

# ENCEFALITE POR CHIKUNGUNYA: RELATO DE CASO

## ENCEPHALITIS IN CHIKUNGUNYA: CASE REPORT

GEIZA FERNANDA FILGUEIRA **ALCINDO**<sup>1\*</sup>, CAMILA LUCENA PATRIOTA DE **PONTES**<sup>1</sup>, DIEGO LIMA ALVES DA **SILVA**<sup>1</sup>, EDÉSIA KAROLINNI ALVES DE FONTES **QUEIROZ**<sup>1</sup>, LUIZ CARLOS ALBUQUERQUE **FERREIRA**<sup>1</sup>, ROGÉRIO ALVES DE **SANTANA**<sup>2</sup>, SUELLEN PRISCILLA SILVA **LINS**<sup>3</sup>, CARLOS EDUARDO JERÔNIMO DA **SILVA**<sup>4</sup>

1. Residência de clínica médica na Santa Casa de Misericórdia do Recife, Recife/PE-Brasil; 2. Discente de medicina da UFPB, João Pessoa/PB-Brasil; 3. Médica Neurologista, Recife/PE- Brasil; 4. Médico Oncologista, preceptor da residência de clínica médica da Santa Casa de Misericórdia do Recife, Recife/PE- Brasil

\* Avenida Cruz Cabugá, 1563, Santo Amaro, Recife, Pernambuco, Brasil. CEP: 50040-000. [stacasa@santacasarecife.org.br](mailto:stacasa@santacasarecife.org.br)

Recebido em 02/08/2017. Aceito para publicação em 08/08/2017

### RESUMO

Febre de chikungunya (FCHIK) é uma arbovirose causada pelo vírus chikungunya (VCHIK), transmitida aos seres humanos por mosquitos do gênero *Aedes*. Foi identificada pela primeira vez em 1953 e vem apresentando uma importante evolução epidemiológica em vários países do mundo, em especial no Brasil, onde pode-se observar um aumento no número de casos e óbitos nos municípios afetados. Embora essa patologia na maioria das vezes apresente uma evolução de caráter benigno, formas graves ou atípicas também podem estar presentes. Objetivo. Poucos estudos sobre chikungunya foram publicados, principalmente acerca das formas graves dessa arbovirose. Dessa forma, esperamos através deste estudo, contribuir com um material descritivo que auxilie posteriores estudos na área. Ademais, esta pesquisa se destaca pela relevância do tema. Método. Relato de caso do tipo descritivo, retrospectivo, com informações colhidas a partir do prontuário do paciente. Resultados. O relato de caso descreve um paciente idoso que através de sua história clínica e dos exames complementares realizados, recebe diagnóstico de encefalite por chikungunya. Conclusão. Durante internamento hospitalar, paciente evoluiu favoravelmente apesar da complicação da arbovirose.

**PALAVRAS-CHAVE:** Febre de Chikungunya, Artralgia, Vírus Chikungunya, Encefalite Viral.

### ABSTRACT

Chikungunya fever (CHIKF) is an arbovirus caused by chikungunya virus (CHIKV), transmitted to humans by *Aedes* mosquitoes. It was first identified in 1953 and is presenting an important epidemiological evolution in many countries, especially in Brazil, where it can be seen an increase in the number of cases and deaths in the affected municipalities. Although this disease most often presents an evolution benign, severe or atypical forms may also be present. Objective. Few studies of chikungunya have been published, mainly about the severe forms of this arbovirus. Thus, we hope through this study contribute to a descriptive material that helps further studies in the area. Furthermore, this study highlights the importance of the topic. Method. Case report descriptive, retrospective, with information gathered from the patient's record. Results. The case report describes an elderly patient who through their clinical

history and complementary exams, receive a diagnosis of encephalitis chikungunya. Conclusion. Durante internamento hospitalar, paciente evoluiu favoravelmente apesar da complicação da arbovirose.

**KEYWORDS:** Chikungunya Fever, Arthralgia, Chikungunya Vírus, Viral Encephalitis.

### 1. INTRODUÇÃO

O nome chikungunya significa “aquele que se curva” na língua Makonde, falada em várias regiões da África Oriental, razão da posição antálgica que os pacientes adquirem durante o período de doença<sup>1</sup>.

Febre chikungunya (FCHIK) é uma arbovirose que foi identificada pela primeira vez em 1953. O agente causal, vírus chikungunya (VCHIK), é transmitido aos seres humanos por mosquitos do gênero *Aedes*<sup>2</sup>. Epidemias de FCHIK ocorreram principalmente na África e no Sudeste Asiático. Em outubro de 2013, VCHIK foi detectado em Saint Martin e, posteriormente, se espalhou rapidamente em todo o Caribe e nas Américas<sup>3</sup>, afetando mais de um milhão de pacientes em 42 territórios<sup>4</sup>. Em Antilhas Francesas, 159.623 casos suspeitos foram relatados, representando mais de 17% da população total<sup>3,4</sup>. Embora FCHIK seja geralmente benigna, foram descritas formas graves da doença<sup>5</sup>.

Em 2017, até a Semana 25, foram registrados 131.749 casos prováveis de febre de chikungunya no país e uma taxa de incidência de 63,9 casos/100 mil hab.; destes, 66.576 (50,5%) foram confirmados. A análise da taxa de incidência de casos prováveis, por regiões geográficas, demonstra que a região Nordeste apresentou a maior taxa de incidência – 169,8 casos/100 mil hab. –, seguida da região Norte, com 66,5 casos/100 mil hab. Entre as UFs, destacam-se Ceará (893,0 casos/100 mil hab.). Roraima (319,1 casos/100 mil hab. e Tocantins (211,0 casos/100

mil hab.). Entre os municípios com as maiores incidências de chikungunya em junho, até a Semana 25, segundo estrato populacional (menos de 100 mil habitantes, de 100 a 499 mil, de 500 a 999 mil e acima de 1 milhão de habitantes), destacam-se: Salto da Divisa/MG, com 969,5 casos/100 mil hab.; Sobral/CE, com 145,8 casos/100 mil hab.; João Pessoa/PB, com 3,1 casos/100 mil hab.; e Fortaleza/CE, com 12,5 casos/100 mil hab., respectivamente<sup>6</sup>.

Foram confirmados laboratorialmente 51 óbitos por febre de chikungunya nas seguintes UF's: Ceará (41), Pará (4), Tocantins (1), Piauí (1), Minas Gerais (1), Bahia (1), Rio de Janeiro (1) e São Paulo (1). Nesse período, o maior número de óbitos confirmados ocorreu nos meses de abril (39,2%) e maio (31,4%), sendo que 34 óbitos ainda estão em investigação e podem ser confirmados ou descartados<sup>6</sup>.

Os sintomas clínicos mais comuns de infecção pelo vírus chikungunya são febre aguda e poliartralgia. Dores nas articulações são geralmente bilaterais e simétricas, podendo ser graves e debilitantes<sup>7</sup>. Outros sintomas podem incluir dor de cabeça, mialgia, artrite, conjuntivite, vômitos e erupção maculopapular. Pessoas em risco de doença grave ou atípica incluem neonatos expostos no útero, adultos com mais de 65 anos de idade e pessoas com condições médicas subjacentes (por exemplo, hipertensão, diabetes ou doença cardiovascular)<sup>8</sup>.

Enquanto encefalite representa uma apresentação atípica da febre chikungunya, a clínica, radiologia e achados laboratoriais apoiam o diagnóstico neste caso<sup>9</sup>. Deve-se afastar outras patologias que entram como diagnóstico diferencial, principalmente a encefalite herpética, uma patologia grave, com alto índice de morbidade e letalidade quando não tratada precocemente<sup>10</sup>. Não existem medicamentos antivirais específicos e nenhuma vacina comercial. O tratamento é direcionado principalmente para aliviar os sintomas dessa arbovirose<sup>11</sup>.

Poucos estudos sobre chikungunya foram publicados, principalmente acerca das formas graves dessa arbovirose. Desta forma, esperamos com este relato de caso, contribuir com um material descritivo que auxilie posteriores estudos na área. Ademais, esta pesquisa se destaca pela relevância do tema.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta Pesquisa trata-se de um relato de caso do tipo descritivo, retrospectivo, realizada na Santa Casa de Misericórdia do Recife, com informações colhidas a partir do prontuário do paciente.

O Estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa, e obedeceu aos princípios éticos dispostos na resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

Foram utilizados recursos dos próprios autores e não

há conflito de interesses.

## 3. RELATO DE CASO

Paciente, A.L.M.F.P, 65 anos, masculino, pardo, casado, aposentado, natural e procedente de Ribeirão-PE, admitido na Santa Casa de Misericórdia do Recife em 25/04/16, com história relatada pela esposa de que no dia 19/04/16 foi encontrado por familiares, sonolento, não-verbal e com temperatura axilar de 40°C. Neste momento o Serviço de Emergência local foi acionado, levando-o para um Hospital em Ribeirão, e que devido às condições hospitalares foi encaminhado para um centro de referência em neurologia do Recife, para realização de tomografia de crânio, que excluiu AVE. Em seguida deu entrada em outro hospital da capital pernambucana e, posteriormente na Santa Casa, trazendo encaminhamento de transferência do seu último internamento, que relatava internação por seis dias, onde fez uso de Ceftriaxone, porém sem determinação de foco infeccioso, com realização dos seguintes exames, Radiografia de tórax sem alterações de parênquima pulmonar, sumário de urina, leucograma, função renal, ionograma normais. Na ocasião, não apresentava clínica de tosse, dispneia ou outras queixas. Evoluiu com melhora da sonolência, porém pouco comunicativo, desorientado no tempo e espaço, apresentando picos febris 39°C-40°C, artralguas intensas, e dieta por sonda nasoesentérica.

Deu entrada na Santa Casa de Misericórdia do Recife, para término de antibioticoterapia (até sétimo dia), e durante internação evoluiu com nível de consciência preservado, comunicativo, em dieta por via oral, porém apresentando agitação psicomotora, ainda com fortes dores articulares e referindo amnésia dos acontecimentos desde o dia 19/04/2016. Relata que uma semana antecedendo o quadro neurológico, já apresentava artralguas, porém negava febre.

Ao exame físico apresentava hemiparesia em hemitórax direito, já antiga, devido história de acidente vascular encefálico em 2012, porém sem piora do quadro. Além disso, o paciente é portador de diabetes mellitus e anemia de longa data. Relatava também passado de etilismo, tabagismo e cirurgia transesfenoidal para retirada de macroadenoma hemorrágico em 2013. Fazia uso contínuo de lomepiridina e metformina.

Durante internação na Santa Casa de Misericórdia do Recife, realizou punção lombar para análise do LCR (líquido cefalorraquidiano), evidenciando: aspecto límpido, incolor; leucócitos 30/mm<sup>3</sup> (100% LMN), glicose 41mg/dl; proteínas 300mg/dl; hemácias 0; Pandy 4+; Nonne-Ara 4+; VDRL e HIV não reagentes, cultura negativa. Também foram coletadas amostras para sorologias séricas: Herpes vírus 1 e 2 IgM 1,4 (Referência < 0,9) e

IgG 28,9 (Referência < 0,9); Dengue IgM 12,4 (Referência < 10,0) e IgG 19,4 (Referência < 10), Chikungunya IgM 3,74 (Referência < 0,9) e IgG 2,96 (Referência < 0,9), Epstein Barr IgG 34,49 (Referência < 0,75) e demais sorologias para CMV, AntiHIV, Epstein Barr IgM, FTA-ABS, VDRL, Hepatites B e C negativas. Além disso, dosagem sérica de ALT 116 U/L, AST 86 U/L; Bilirrubina total 0.90mg/dl, bilirrubina direta 0.24mg/dl, bilirrubina indireta 0.7mg/dl, glicose 95mg/dl, hormônios tireoidianos normais e urocultura negativa. Realizou uma nova tomografia de crânio, que demonstrou alterações compatíveis com a idade.

Foi avaliado pela neurologia, que achou a história clínica compatível com diagnóstico de Encefalite por Chikungunya e, nesse caso, o tratamento mais adequado seria pulsoterapia com metilprednisolona, porém não indicava naquele momento, pois o paciente apresentava curva de melhora clínica significativa.

Durante internação realizou transfusão com dois concentrados de hemácias devido a presença de anemia, e fez uso de sintomáticos para artralguas. Paciente recebeu alta no dia 05/05/2016, estável, afebril, apresentando apenas artralguas leves, com orientação de acompanhamento à nível ambulatorial.

Retorna ao ambulatório de clínica médica da Santa Casa de Misericórdia do Recife em agosto deste mesmo ano, estável, consciente, orientado, ainda queixando-se de artralguas leves, em uso de sintomáticos e medicações que já fazia para Diabetes. Seguindo investigação da anemia.

#### 4. DISCUSSÃO

Um diagnóstico de infecção pelo vírus chikungunya deve ser considerado em pacientes com um início agudo de febre e poliartralgia, especialmente se eles têm viajado recentemente para áreas com surtos conhecidos de chikungunya. Um teste para reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) para RNA viral de chikungunya é geralmente positivo nos primeiros 5 dias após o início da doença, embora, por vezes, permaneça positivo até 8 dias. As amostras de soro recolhidas 5 dias ou mais após o início dos sintomas também devem ser avaliadas para anticorpos IgM específicos do vírus<sup>7</sup>.

Mais de 50% dos pacientes que apresentam chikungunya grave são maiores de 65 anos de idade, e mais de 33% deles morrem. Além disso, a maioria dos adultos com FCHIK (febre de chikungunya) grave têm condições médicas subjacentes. Outras complicações associadas com VCHIK (vírus chikungunya), desde o mais comum para o menos comum, incluem insuficiência respiratória, descompensação cardiovascular, meningoencefalite, hepatite aguda grave, efeitos cutâneos graves, outros acometimentos no sistema nervoso central e insuficiência renal<sup>12</sup>.

Encefalite é definida pela presença de um processo inflamatório do cérebro em associação com evidência clínica de disfunção neurológica<sup>13</sup>. A síndrome de encefalite

aguda compartilha muitas características clínicas com meningite aguda, de modo que os pacientes com essa síndrome podem apresentar febre, dor de cabeça, e alteração do nível de consciência. Embora alterações do estado mental no início do curso da doença são geralmente mais comuns em pacientes com encefalite, esta conclusão não diferencia confiavelmente pacientes com encefalite de pessoas com meningite bacteriana, e é importante considerar ambos os diagnósticos na apresentação. Outros achados em pacientes com encefalite incluem disfunção aguda cognitiva, alterações comportamentais, sinais neurológicos focais e convulsões<sup>14</sup>.

Certos estudos diagnósticos devem ser realizados ou considerados em pacientes que se apresentam com encefalite, na tentativa de identificar etiologias infecciosas tratáveis; estudos adicionais são baseados em achados epidemiológicos e clínicos específicos. A avaliação diagnóstica em pacientes com encefalite deve incluir um hemograma completo, provas de função renal e hepática, coagulograma, e radiografia de tórax, embora os resultados destes estudos sejam geralmente não específicos<sup>13</sup>.

Algumas causas da encefalite podem ser diagnosticadas por detecção de anticorpos de IgM no soro (por exemplo, vírus varicela primária e muitos arbovírus). Nos últimos anos, IgM e IgG ELISA de captura tornaram-se os testes mais úteis e amplamente utilizados para o diagnóstico de encefalite por arbovírus, embora possa haver reatividade cruzada, particularmente entre os flavivírus<sup>15</sup>.

Tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) são mais frequentemente utilizadas para avaliar pacientes com encefalite, sendo a RNM mais sensível e específica. Estes exames também são úteis na exclusão de outras condições com uma apresentação clínica semelhante à da encefalite. TC (com ou sem contraste endovenoso) só deve ser usada se a RNM não estiver disponível, impraticável, ou na indisponibilidade da sua realização. Embora RNM seja útil para a detecção de alterações precoces na encefalite, não necessariamente auxilia na diferenciação de uma etiologia específica da encefalite, e os resultados podem inicialmente serem normais ou permanecem normais durante o curso da doença<sup>16</sup>.

Eletroencefalografia (EEG) raramente é útil para estabelecer uma etiologia em pacientes com encefalite, mas tem um papel na identificação dos pacientes com atividade de apreensão não convulsiva que estão confusos, obnubilados, ou em coma e deve ser realizada em todos os pacientes com encefalite<sup>17</sup>.

Avaliação da amostra do LCR é essencial (a menos que contra-indicado) para todos os pacientes com encefalite. Em pacientes com encefalite viral, análise do LCR normalmente revela uma pleocitose mononuclear leve, embora uma predominância de células polimorfonucleares podem, inicialmente, serem vistas em amostras obtidas no início do curso da doença<sup>18</sup>.

Deteção de anticorpo no LCR é uma ferramenta de

diagnóstico útil em alguns pacientes com encefalite. Nos ensaios de diagnóstico têm simplificado o diagnóstico de certas infecções virais do SNC (Sistema nervoso central). A presença de IgM específica de vírus no LCR é geralmente indicativo de doença do SNC, porque os anticorpos IgM não se difundem rapidamente através da barreira sangue-cérebro. Por exemplo, a detecção de anticorpos IgM por um ensaio de ELISA em amostras de LCR obtidas a partir de pacientes com encefalite presumida por flavivírus é considerado diagnóstico de doença neuroinvasiva<sup>18</sup>.

Embora o resultado do LCR com PCR positivo seja muito útil para documentação de infecção causada por um patógeno específico, um resultado PCR negativo não pode ser usado como prova definitiva contra o diagnóstico<sup>19</sup>.

Culturas do LCR permanecem importantes no diagnóstico de causas não virais da encefalite, especialmente encefalite causada por bactérias (por exemplo, *L. monocytogenes*) e fungos, embora um certo número de causas bacterianas (por exemplo, *Mycoplasma*, *Bartonella*, *Ehrlichia*, e *Rickettsias* espécies e *T. pallidum*) não podem ser isoladas em cultura<sup>20</sup>.

Embora uma grande variedade de vírus tem sido relatada por causar encefalite, a terapia antiviral específica para encefalite viral é geralmente limitada a doenças causadas por herpes vírus, especialmente o vírus herpes simples. Porque quanto mais cedo o tratamento é iniciado para encefalite por herpes simples, resultará menos provavelmente em morte ou sequelas graves. Aciclovir (10 mg / kg por via intravenosa a cada 8 h em crianças e adultos com função renal normal; 20 mg / kg por via intravenosa a cada 8 h em recém-nascidos) deve ser iniciado em todos os pacientes com suspeita de encefalite, logo que possível, antes dos resultados pendentes dos estudos diagnósticos. Outros agentes antimicrobianos empíricos devem ser iniciados com base em fatores epidemiológicos ou clínicos específicos, incluindo a terapêutica adequada para a meningite bacteriana presumida se clinicamente indicada<sup>21</sup>.

Diante do caso exposto, o paciente apresentou quadro agudo de febre alta, artralgias intensas, rebaixamento do nível de consciência com posterior estado de desorientação seguido por agitação. Após afastar possíveis focos de infecção, além de distúrbios hidroeletrólíticos, hipoglicemia, alteração de função renal e hepática, distúrbios da tireóide, AVE agudo, e diante os resultados sorológicos expostos, afastando outras possíveis causas de encefalites virais, além do LCR compatível com infecção viral, excluindo meningite bacteriana, a principal hipótese diagnóstica elucidada para este caso foi de encefalite por chikungunya.

O paciente em estudo apresentou também sorologias para herpes simples e dengue positivas, provavelmente

por reação cruzada, visto que encefalite herpética possui evolução e prognóstico ruins, caso a terapia adequada não seja iniciada imediatamente diante da suspeita clínica. O diagnóstico de dengue torna-se improvável, tendo em vista a clínica sugestiva de chikungunya.

Este artigo apresenta alguns pontos negativos, visto que o paciente deveria ter recebido inicialmente terapia empírica com Aciclovir, até o resultado dos demais exames. Devido as dificuldades hospitalares para realização de exames importantes para elucidação de encefalite, tais como, ressonância magnética, eletroneuromiografia, PCR viral específico e anticorpos de chikungunya no LCR, não foram realizados.

Porém não excluindo diagnóstico, visto que o paciente apresentava uma clínica bem sugestiva dessa forma atípica do VCHIK e morava no estado pernambucano, que possui uma forte epidemiologia para essa patologia. Associado a isso, paciente idoso (65 anos), portador de diabetes, com passado de AVE e macroadenoma hemorrágico, favorecendo o surgimento das formas atípicas/graves da Chikungunya.

Importante ressaltar também que RNM pode ser normal na Encefalite por Chikungunya, e que anticorpos e PCR viral específico no LCR com resultados normais, não excluem esse diagnóstico.

Não existem medicamentos antivirais específicos e nenhuma vacina comercial. O tratamento é direcionado principalmente para aliviar os sintomas desta arbovirose<sup>11</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

Devido as condições hospitalares da Santa Casa de Misericórdia do Recife, o paciente em estudo não realizou todos os exames complementares para melhor elucidação do caso, porém, isso não impediu elencar o diagnóstico de tal patologia, visto que, o mesmo apresentava clínica compatível, epidemiologia fortemente positiva, fatores de risco (idade, DM, AVE e cirurgia transesfenoidal prévios) e outros exame, como LCR e sorologia para Chikungunya, sugestivos dessa complicação da arbovirose.

Durante internamento hospitalar, paciente evoluiu favoravelmente diante quadro de encefalite por Chikungunya.

## REFERÊNCIAS

- [01] Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *Journal of General Virology*, 2007; 88(9):2363-2377
- [02] Weaver Scott C. e Lecuit M. vírus Chikungunya e a disseminação global de uma doença transmitida por mosquitos. *N Engl J Med*. 2015; 372:1231-1239
- [03] Staples JE e Fischer M. vírus Chikungunya nas Américas - o que um por vetores patógeno pode fazer. *N Engl J Med*. 2014; 371:887-889

- [04] Organização Panamericana de Saúde e Organização Mundial de Saúde. Chikungunya: OPAS / OMS dados, mapas e estatísticas. OPAS / OMS; 2015. Disponível em: 31 de março de 2016.
- [05] Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko, D, Wichmann O, Quenel P. *et al.* Infecções atípicas de vírus chikungunya: manifestações clínicas, mortalidade e fatores de risco para doença grave durante o 2005-2006 surto em Réunion *Epidemiol Infect.* 2009; 137:534-541.
- [06] Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. PLoS One [Internet]. 2017 [cited 2016 Set 16]. Available from: [http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/25/Boletim-2017\\_020](http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/25/Boletim-2017_020).
- [07] Preparação e resposta para a introdução do vírus chikungunya nas Américas. Washington, DC: Organização Pan-Americana da Saúde; 2011. Disponível em: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=16984&Itemid=&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=16984&Itemid=&lang=en)
- [08] Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. 2012. Chikungunya: um vírus re-emergente. *Lancet* 379: 662 - 671. 10.2016 / S0140-6736 (11) 60281-X
- [09] Silva GMM. Encefalites Virais Agudas: Rev. Prática Hospitalar Infectologia. 2005 Julho/Agosto;7(40).
- [10] International travel and health. Chikungunya; 2016. PLoS One [Internet]. 2016[cited 2016 Set 16]. Available from: <http://www.who.int/ith/diseases/chikungunya/en/>
- [11] Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, *et al.* Fardo clínico de infecção pelo vírus chikungunya. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8: 2-3. [ PubMed ]
- [12] Robin S, Ramful D, Le Seach F, Jaffar-Bandjee MC, Rigou G, *et al.* Manifestações neurológicas da infecção chikungunya pediátrica. *J Criança Neurol.* 2008; 23 : 1028-1035. [ PubMed ]
- [13] Johnson RT. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:219–24; quiz 225–6.
- [14] Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J* 1979; 121:1193–254.
- [15] Hemachudha T, Wacharapluesadee S. Antemortem diagnosis of human rabies. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1085–6.
- [16] Maschke M, Kastrup O, Forsting M, Diener HC. Update of neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:475–80.
- [17] Markand ON. EEG in the diagnosis of CNS infections. In: Roos KL, ed. *Central nervous system infectious diseases and therapy.* New York: Marcel Dekker, 1997:667–90.
- [18] Cinque P, Bossolasco S, Lundkvist A. Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol* 2003; 26:1–28.
- [19] Polage CR, Petti CA. Assessment of the utility of viral culture of cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1578–9.
- [20] Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA Jr, *et al.* Diseases that mimic herpes simplex encephalitis: diagnosis, presentation and outcome. *JAMA* 1989; 262:234–9.
- [21] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267–84.