

MENINGITES E ENCEFALITES DE ETIOLOGIA VIRAL

VIRAL ETIOLOGY MENINGITIS AND ENCEPHALITIS

Almir M. R. de C. Filho¹; Andreia S. S. Moreira²

¹Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - Unifeso.

²Professor do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - Unifeso.

RESUMO

Introdução: As infecções virais podem afetar o sistema nervoso central (SNC) causando diferentes manifestações, principalmente meningites e encefalites. Diversos patógenos virais podem estar relacionados com as manifestações neurológicas, porém os mais comumente encontrados são Enterovírus e Herpes Simples tipo 2 (HSV-2), causando a meningite e Herpes simples tipo 1 (HSV-1), Varicela zoster, Flavivirus, causando a encefalite. **Objetivo:** Este artigo visa realizar uma revisão bibliográfica sobre meningite e encefalite de etiologia viral, dando ênfase para os agentes etiológicos mais prevalentes, descrevendo epidemiologia, principais métodos diagnósticos, manifestações clínicas, tratamento e prognóstico. **Métodos:** Estudo na modalidade revisão bibliográfica não sistemática através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Com esse intuito, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, LILACS e SCIELO. Foram usados os seguintes descritores de busca: Meningite viral; Encefalite viral; Herpes; Enterovírus. Sendo selecionados vinte e um artigos e um livro. **Conclusão:** O diagnóstico de meningites e encefalites de etiologia viral é difícil e em grande parte dos casos, o agente etiológico é desconhecido. O tratamento geralmente é inespecífico e o prognóstico é significativamente melhor quando o diagnóstico é precoce. Deve-se suspeitar sempre do HSV enquanto o diagnóstico definitivo não é estabelecido, principalmente por sua alta incidência. A epidemiologia dessas patologias é redefinida periodicamente sempre que são encontradas novas etiologias ou apresentações.

DESCRITORES: Meningite viral; Encefalite viral; Herpes; Enterovírus.

ABSTRACT

Introduction: Viral infections can affect the central nervous system (CNS) causing different manifestations, mainly meningitis and encephalitis. Several viral pathogens may be related to neurological manifestations, but the most commonly found are Enteroviruses and Herpes simplex virus (HSV-2), causing meningitis and Herpes simplex (HSV-1), Varicella zoster, Flavivirus, causing encephalitis. **Objective:** This article aims to perform a literature review on meningitis and encephalitis of viral etiology, emphasizing the most prevalent etiological agents, describing epidemiology, main diagnostic methods, clinical manifestations, treatment and prognosis. **Methods:** Study in the bibliographic review modality through the search of articles in research platforms and electronic journals. For this purpose, the following platforms were used: PUBMED, LILACS and SCIELO. Twenty-one articles and a book are selected. **Conclusion:** The diagnosis of meningitis and encephalitis of viral etiology is difficult and, in most cases, the etiological agent is unknown. Treatment is usually non-specific, and the prognosis is significantly better when the diagnosis is early. HSV should always be suspected while the definitive diagnosis is not established, mainly because of its high incidence. The

epidemiology of these pathologies is periodically redefined whenever new etiologies or presentations are found.

KEYWORDS: Viral meningitis; Viral encephalitis; Herpes; Enterovirus.

1. INTRODUÇÃO

As infecções virais podem afetar o sistema nervoso central (SNC) causando principalmente meningites e encefalites¹. Diversos patógenos virais podem estar relacionados com as manifestações neurológicas, porém os mais comumente encontrados são Enterovírus e vírus da herpes simples (HSV), causando a meningite e Herpes simples, Varicela zoster, Flavivirus, causando a encefalite^{1,2}.

A virulência do patógeno associado à condição do hospedeiro influencia no prognóstico.

O diagnóstico correto através de exames do líquido cefalorraquidiano (LCR), PCR, cultura do LCR, exames de imagem e testes sorológicos são fundamentais para confirmação da etiologia e tratamento adequado, com uso de antiviral específico quando indicado³.

2. OBJETIVOS

Este artigo visa realizar uma revisão bibliográfica sobre meningite e encefalite de etiologia viral, dando ênfase para os agentes etiológicos mais prevalentes, descrevendo epidemiologia, principais métodos diagnósticos, manifestações clínicas, tratamento e prognóstico.

3. MÉTODOS

Estudona modalidade revisão bibliográfica não sistemática através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Com esse intuito, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, LILACS e SCIELO. Foram usados os seguintes descritores de busca: Meningite viral; Encefalite viral; Herpes simples vírus; Enterovírus. Sendo selecionados vinte e um artigos entre 2007 e 2017 nos idiomas inglês, francês e português.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Meningites virais

As meningites virais estão geralmente associadas à cefaleia, febre e sinais de irritação meníngea como rigidez de nuca. Outras manifestações menos específicas como odinofagia, fotofobia, desconforto abdominal, parestesias focais, diplopia, náuseas e vômitos também podem estar presentes. A etiologia viral pode ser abrangente, entretanto, os vírus mais prevalentes são os enterovírus, herpesvírus simples tipo 2, arbovírus e o vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹⁻³.

O diagnóstico deve ser realizado o quanto antes para que as medidas terapêuticas possam ser iniciadas o mais breve possível.

Os enterovírus (EV) pertencem à família de Picornaviridae possuem RNA de cadeia simples. O vírus Coxsackie B5 e as cepas de echovírus 6, 9 e 30 estão mais comumente associados a surtos e epidemias, em contrapartida, as cepas A9, B3 e B4 estão geralmente relacionadas com casos individuais⁴.

Enterovirus 71 (EV71) é um dos principais agentes patogênicos causantes da doença mão, pé e boca. Foi responsável por grandes epidemias de doenças neurológicas, principalmente no sudeste da Ásia, enquanto nos EUA representou apenas casos esporádicos. Isso demonstra a característica endêmica de alguns enterovírus^{4,5}.

Os EV são a causa mais provável de meningite viral, constituindo cerca de 85% dos casos em que é possível identificar um patógeno específico. A prevalência é consideravelmente maior em crianças.

O quadro clínico envolve febre súbita, cefaléia, rigidez de nuca, vômitos, anorexia, diarreia, tosse, faringite e mialgias. O exame físico deve ser minucioso e direcionado à pesquisa de sinais característicos como doença mão, pé e boca, exantemas, herpangina, pleurodinia e conjuntivite hemorrágica.

O LCR apresenta pleocitose linfocitária, glicose normal e concentração protéica normal ou levemente aumentada.

O tratamento consiste em suporte, os pacientes geralmente se recuperam bem, sem sequelas.

O vírus da herpes simples (HSV) é, provavelmente, a segunda causa de meningite viral em adultos correspondendo a cerca de 5 a 10% dos casos⁶.

A meningite por HSV acomete cerca de 25 a 35% das mulheres e cerca de 10 a 15% dos homens por ocasião do episódio inicial de herpes genital¹. Dos pacientes afetados, cerca de 20% sofrerão com meningite recorrente. Estima-se que a maioria dos casos de meningite linfocítica recorrente ou meningite de Mollaret seja causada pelo HSV^{6,7}.

Das meningites causadas pelo HSV, a grande maioria se dá pelo HSV-2, em contrapartida, o HSV-1 é responsável pela maior parte dos casos de encefalite viral.

O quadro clínico geralmente é brando e autolimitado, apresentando cefaléia, febre e fotofobia leve, durando entre 2 e 7 dias. Em geral, não são observadas sequelas neurológicas. A infecção genital primária geralmente está associada⁶⁻⁸.

O LCR demonstra pleocitose linfocítica e a realização do PCR fecha o diagnóstico. A terapia antiviral reduz os episódios de meningite recorrente.

HIV - O vírus atravessa a barreira hemato-cefálica entrando no sistema nervoso central em um estágio inicial da infecção. Sem tratamento, o HIV gradualmente provoca uma variedade de problemas neurológicos se complicações incluindo a meningite e o Transtorno neurocongnitivo associado ao HIV (HAND). As manifestações variam individualmente podendo o paciente estar assintomático ou com HAND leve até a Demência associada ao HIV (HAD). A HAD, em seu estágio mais avançado produz um estado praticamente vegetativo, onde o paciente possui nível rudimentar de compreensão e respostas sociais e intelectuais, mutismo total ou quase total, paraplegia ou paraparesia além de incontinências urinária e fecal⁹.

A hipótese diagnóstica de meningite associada ao HIV deve ser suspeitada em todo paciente que se apresente com meningite viral e tenha infecção conhecida pelo vírus ou fatores de risco para tal.

A terapia antirretroviral (TARV) demonstra efeitos benéficos tanto na meningite quanto na HAD, reduzindo complicações e melhorando escores neuropsiquiátricos.

O diagnóstico é feito principalmente pela análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), constituindo este, teste laboratorial indispensável. Na análise, tipicamente serão encontradas pleocitose linfocitária (25 a 100 células/ μ l), nível de proteína inalterado ou pouco elevado (20 a 80 mg/dL) e glicose normal. Não são observados microorganismos pelo método de coloração de Gram do LCR^{1-3,10}.

O emprego da PCR, amplificando o DNA ou RNA virais específicos encontrados no LCR, tornou-se o método mais importante de diagnóstico, principalmente quando o patógeno causador é o HSV, pois as culturas virais podem ser negativas^{1-3,10}.

Outros métodos podem ser empregados no diagnóstico de meningites virais como as já citadas culturas virais, testes sorológicos além de exames de imagem. Testes mais corriqueiros como hemograma, teste de função hepática e renal, velocidade de hemossedimentação (VHS), eletrólitos, glicose, amilase, lipase, entre outros também devem ser empregados a fim de excluir outras causas^{1-3,10,11}.

O tratamento na maioria dos casos envolve apenas sintomáticos com analgésicos, antitérmicos e antieméticos. A internação hospitalar geralmente é desnecessária e se reserva a casos de pacientes imunocomprometidos, com perfil liquorico atípico, sinais e sintomas focais (sugerido encefalite), alterações de consciência significativas ou crises convulsivas^{1-3,10,11}.

A terapia antiviral oral ou intravenosa (aciclovir e valaciclovir) podem beneficiar alguns pacientes, principalmente os infectados pelo HSV-1 ou 2.

Pacientes com infecção pelo HIV devem ser tratados com terapia antirretroviral intensamente ativo (HAART).

A prevenção através da vacinação é uma maneira eficaz e relativamente segura de se prevenir meningites e outras manifestações neurológicas associadas às infecções virais.

No caso das meningites virais, o prognóstico em geral é excelente. A recuperação de indivíduos adultos é quase sempre total. Em casos raros pode haver cefaléia persistente, déficit mental leve e astenia generalizada por algumas semanas ou até meses^{12,13}.

O prognóstico de recém-nascidos e lactentes (<1 ano) é reservado. Alguns estudos evidenciaram a presença de deficiência intelectual, dificuldade de aprendizado, surdez e outras consequências neurológicas duradouras^{12,13}.

4.2 Encefalite Viral

Nesta patologia, diferentemente das meningites virais onde o processo infeccioso e a resposta inflamatória se limitam às meninges, o parênquima cerebral também é afetado. Em diversos casos pode ser observada a infecção concomitante do parênquima com as meninges (meningoencefalite), com a medula espinhal (encefalomielite) ou com as raízes nervosas (encefalomielorradiculite)¹²⁻¹⁴.

Além das manifestações clínicas observadas nas meningites virais, as encefalites comumente apresentam déficits neurológicos mais importantes como

alterações do nível de consciência (confusão e alterações de comportamento) e depressão do mesmo evoluindo de letargia leve ao coma^{14,15}.

Os sintomas apresentados geralmente são focais e refletem os sítios de infecção acometidos. Os achados mais comuns são: afasia, ataxia, tremores e movimentos involuntários. O comprometimento do eixo hipotálamo-hipofisário pode gerar desregulação de temperatura corporal, diabetes insípido ou a síndrome de secreção inapropriada do hormônio anti-diurético (SIADH)^{1,13-15}.

Existe vasta quantidade de patógenos que podem causar a encefalite de origem viral porém a maioria dos casos se limita a um grupo específicos de patógenos. Os herpes vírus são geralmente os principais agentes etiológicos encontrados em encefalites de adultos imunocompetentes. Os arbovirus são os responsáveis mais usuais em casos de epidemias, principalmente do gênero Flavivirus¹⁶.

A patogênese do HSV ainda permanece incompreendida. Cerca de 30% dos casos de encefalopatia herpética (HSE) estão relacionados à infecção HSV primária (mais comumente em crianças e adolescentes), enquanto 70% dos casos são atribuídos à reativação HSV⁴. As manifestações clínicas e evolução da doença não diferem quanto à infecção primária ou reativação¹⁷.

Em adultos, a encefalite herpética apresenta-se com um quadro agudo com lesões iniciais envolvendo os lobos temporal e frontal unilateralmente. Os sintomas prodrômicos incluem cefaleia, alterações de comportamento e ocasionalmente alucinações olfativas^{17,18}.

As convulsões ocorrem em cerca de metade dos casos. Uma variedade de síndromes comportamentais, incluindo hipomania (humor elevado, animação excessiva, diminuição da necessidade de sono, auto-estima inflada, e hipersexualidade), síndrome de Kluver-Bucy e amnésia foram descritas, especialmente no início do curso da doença¹⁸.

A evolução da doença geralmente se dá ao longo de alguns dias e os pacientes podem demonstrar deterioração progressiva do nível de consciência.

A apresentação clínica não é específica sendo impossível distinguir da encefalite causada por outros patógenos.

Arbovírus são assim designados pelo fato de parte de seu ciclo de replicação ocorrer nos insetos, podendo ser transmitidos aos seres humanos e outros animais pela picada de artrópodes hematófagos. Dos mais de 545 espécies de arbovírus conhecidos, cerca de 150 causam doenças em humanos⁵. De todas as doenças

causadas pelos arbovírus a doença do vírus do oeste do Nilo (WNV) e a encefalite de St. Louis, ambas do gênero flavivirus, merecem destaque¹⁶.

O WNV é transmitido por mosquitos Culex. Humanos e os cavalos são hospedeiros acidentais do vírus. A transmissão ocorre principalmente pelo sangue em casos de transfusão, entretanto a transmissão após o transplante de órgãos é possível uma vez que 80% dos pacientes infectados são assintomáticos. As manifestações neurológicas como encefalite, meningite, paralisia de flácida aguda ou mielite, ocorreram em menos de 1 % de casos. Idade avançada e imunodeficiência são fatores de risco para as formas sintomáticas da doença. A idade média de pacientes com encefalite é de 60 e a letalidade foi de 12%. A infecção é consideravelmente maior em áreas temperadas¹⁹.

A Encefalite de St. Louis também é transmitida por mosquitos Culex, a encefalite de St. Louis é uma patologia muito próxima ao WNV. O vírus é mais persistente na América do Sul e no Canadá. A incidência média nos EUA na década de 90 foi de 0,007 casos / 100.000 habitantes / ano. Mais de 75% dos casos ocorreram em pacientes com mais de 40 anos e a evolução para encefalite aumenta proporcionalmente com a idade. A grande maioria dos casos, cerca de 81%, ocorreram no verão, e a taxa de letalidade gira em torno de 8%²⁰.

Em relação ao diagnóstico, a análise do LCR deve ser feita em todos os pacientes suspeitos, salvo em casos de hipertensão intracraniana. Os achados são idênticos aos encontrados na meningite viral, pleocitose linfocitária, nível de proteína inalterado ou pouco elevado e glicose normal¹⁸⁻²⁰.

Cerca de 20% dos pacientes apresentam quantidade significativa de eritrócitos no LCR, descartando-se a punção traumática. Esse achado pode auxiliar no diagnóstico da encefalite hemorrágica, comum na infecção pelo HSV^{16,17}.

O exame de PCR do LCR ainda consiste no principal método diagnóstico das infecções virais do SNC, principalmente quando se suspeita da infecção pelo HSV.

A cultura do LCR geralmente não auxilia no diagnóstico, sendo frequentemente negativa, além de levar muito tempo o que atrasa o tratamento imediato.

Diferentemente das meningites virais, nas encefalites os exames de neuroimagem e o EEG são usados com frequência e ajudam a confirmar ou excluir diagnósticos, além de identificar lesões focais ou difusas. Achados focais em pacientes com encefalites levantam a forte hipótese diagnóstica de infecção por HSV^{6-8,17,18}.

No caso da infecção pelo HSV, encontra-se na RM áreas de sinal hiperintenso em regiões frontotemporal, áreas focais de hipodensidade, efeito de massa e captação de contraste na TC ou base lenta ou de baixa amplitude no EEG.

Dos pacientes com encefalite pelo HSV 80% apresentam anormalidades no lobo temporal, 10% apresentam achados em regiões extra temporais e outros 10% não apresentam anormalidades na RM.

No caso da WNV, 66% apresentam achados na RM. Geralmente envolvem estruturas mais profundas, como tálamo, tronco encefálico e núcleos da base. Esses achados, entretanto, podem apenas ser evidenciados em imagens em FLAIR¹⁹.

A biópsia cerebral é realizada quando o diagnóstico é incerto, o paciente apresenta lesões focais evidenciadas na RM e a evolução clínica é desfavorável apesar do tratamento com aciclovir¹¹⁻¹⁴.

Por ser um quadro potencialmente mais grave, o tratamento da encefalite viral requer mais cuidados do que o tratamento de meningites assépticas. No início da evolução, muitos pacientes necessitam de tratamento em unidades de terapia intensiva. O tratamento deve possuir monitoração da pressão intracraniana (PIC), supressão da febre e restrição hídrica. As convulsões são muito presentes nos casos mais graves de encefalite e devem ser tratadas de maneira convencional, o tratamento profilático deve ser levado em consideração¹⁶⁻¹⁸.

O uso do aciclovir é indicado em pacientes com encefalite pelo HSV, sendo utilizado também empiricamente enquanto o diagnóstico ainda não está fechado, principalmente quando houver sinais de acometimento focal.

A dose de aciclovir para adultos é de 30mg/kg/dia dividido em três tomadas, de 8/8h, por um período de 14 a 21 dias, via intravenosa. Em recém-nascidos com encefalite herpética a dose é de 20mg/kg de 8/8h por um período mínimo de 21 dias, também por via intravenosa¹⁻⁴.

O ganciclovir, o foscarnet e o cidofovir, também são utilizados para tratamento de encefalites virais não herpéticas, usadas em combinação ou não, apesar de sua eficácia ainda não possuir comprovação^{17,18}. Não há tratamento comprovadamente eficaz para WNV, sendo os pacientes acometidos tratados com interferon α e rivabarina utilizados mais comumente¹⁹.

O prognóstico das encefalites virais é indiscutivelmente mais preocupante em relação aos casos de meningite e está diretamente relacionado com a idade dos pacientes e o grau de acometimento apresentado no início do tratamento,

principalmente no caso da encefalite herpética. Pacientes com comprometimento importante da função neurológica (ECG < 8 pontos) no início do tratamento, evoluíram para o óbito ou sobreviveram com sequelas graves. Em contrapartida, 100% dos pacientes com menos de 30 anos de idade e boa função neurológica no início do tratamento sobreviveram e cerca de 62% apresentaram sequelas leves ou inexistentes¹²⁻¹⁵.

Das encefalites cuja etiologia é pelo WNV, muitos apresentam sequelas moderadas a graves, como déficit cognitivo, miastenia, tremor, mioclonia e parkinsonismo. Estima-se que o tempo para recuperação desses pacientes varia entre 112 e 455 dias¹⁹.

5. DISCUSSÃO

Os artigos consultados concordam em relação aos principais agentes etiológicos e a evolução clínica das patologias pesquisadas. Sobre a meningite viral, os enterovírus têm papel de destaque na etiologia e é de conhecimento comum que a evolução da doença é mais branda, sequelas são raras e o tratamento é geralmente sintomático. No tocante à encefalite, o HSV-1 possui uma incidência muito maior quando comparado aos outros agentes etiológicos. A evolução da doença requer mais atenção dos médicos e o prognóstico é reservado. As sequelas são mais comumente observadas e o tratamento pode demandar cuidados intensivos.

Novos patógenos e novas apresentações são constantemente observadas o que dificulta a confecção de guidelines e diretrizes sólidas em relação às abordagens terapêuticas e diagnósticas dessas patologias. Além de interferir diretamente nos dados epidemiológicos.

6. CONCLUSÃO

O diagnóstico etiológico das meningites e encefalites virais é difícil e em grande parte dos casos o desfecho da afecção se dá sem o conhecimento do mesmo. O tratamento geralmente é inespecífico sendo o prognóstico significativamente melhor quando o diagnóstico é precoce.

Sempre que a etiologia não é conhecida, a suspeita deve recair sobre os agentes etiológicos mais prevalentes como os enterovírus no caso das meningites e o HSV-1 no caso das encefalites, iniciando o tratamento empírico a fim de melhorar o prognóstico da doença.

A epidemiologia dessas patologias é redefinida com elevada frequência, pois constantemente são descobertos novos agentes causadores e diferentes formas de apresentação clínica.

Por não ter notificação compulsória, os dados epidemiológicos não são fidedignos, dificultando estudos mais abrangentes e medidas preventivas eficazes, sendo uma doença muitas vezes subdiagnosticada. A disseminação dos conhecimentos acerca de tais patologias no meio médico é de suma importância para uma melhora no prognóstico, visto que o diagnóstico precoce é pedra fundamental para uma evolução satisfatória dos pacientes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Roos KL, Tyler KL. Meningite, encefalite, abscesso cerebral e empiema. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Medicina Interna de Harrison. Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 3410-3434.
- 2 - Artal FJC. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. Clin Auton Res. Clin Auton Res. 2017; 1-15.
- 3 - Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. Curr opin infect dis. 2007; 20: 272–277.
- 4 - Lee KY. Enterovirus 71 infection and neurological complications. Korean J Pediatr. 2016; 59(10): 395-401.
- 5 - Beal JC. Increased Intracranial Pressure in the Setting of Enterovirus and Other Viral Meningitides. Neurol Res Int. 2017; 2017: 1-4.
- 6 - Berger JR, Houff S. Neurological Complications of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. Arch Neurol. 2008; 65(5): 596-600.
- 7 - Rosenberg J, Galen BT. Recurrent Meningitis. Curr Pain Headache Rep. 2017; 21(33): 1-9.
- 8 - Amorim J, Guerra IC, Lima R, Cunha J, Carrilho I, et al. Encefalomielite aguda disseminada – pós-infecção por Herpes Vírus 6. Nascere Crescer. 2013; 22(4): 234-237.
- 9 - Heikinheimo T, Poutiainen E, Salonen O, Elovaara I, Ristola M. Three-decade neurological and neurocognitive follow-up of HIV-1-infected patients on best-available antiretroviral therapy in Finland. BMJ Open. 2015; 5: 1-7.
- 10 - Rotbart HA. Viral Meningitis. Semin neurol. 2000; 20(3): 277-292.
- 11 - Bookstaver PB, Mohorn PL, Shah A, Tesh LD, Quidley AM, et al. Management of Viral Central Nervous System Infections: a Primer for Clinicians. J Cent Nerv Syst Dis. 2017; 9: 1-12.
- 12 - Halperin JJ. Diagnosis and management of acute encephalitis. Neurol Clin Pract. 2014; 4(3): 206–215.
- 13 - Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzelé R, Crabol Y, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. Med Mal Infect. 2017; 47(3): 221-235

- 14 - Munjal S, Ferrando SJ, Freyberg Z. Neuropsychiatric aspects of infectious diseases: an update. *Crit Care Clin.* 2017; 33(3): 681-712.
- 15 - Roos KL. Encephalitis. *Neurol Clin.* 1999; 17(4): 813-33.
- 16 - Lopes N, Nozawa C, Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2014; 5(3): 55-64.
- 17 - Gnann Jr JW, Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: an update. *Curr Infect Dis Rep.* 2017; 19(13): 13.
- 18 - Rabinstein AA. Herpes Virus Encephalitis in Adults. *Neurol Clin.* 2017; 35(4): 695-705.
- 19 - Hammami S, Hassine TB, Conte A, Amdouni J, Massis F, et al. West Nile disease in Tunisia: an overview of 60 years. *Veterinaria Italiana.* 2017; 53 (3): 225-234.
- 20 - Chiu Cy, Coffey LL, Murkey J, Symmes K, Sample HA, et al. Diagnosis of Fatal Human Case of St. Louis Encephalitis Virus Infection by Metagenomic Sequencing, California, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017 Oct; 23(10):1964-1968.
- 21 - St. Louis Encephalitis Virus Infection by Metagenomic Sequencing, California, 2016. *Emerg infect dis.* 2017; 23(10): 1694-1698.