguları, 1 olguda (%1.8) leptomeninklerde inflamasyon saptandı, 4 olguda (%7.4) ise MR G tetkiki normal olarak değerlendirildi.

Klinik bulgular, EEG, BBT, MRG ve birlikte serolojik incelemeler sonucunda olguların 3 T inde (%57.4) etken tanımlanabilmiştir. Çalışmamızda en sık saptanan etkenler HSV tip I ve VZV'dır

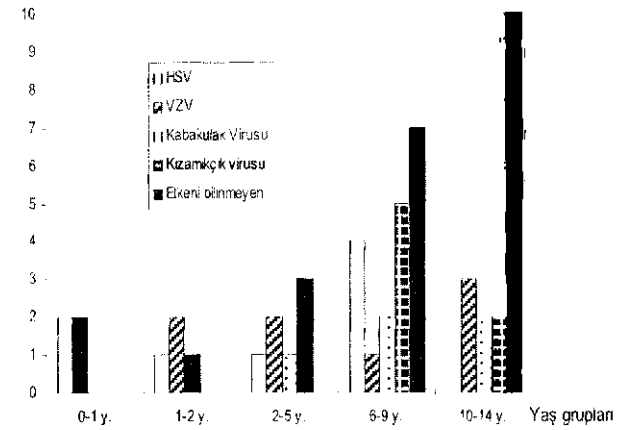
Olgu sayısı



Şekil 2. Ensefalitli olguların aylara göre dağılımı.

(% 14.8). Tablo 3'de ensefalitli olgularda saptanan etkenler görülmektedir. HSV saptanan 8 olgunun 2'sinde BOS'da PZR ile HSV nükleik asidi araştırılmış ve pozitif bulunmuştur. Bu olguların 5'i (%62.5) klinik, EEG, BBT ve MRG bulguları ile fokal ensefalit olarak değerlendirilmiş olup sıklıkla parietal lob olmakla birlikte frontal bölgeden oksipital bölgeye dek beyin değişik bölgelerinde tutulum gözlenmiştir. V Z V ensefaliti saptanan 8 olgunun hepsinin vücudunda suçiçeği ile uyumlu plcomorfik döküntü ya da son bir hafta içinde suçiçeği geçirme öyküsü ve fizik incelemede kırutlu lezyonlar vardı. Yedi olgunun başvuru nedeni ataksi idi ve bu olgular postinfeksiyöz serebellit olarak değerlendirilerek semptomatik tedavi uygulandı. Bir olgu ise suçiçeği ensefaliti olarak değerlendirildi ve ek olarak antiviral tedavi uygulandı. Kızamıkçık ensefaliti olarak değerlendirilen 7 olgunun 4'ünde hastaneye yattığı dönemde pembe makülopapüler döküntü vardı. Bir olgu hastaneye yatmadan dört gün önce kızamıkçık tanısı almıştı. Bir olguda belirtilerden beş gün sonra döküntü gözlemlendi. Bir olguda ise döküntü hiç saptanmadı. Horizontal nistagmusu olan bir olgu klinik olarak beyin sapı ensefaliti olarak değerlendirilirken diğer olgularda yaygın tutulum gözlemlendi. Kabakulak ensefalitli 5 olgunun yalnızca birinde bir hafta önce

Olgu sayısı



Şekil 3. En sık saptanan etkenlerin yaş gruplarına göre dağılımı.

kabakulak geçirme öyküsü ve ataksi vardı. Diğer olgular ise bilinç değişiklikleri ve konvulziyon nedeni ile başvurular ve EEG'lerinde zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama saptandı. Dört aylık bir olguda ELİSA ile CMV IgM pozitifliği ve yenilenen incelemede titre artışı saptanarak C M V ensefaliti tanısı kondu. Onbir yaşındaki bir olguda ise akciğer enfeksiyonu ile birlikte ensefalit tablosu vardı ve ELİSA ile Mikoplazma IgM pozitif bulun-

Tablo 1. Ensefalit tanısı ile izlenen olgularda en sık görülen yakınmalar

Yakınma	Olgu sayısı	%
Bilinç değişikliği	38	73.4
Ateş	37	68.5
Havale geçirme	37	68.5
Kusma	26	48.1
Döküntü	13	24
Başağrısı	11	20.4
Yürüyememe	10	18.5
İshal	3	5.5

Tablo 2. Ensefalit tanısı ile izlenen olgularda fizik inceleme bulguları

Fizik inceleme bulgusu	Olgu sayısı	%
Ateş	40	74
Bilinç değişikliği	39	72.2
Döküntü	14	25.9
Ense sertliği	10	18.5
Konvulziyon	8	14.8
Ataksi	8	14.8
Derin tendon reflekslerinde artış	6	11.1
Patolojik refleks	6	11.1
Hepatosplenomegali	5	9.3
Fasial paralizi	3	5.5
Nistagmus	2	3.7
Akciğerlerde rai	2	3.7
Hemiparezi	1	1.8
Abdüsens paralizi	1	1.8
Pitozis	1	1.8

Tablo 3. Ensefalitli olgularda etkenlerin dağılımı

Etken	Olgu sayısı	%
HSV	8	14.8
v z v	8	14.8
Kızamıkçık virusu	7	13
Kabakulak virusu	5	9.3
CMV	1	1.8
Mikoplazma	1	1.8
Kuduz aşısı	1	1.8
Etken saptanamayan	23	42.6

du. Akut dissemine ensefalit saptanan bir olguda semptomlardan dört ay önce Semple tipi kuduz aşısı yapılma öyküsü vardı ve tablonun bu aşya

bağlı olarak geliştiği düşünüldü; bu olgu daha önce sunulmuştur (7).

Şekil 2'de en sık görülen etkenlerin yaşlara göre dağılımı görülmektedir.

Etken tammlanamayan 23 olgunun çoğunluğunu (%73.9) okul yaş grubu çocuklar oluşturuyordu ve 9'unda fokal ensefalit saptandı. Bu olgulardan ikisi klinik ve/veya MRG bulguları ile beyin sapı ensefaliti olarak değerlendirildi. Fokal ensefalitli olgulardan 3'ünde serum ve BOS'da HSV nükleik asidi için PZR incelemesi de yapıldı; ancak negatif bulundu.

Olgular prognoz açısından değerlendirildiğinde; fokal ensefalitli bir olgu kaybedildi, bir diğerinde şiddetli nörolojik sekeller, bir olguda da hcmipleji gelişti. HSV ensefalitli olgulardan birinde motor-mental retardasyon, birinde mental retardasyon ve hiperaktivite gelişti. Bir diğer olgu miyoklonik epilepsi nedeni ile izlenmektedir. Kuduz aşısına bağlı akut dissemine ensefalomiyelit gelişen olguda ise konuşma bozuklukları sekel olarak kaldı. Diğer olgularda iyi bir klinik gidiş gözlemlendi ve nörolojik sekel kalmadı.

Tartışma

Akut ensefalit sıklıkla çocuklar ile genç erişkinleri etkileyen ve küçük çocuklarda daha ağır gidişli bir enfeksiyon hastalığıdır. En sık okul çağı çocuklarda ve özellikle erkeklerde görülmektedir (2,4,6,8). Çalışmamızda da olguların %70.4'ünü okul çağı çocuklar ve çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. Mevsimlere göre etkenlerin dağılımı değişebilmekle birlikte ensefalit olguları kış ve ilkbahar aylarında daha sık, yaz aylarında daha az olmak üzere tüm yıl boyunca görülmektedir (4,5). Çalışmamızda da olguların %59.3'ü ilkbahar ve kış aylarında, %18.5'i yaz aylarında başvurmuştur.

Ensefalit olgularında EEG bulgularının her zaman tanıya yardımcı olmaması, meningeal tutulum olmadığında BOS bulgularının normal olması, küçük çocuklarda belirti ve bulguların silik olması nedeni ile tanı güçlükleri ile karşılaşılmaktadır. Klinik tabloda en önemlisi bilinç değişiklikleri olmak üzere akut başlangıç parezi, konvulziyonlar, mental fonksiyon bozuklukları, duyu bozuklukları gibi fokal ya da jeneralize nörolojik belirtiler ön plandadır ve bu belirtiler 24 saatten uzun sürdüğünde tanısall yönden önem taşımaktadır

(1,2,4-6). Olgularımızda da en sık görülen belirti ve bulgular 24 saatten uzun süren ateş, bilinç değişiklikleri ve konvulziyonlar olmuştur.

Ensefalit olgularında sıklıkla viraslar rol oynamakla ve coğrafi bölge, mevsim, ülkelerin aşılama programları, konağın yaşı ve immünitesine göre etkenler değişmektedir. Yaz ve sonbahar aylarında enteroviruslar ve arboviruslar ön planda iken, ilkbahar ve kış aylarında kabakulak virusu ve VZV sık belirlenen etkenlerdir. HSV ensefalitleri ise tüm dünyada, her yaş grubunda her mevsimde görülebilmekte olup sporadik ensefalitlerin önemli bir etkenidir (1,2,4,5,8-11). Kabakulak, kızamık, kızamıkçık aşılarının düzenli yapıldığı gelişmiş ülkelerde bu viruslara bağlı ensefalit olguları neredeyse görülmezken; VZV, respiratuar viruslar ve enteroviruslar en sık ensefalit etkenleri haline gelmiştir. Human Herpes Virus-6 (HHV-6), Chlamydia pneumonia ve rotaviruslar da saptanan etkenler arasındadır (4,5).

Çalışmamızda en sık saptanan etkenler HSV tip 1 ve VZV olmuştur. HSV ensefaliti sıklıkla lokal belirtilerle gitmekte ve yüksek oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Tüm ensefalitlerin %5-20 kadarından, fokal ensefalitlerin ise %45 kadarından HSV'nun sorumlu olduğu bildirilmektedir (8-10,12). Çalışmamızda da tüm olguların %14.8'inde, fokal ensefalit olarak değerlendirilen 15 olgunun ise %33.3'ünde HSV tip 1 etken olarak bulunmuştur ve en sık okul çocuklarında ve bahar aylarında saptanmıştır. HSV ensefalitlerinin sıklıkla frontotemporal, daha az olarak da parietal ve oksipital lobları tutarak fokal ensefalite yol açtığı, ancak beynin diffüz tutulumu ile de gidebildiği ve PZR ve MRG tetkiklerinin tanıda çok duyarlı teknikler olduğu bildirilmektedir (11-13). HSV ensefalitlerinin %5-10 kadarında tedavi başarısızlığına bağlı relaps ya da postinfeksiyöz ensefalit nedeni ile klinik bulgularda rekürrens gelişebilmektedir (12,14). HSV ensefalitli olgularımızın %62.5'inde fokal ensefalit tablosu, %37.5'inde diffüz tutulum gözlenmiştir. Biri diffüz tutulumla, diğeri fokal bulgularla giden iki olguda serum ve BOS'da HSV nükleik asidi için PZR incelemesi yapılmış ve pozitif bulunmuştur. Başlangıç EEG, BOS ve BBT bulguları normal olan bir olguda, yinelenen EEG ve BBT incelemeleri ve MRG'de fokal bulgular saptanmış olup, ağır bir klinik gidiş

ve nörolojik sekel gözlenmiştir. Bir yaşından küçük bir olguda ise relaps gelişmiş ve nörolojik sekeller kalmıştır. Diğer olgularda ise olasılıkla erken dönemde başlanan asiklovir tedavisi nedeni ile iyi bir prognoz görülmüştür.

Çalışmamızda en sık saptanan diğer bir ajan da VZV'dur. VZV diğer çalışmalarda da en sık etkenlerden biri olarak ve daha çok serebellit formunda bildirilmektedir (4,5,8). Ülkemizde kabakulak ve kızamıkçık aşıları rutin aşı programında yer almaktadır. Kızamıkçık virusu olguların %13'ünde, kabakulak virusu ise %9.3'ünde etken idi ve sonuçlarımız ülkemizde bu viruslara karşı aşılarda etkin bir biçimde uygulanması ile ensefalit olgularında %22.3 oranında azalma sağlanabileceğini düşündürmektedir.

Çocuklarda en sık rastlanan ensefalit etkenlerinden birisi de enteroviruslardır. Çeşitli çalışmalarda enteroviruslar daha çok yaz ve sonbahar aylarında ve bir yaşından küçük çocuklarda olmak üzere olguların %1-19'unda etken olarak bildirilmektedir (1,2,4-6,8). Çalışmamızda enteroviruslara yönelik çalışma olguların ancak %14.8'inde yapılabilmiş ve hepsinde negatif bulunmuştur.

Fokal ensefalit saptanan 15 olgunun %33.3'ünde HSV, %6.7'sinde kızamıkçık virusu etkendi; %60'mda ise etken saptanamadı. Cızman ve arkadaşlarının çalışmasında da fokal ensefalitlerin büyük çoğunluğunda HSV ve kızamıkçık virüslerinin etken olduğu, olguların %35.7'sinde ise etiolojinin belirlenemediği bildirilmiştir (8).

Kullanılan incelemelerin çeşitliliğine, yöntemlere, gerecin saklama koşullarına bağlı olarak ensefalit olgularının ancak %27-74 kadarında etken tanımlanabilmektedir. İntratekal antikor üretiminin gösterilmesi de özellikle izlemde ikinci BOS örnekleri alınmadığında güç olmaktadır (4-6,8). Olgularımızın da %57.4'ünde çeşitli yöntemler ile etken tanımlaması yapılabılmıştır. Enteroviruslara, respiratuar viruslara, rota viruslara, HHV-6, Mikoplazma, Klamidya, Borrelia gibi etkenlere yönelik çalışmalar ve çift serum ve BOS örneklerinde inceleme yapma oranları arttıkça, PZR tekniği daha yaygın olarak kullanıma girdikçe ülkemizde de ensefalitlerde etken tanımlama ve uygun tedavi olasılığı artarak mortalite ve morbiditede azalma sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Prober CG. Infections of the central nervous system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 707-16.
2. Katz SL, Gershon AA, Flotez PJ. Viral infections of the central nervous system. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ eds. Krugman's Infectious Diseases Children. St Louis Baltimore: Mosby, 1998: 650-66.
3. Bale JF. Viral encephalitis. Med Clin North Am 1993; 77: 25-42.
4. Koskiniemi M, Rautonen J, Lehtokoski-Lichtiniemi E, Valien' A. Epidemiology of Encephalitis in children: A 20-year survey. Ann Neurol 1991; 29: 492-7.
5. Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K, Rantala H, Muttillainen M, Herrgard E et al. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. Eur J Pediatr 1997; 156: 541-5.
6. Xu Yunhc, Zhaori G, Vene S, Shen K, Zhou Y, Magnius LO et al. Viral etiology of acute childhood encephalitis Beijing diagnosed by analysis of single samples. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 1018-24.
7. Uysal G, Güven A, Köse G, Özkan E. Semple tipi kuduz aşısına bağlı olduğu düşünülen bir ensefalomyelit olgusu. Klinik Bilimler ve Doktor 1997; 3: 888-91.
8. Cizman M, Jazbec J. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 903-8.
9. Cameron PD, Wallace SJ, Munro J. Herpes simplex virus encephalitis: Problems in diagnosis. Develop Med Child Neurol 1992; 34: 134-40.
10. Uren EC, Johnson PDR, Montanaro J, Gilbert GL. Herpes simplex virus encephalitis in pediatrics: diagnosis by detection of antibodies and DNA in cerebrospinal fluid. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 1001-06.
11. Schlesinger Y, Buller RS, Brunstrom JE, Moran CJ, Storeb GA. Expanded spectrum of herpes simplex encephalitis in childhood. J Pediatr 1995; 126: 234-41.
12. Domingues RB, Lakeman FD, Pannuti CS, Fink MCD, Tsanaclis AMC. Advantage of polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: Presentation of 5 atypical cases. Scand J Infect Dis 1997; 29: 229-231.
13. Gasecki AP, Steg RE. Correlation of early MRI with CT scan, EEG, and CSF analysis in a case of biopsy-proven herpes simplex encephalitis. Eur Neurol 1991; 31: 372-5.
14. Whitley RJ, Lakeman FD. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Therapeutic and diagnostic considerations. Clin Infect Dis 1995; 20: 414-20.