



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

Meningoencefalitele virale la copil

Protocol clinic național

PCN-446

Chișinău, 2025

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 23.12.2024, proces verbal nr.4
Aprobat prin Ordinul MS al Republicii Moldova nr. 753 din 25.08.2025 Cu privire la
aprobarea Protocolului clinic național „Meningoencefalitele virale la copil”**

CUPRINS

SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	4
PREFAȚĂ	5
A. PARTEA INTRODUCTIVĂ	5
A.1.Diagnosticul	5
A.2. Codul bolii.....	5
A.3. Utilizatorii	6
A.4. Obiectivele protocolului	6
A.5. Elaborat: 2025	6
A.6. Revizuire: 2030	6
A.7. Lista autorilor care au participat la elaborarea PCN	7
A.8. Lista responsabililor /structurilor care au examinat și avizat PCN	7
A.9. Definițiile folosite în document:.....	8
A.10. Informație epidemiologică	8
A.11. Clase de dovezi și scala de evaluare pentru recomandări.....	9
A.11.1 Nivelul dovezilor și gradul recomandărilor.....	9
A.11.2. Scala de evaluare pentru recomandări	9
B. PARTEA GENERALĂ	10
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	10
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic infecționist, pediatru, neuropediatru) ..	11
B.3. Nivelul de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipe AMU; UPU, CG)	11
B.3.1. Echipele AMU din cadrul CNAMUP.....	11
B.3.2. Nivel de asistență medicală la UPU, CG	12
B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (spitale raionale, municipale, republicane)	12
C 1. ALGORITM DE CONDUITĂ GENERAL ÎN ME	14
C.1.1. ALGORITMUL DE CONDUITĂ ÎN DEPENDENȚĂ DE REZULTATELE NEUROIMAGISTICE ÎN MENINGOENCEFALITA VIRALĂ LA COPII:	15
C.1.2. ALGORITMUL DE CONDUITĂ ÎN CAZUL DE SUSPECȚIE A ENCEFALITEI HERPETICE .	15
C 1.3. ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT ÎN ME:.....	16
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	17
C.2.1. CONDUITA COPILULUI CU MENINGOENCEFALITĂ	18
C.2.1.1. Date cu privire la conduita generală în ME	18
C.2.1.2. MANIFESTĂRI CLINICE.....	19
C.2.2. EXAMENUL FIZIC.....	24
C.2.2.1 INVESTIGAȚII PARACLINICE	24
C.2.2.2. EXAMINAREA LCR.....	26
C.2.2.3. CARACTERISTICA LCR ÎN MENINGOENCEFALITE VIRALE	27
C.2.2.4. INVESTIGAȚII INSTRUMENTALE RECOMANDATE ÎN ME [9,17,24,32]	28
C.2.2.5. TESTE VIRUSOLOGICE ÎN MENINGOENCEFALITĂ	30
C.2.3. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MENINGOENCEFALITELOR LA COPII.....	32
C.2.4. TRATAMENTUL	32
C.2.4.1. Tratamentul stărilor de urgență în MB la etapa prespitalicească	32
C.2.4.2. Tratamentul ME la etapa spitalicească [16,32,33].....	33
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	37
D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	37
D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA.....	37
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMU; UPU, CG	38
D.4. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMS	38
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	39
ANEXE	41

GHIDUL PACIENTULUI CU MENINGOENCEFALITĂ VIRALĂ	41
FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII DIN PROTOCOL.....	43
BIBLIOGRAFIE	45

ABREVIERI

ADEM	Encefalomielita acută diseminată
Anti-NMDAR	Anticorpilor anti-receptor NMDA (N-Methyl-D-Aspartate)
Anti-VGKC	Anticorpilor anti-canale de potasiu voltaj-dependente (Voltage-Gated Potassium Channels)
CT	Tomografia computerizată
CG	Cameră de gardă
CMV	Citomegalovirus
EEG	Electroencefalografie
FCC	Frecvența contracțiilor cardiace
FR	Frecvența respirației
IMC	Institutul Mamei și Copilului
i.m.	Intramuscular (administrare intramusculară)
i.r.	Intrarectal (administrare intrarectală)
i.v.	Intravenos (administrare intravenoasă)
HIC	Hipertensiune intracraniană
HHV	Human Herpesvirus (Virusul herpetic uman)
LCR	Lichid cefalo-rahidian
ME	Meningoencefalită
PCN	Protocol clinic național
PCR	Polymerase Chain Reaction – reacția de polimerizare în lanț
PL	Puncție lombară
IMR	Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară
SATI	Secția anestezie și terapie intensivă
TA	Tensiune arterială
TIC	Tensiune intracraniană
HSE	Encefalita herpetică
VZV	Virusul varicelo-zosterian
HSV	Virus herpes simplex
EV	Enterovirus
VWN	Virusul West-Nile
NSG	Neurosonografia
PLEDs	Descărcări epileptiforme lateralizate periodice
RSV	Respiratory Syncytial Virus (Virusul sincițial respirator)
PESS	Panencefalita sclerozantă subacută
EBV	Epstein Barr virus
SARS	Sindromul respirator acut sever
LEMP	Leucoencefalopatie multifocală progresivă
UPU	Unitate primiri urgențe

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Encefalita/Meningoencefalita virală în contextul actual al apariției/reapariției unor noi agenți patogeni, asociată cu lezarea toxico-infecțioasă a sistemului nervos central (SNC) poate fi considerată una din cele mai grave complicații ale bolilor infecțioase la copii, mai ales la cei de vârstă fragedă, determinând un prognostic nefavorabil, uneori letal [9,13,24].
- Encefalita/Meningoencefalita acută este o urgență severă în practica pediatrică, cu o incidență medie de 5-10 cazuri la 100000 populație (maximă la sugari (13,5 la 100.000) și cea mai scăzută la copii de 10 și 14 ani (4,1 la 100.000) George BP, Schneider EB, Venkatesan A. *Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000–2010. PloS one. 2014; 9(9):e104169. [PubMed: 25192177]*, cu o descreștere a numărului de cazuri după implementarea vaccinurilor împotriva poliomielitei, rujeolei, oreionului, varicelei și tusei convulsive (Iro MA, Sadarangani M, Goldacre R, Nickless A, Pollard AJ, Goldacre MJ. *30- year trends in admission rates for encephalitis in children in England and effect of improved diagnostics and measles-mumps-rubella vaccination: a population-based observational study. The Lancet Infectious diseases. 2017*).
- Una dintre cele mai severe forme de encefalită este cea herpetică, care poate agrava evoluția bolii, deseori dezvoltă complicații. Etiologia encefalitei la copii include virusul Herpes Simplex 1 și 2 (cu o incidență anuală de 1 la 250.000 până la 500.000 Whitley R J, Kimberlin D W. *Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. Semin In Ped Infect Dis 2005;16: 17-23*), Enterovirusurile (cauzează cel mai frecvent meningită aseptică, dar pot fi și o cauză importantă de encefalită), virusul Varicella Zoster, virusurile respiratorii (de exemplu, gripă, RSV, Adenovirus) (*Encephalitis in Children & Young People V:3 Approved by Children's Clinical Practice Group: December 2021 AWP: February 2022 Trust Ref:C21/2014*). Patogeni mai puțin frecvenți în etiologia encefalitei virale la copii sunt virusurile rujeolei, urlian și rubeolic, la persoanele care revin din călătorii - arbovirusuri, de exemplu, encefalita transmisă de căpușe, encefalita japoneză, virusul West Nile; la persoanele imunocompromise - Citomegalovirusul (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV), virusurile Herpes Uman 6 și 7 (HHV-6 și HHV-7), HIV.
- Tabloul clinic neurologic relatează tulburări de conștiință și prezența crizelor focale, ce sunt determinate de afectarea focală a creierului și reactivitatea infecției. Mai există și o afectare a nervilor cranieni, în primul rând a nervilor oculomotori (ptoza, diplopie, strabism), care pot persista pe un termen îndelungat. Afectarea perechii a VII-ea de nervi cranieni este întâlnită în 46,2%, iar în 16% dintre cazuri se întâlnește paralizie bulbară, recuperarea nervului VII fiind observată în 15% cazuri [18,27].
- Rata mortalității este în jur de 30-50%, cu toate că există o rată de mortalitate scăzută în țările dezvoltate aproximativ de 20% [1,29].
- Tuturor pacienților cu suspiciune la encefalită/meningoencefalită acută virală trebuie să li se efectueze test PCR din LCR pentru HSV (1 și 2), VZV , EBV și enterovirusuri, ceea ce va identifica 90% din agenții etiologici (B, II). Testarea ulterioară trebuie să fie orientată spre patogene specifice, ghidată de caracteristicile clinice, cum ar fi istoricul de călătorie și contactul cu animale sau insecte (B, III) (R. Kneen, B.D. Michael, E. Menson. *Management of suspected viral encephalitis in children e Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines Journal of Infection (2012) 64, 449e477*. Se recomandă test HIV pentru toți pacienții cu encefalită sau cu suspiciune de encefalită, indiferent de factorii de risc aparenti (A, II). Pacienții care prezintă suspiciune de encefalită de origine infecțioasă ar trebui să fie consultați către infecționist.
- Principiul general în tratamentul meningoencefalitei virale la copii este terapia urgentă, de lungă durată antivirală și terapia simptomatică de susținere [13,16,32].
- Copiii cu suspiciune de encefalită trebuie să primească tratament cu Aciclovir intravenos, în cazul în care rezultatele inițiale ale analizei lichidului cefalorahidian (LCR) și/sau imagistica cerebrală sugerează o etiologie virală, și cu certitudine în termen de 6 ore de la internare, în cazul în care aceste rezultate sunt încă așteptate (A, II). În cazul copiilor cu encefalită cauzată de HSV sau VZV confirmată, tratamentul cu Aciclovir intravenos (10 mg/kg, administrat la fiecare 8 ore) trebuie continuat timp de 14-21 de zile (A, II).
- Nu se recomandă un tratament etiologic pentru encefalita cauzată de enterovirusuri; în cazul pacienților cu boală severă, utilizarea Pleconarilum* (dacă este disponibil) sau a Imunoglobulinei

intravenoase poate fi luată în considerare (C, III). (R. Kneen, B.D. Michael, E. Menson. *Management of suspected viral encephalitis in children e Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines Journal of Infection* (2012)

- Pacienții cu un nivel de conștiință alterat necesită reevaluare urgentă de către specialiști în scopul asigurării suportului ventilator, optimizării presiunii de perfuzie cerebrală și corectării dezechilibrelor electrolitice (A, III), cu transfer către o unitate terțiară asigurată cu consult multidisciplinar, acces la neuroimagistică (IMR, CT) și teste PCR din LCR disponibile nu mai târziu de 24 de ore de la solicitare (B, III).
- Prognosticul în majoritatea cazurilor de ME este în corelație cu agentul patogen etiologic, nivelul și gradul de afectare, vârsta copilului, patologiiile preexistente, complicațiile asociate și timpul tratamentului utilizat [1,11,12,23].
- Inițierea precoce a tratamentului țintit antiviral cât și vaccinarea copiilor poate scădea riscul aparițiilor complicațiilor, sechelelor și determină un prognostic pozitiv [16,32].
- Virusurile, inclusiv virusurile herpes simplex și enterovirusurile, sunt cele mai frecvente cauze la copii în SUA, deși etiologiile mediate imunologic sunt tot mai recunoscute și pot răspunde la modularea imunitară.

PREFAȚĂ

Protocolul clinic național „Meningoencefalitele virale la copil” este elaborat și revizuit de grupul de lucru, constituit din reprezentanți ai Comisiilor de specialitate ale MS, și angajați ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Elaborarea acestui protocol s-a bazat pe analiza și adaptarea recomandărilor actuale ale Organizației Mondiale a Sănătății, susținute de dovezi științifice robuste, referitoare la diagnosticul și tratamentul copiilor cu Meningoencefalită virală. S-a urmărit integrarea celor mai recente date din literatura de specialitate cu particularitățile sistemului de sănătate din Republica Moldova. Scopul acestui PCN este de a defini în mod clar caracteristicile clinice de encefalită sau meningoencefalită virală, pentru a furniza o listă de diagnostice diferențiale probabile, pentru a ghida investigațiile și tratamentul și pentru a ajuta la luarea deciziilor cu privire la începerea/oprirea terapiei antivirale. Protocolul clinic național servește drept referință pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale, reieșind din posibilitățile reale ale fiecărei instituții medico-sanitare.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1.Diagnosticul

Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

- Encefalită virală, specificată (HSV I).
- Meningoencefalită virală, fără precizare
- Meningoencefalită acută virală, de etiologie neprecizată
- Meningoencefalită acută virală, formă gravă, evoluție fulminantă, tulburări de conștiință (obnubilare). Sindrom HIC.

A.2. Codul bolii

Actualmente în Republica Moldova se aplică clasificarea internațională a maladiilor CIM-10. Conform recomandărilor OMS meningitei și encefalitei i se atribuie următoare coduri de urgență CIM-10:

CIM-10:	
A84 Encefalita cu virus transmis de căpușe Include: meningoencefalita cu virus transmis de căpușe	G04.8 Alte encefalite, mielite si encefalomielite
A84.0 Encefalita de taiga transmisă de căpușe [encefalita primăvara-vara rusa]	G04.9 Encefalita, mielita si encefalomielita, nespecificate
A84.1 Encefalita Europei centrale, transmisă de	Ventriculita (cerebrala)
	G05* Encefalita, mielita si

capuse A84.8 Alte encefalite cu virus transmis de capuse Boala Louping (encefalomielita ovina) Boala virală Powassan A84.9 Encefalita cu virus transmis de capuse, nespecificată A85 Alte encefalite virale, neclasificate altundeva Include: Exclude: encefalomielita mialgica benignă (G93.3) encefalita datorită: virusului herpetic [herpes simplex] (B00.4) virusului rujeolei (B05.0) virusului urlian (B26.2) virusului poliomieltic (A80.-) virusului zosterian (B02.0) choriomeningita limfocitară (A87.2) A85.0 Encefalomielita cu enterovirus A85.1 Encefalita cu adenovirus Meningoencefalita cu adenovirus A85.2 Encefalita cu virus transmis de artropode, nespecificată A85.8 Alte encefalite virale specificate Encefalita letargică Boala Von Economo-Cruchet A87 Meningita virală A87.1 Meningita cu adenovirus A87.2 Choriomeningita limfocitară Meningoencefalita limfocitară A87.8 A87.9 Meningita virală, nespecificată	encefalomielita în boli clasificate altundeva Include: meningoencefalita și meningomielita în boli clasificate altundeva G05.0* Encefalita, mielita sau encefalomielita (in): - citomegalovirală (B25.8†) - influență (J10.8†, J11.8†) - rujeolă (B06.0†)
--	---

A.3. Utilizatorii

- Prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medici de familie, medici pediatri, asistenți medicali);
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală specializată de ambulatoriu (medici infecționiști, pediatri, neuropediatri, asistenți medicali);
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipele AMU și UPU/medicii de urgență, medici de gardă).
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală spitalicească (spitalele de boli infecțioase raionale, municipale și republicane / secții de neuropediatrie, reanimare și terapie intensivă / medici pediatri, infecționiști, reanimatologi / asistenți medicali).

NOTĂ: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști, implicați în asistența medicală acordată pacienților cu complicații ale infecției SNC.

A.4. Obiectivele protocolului

1. A spori calitatea examinării clinice și paraclinice ale copiilor cu meningoencefalită virală;
2. A îmbunătăți calitatea tratamentului copiilor cu meningoencefalită virală;
3. A îmbunătăți profilaxia recurențelor la copiii cu meningoencefalită virală;
4. A micșora numărul cazurilor de dizabilitate neuro-psihică prin meningoencefalită virală;
5. A micșora numărul cazurilor de deces prin meningoencefalită virală.

A.5. Elaborat: 2025

A.6. Revizuire: 2030

A.7. Lista autorilor care au participat la elaborarea PCN

Numele, prenumele	Funcția, instituția
<i>Hadjiu Svetlana</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Neurologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie, cercetător științific principal, USMF „Nicolae Testemițanu”, președintele grupului de autori
<i>Revenco Ninel</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Birca Ludmila</i>	dr. șt. med., conf. cerc., director Clinica Universitară Boli Infecțioase la copii „Valentina Halitov”, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Palii Ina</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Pediatrie, IMSP Institutul Mamei și copilului
<i>Călcîi Cornelia</i>	dr. șt. med., conf. univ., Clinica Neurologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie, cercetător științific superior, USMF „Nicolae Testemițanu”, șef Secția neurologie vârstă fragedă, IMSP Institutul Mamei și copilului
<i>Calistru Iulia</i>	dr., secundar clinic, neurologie pediatrică, cercetător științific USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Constantin Olga</i>	dr., secundar clinic, neurologie pediatrică, cercetător științific USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Istratuc Irina</i>	dr., secundar clinic, neurologie pediatrică, cercetător științific USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Capestru Elena</i>	dr., doctorand, neurologie pediatrică, cercetător științific, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzent:

Numele, prenumele	Funcția, instituția
<i>Țurea Valentin</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Petru Martalog</i>	dr. șt. med., conf. univ., Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

A.8. Lista responsabililor /structurilor care au examinat și avizat PCN

Structura/instituția	Nume, prenume, funcția
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., șef catedră
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., șef catedră
Catedra de Urgențe Medicale „Gheorghe Ciobanu”, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Larisa Rezneac</i> , conf. univ., șefă catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	<i>Valentin Mustea</i> , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9. Definițiile folosite în document:

Encefalita reprezintă leziuni inflamatorii ale encefalului (inflamație a creierului) care se pot datora factorilor de natură infecțioasă, virală sau bacteriană, alergică, toxică sau pot surveni în urma altor procese patologice cum sunt tumorile intracraniene. Afecțiunea poate fi caracterizată histologic (în funcție de partea creierului pe care o afectează după cum urmează):

- *Polioencefalita* cu afectare a substanței cenușii cerebrale;
- *Leucoencefalita* inflamație a substanței albe;
- *Panencefalita* cu extindere la nivelul întregului creier [14,17].

Encefalita virală reprezintă o inflamație acută a parenchimului cerebral de etiologie virală, manifestată prin apariția sindromului cerebral acut, cu o durată de cel puțin 24 ore;

Meningita virală: afecțiune inflamatorie de origine virală cu implicarea învelișurilor cerebrale, medulare (*dura mater* – pahimeningită, *pia mater* – leptomeningită, *arahnoida* – arahnoidită) și a spațiului subarahnoidian, cu debut acut/subacut sau cronic, cu modificări clinice și modificări specifice ale LCR;

Meningoencefalită virală acută: patologie infecțioasă acută, de origine virală a parenchimului cerebral cu implicare a învelișurilor cerebrale, medulare și a spațiului subarahnoidian cu afectarea SNC și modificări specifice ale LCR de la câteva ore până la 1 zi [18,24].

Meningoencefalită virală subacută: patologie infecțioasă, de origine virală care include afectarea a parenchimului cerebral cu implicare a învelișurilor cerebrale, medulare și a spațiului subarahnoidian, cu afectarea toxică a SNC și apariția modificărilor LCR de la 1 zi la 7 zile, cu persistența acestora până la 4 săptămâni, de la debut.

Meningoencefalită virală cronică: patologie infecțioasă, de origine virală care include afectarea parenchimului cerebral cu implicare a învelișurilor cerebrale, medulare și a spațiului subarahnoidian care are drept bază lezarea SNC și apariția modificărilor specifice ale LCR mai mult de 4 săptămâni, de la debut, unde agentul patogen acționează timp îndelungat în organism afectând încet și progresiv sistemul nervos central ca, de exemplu, panencefalita subacută sclerozantă produsă de virusul rujeolic [14,17].

A.10. Informație epidemiologică

În general, incidența meningoencefalitei la copii a crescut în ultimii 10 ani progresiv, au fost documentate 17,3 cazuri de encefalită la 100.000 de persoane, cu incidență maximă la sugarii <1 an (13,5 la 100.000) și cea mai mică la copiii de 10-14 ani (4,1 la 100.000). În Marea Britanie, rata encefalitei este estimată la 2,8 cazuri/100.000 copii, cu cea mai mare incidență la sugarii cu vârsta sub 1 an, 8,7/100.000. Un studiu prospectiv BPSU efectuat în Marea Britanie și Irlanda pe o perioadă de 3 ani a apreciat 19 cazuri de encefalită HSV la copii cu vârsta cuprinsă între 2-23 luni. Un studiu prospectiv ulterior de 2 ani efectuat în 3 regiuni din Anglia a identificat 18 cazuri de encefalită HSV (60% sub vârsta de 1 an, 35% între 1-4 ani) [1,29,31].

În țările dezvoltate, incidența EV raportate variază între 10,5–13,8 la 100.000 de copii, cauza cea mai frecvent diagnosticată de encefalită este virusul herpes simplex (HSV), cu o morbiditate anuală de 1 la 250.000 până la 500.000. Incidența specifică pe vârstă are două vârfuri, unul în copilărie și altul la vârstnici. Majoritatea cazurilor de encefalită cu HSV sunt cauzate de HSV de tip 1, însă aproximativ 10% sunt cauzate de HSV de tip 2, care apare de obicei la adulții imunocompromiși și la nou-născuți, la care poate provoca o infecție diseminată. Virusul varicelo-zosterian (VZV) este, de asemenea, o cauză relativ frecventă de encefalită virală, în special la persoanele imunocompromise, în timp ce citomegalovirusul (CMV) apare aproape exclusiv în acest grup. Enterovirusurile cauzează cel mai frecvent meningită aseptică, dar pot fi o cauză importantă de encefalită (Jmor F, Emsley HCA, Fischer M, Solomon T, Lewthwaite P. *The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. Virol J* 2008;5:1.; Whitley RJ, Kimberlin DW. *Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. Semin In Ped Infect Dis* 2005; 16:17e23.).

Creșterile sezoniere ale incidenței encefalitei la copii apar între lunile de vară și toamnă, în mare parte cauzate de circulația epidemică și endemică a arbovirusurilor și enterovirusurilor (EV) [13,14].

Evoluția semnelor clinice și severitatea bolii depind de gazdă și de alți factori cum ar fi starea sistemului imunitar și vârsta. În general, copiii înregistrează cele mai extinse și severe semne de meningoencefalită, luând în vedere particularitățile morfologice ale encefalului la copii. Anume aceasta determină necesitatea stabilirii unui diagnostic clinic cert bazat pe dovezi și inițierea promptă a tratamentului empiric antiviral [31].

A.11. Clase de dovezi și scala de evaluare pentru recomandări

A.11.1 Nivelul dovezilor și gradul recomandărilor

Clasa A	Probe științifice certe	Nivel 1 • Studii randomizate comparative puternice • Meta - analiza studiilor randomizate comparative • Studii de analiza deciziei
Clasa B	Prezumții științifice	Nivel 2 • Studii randomizate comparative puțin puternice • Studii comparative non-randomizate bine efectuate • Studii de cohorta
Clasa C	Nivel scăzut al dovezilor	Nivel 3 • Studii caz-martor Nivel 4 • Studii comparative cu erori sistematice importante • Studii retrospective • Studii descriptive (transversale, longitudinale) • Opinii ale unor autorități în domeniu, bazate pe observații clinice, studii descriptive, rapoarte ale unor comisii de experți (conferințe de consens)
Nici una	Dovezi insuficiente	Puține dovezi, irelevante sau dovezile revizuite au fost extrem de conflictuale

A.11.2. Scala de evaluare pentru recomandări

- 1 Recomandat** Grupul de lucru a conchis că copii cu meningoencefalită virală necesită o abordare complexă urgentă în evaluarea și tratamentul corect a acestora. Iar cunoașterea principiilor terapiei de urgență, de substituție și etiotropă permite reducerea mortalității și frecvența complicațiilor în rândul copiilor cu meningoencefalită virală. Acest nivel este, în general, bazat pe dovezi cu valori cuprinse între moderat și înalt iar concluzia este puțin probabil să fie schimbată în urma cercetărilor ulterioare
- 2 Puțin recomandat** Grupul de lucru a concluzionat abordarea rațională de lungă durată pentru copii cu meningoencefalită virală necomplicată în tratamentul și evaluarea lor clinica. Totuși, nu toți clinicienii ar dori să urmeze în mod necesar recomandarea luând în vedere riscul vital pentru pacienți. Decizia de a nu urma recomandarea este puțin probabil să ducă la o evoluție nefavorabilă majoră. Acest nivel a fost, în general, bazat pe dovezi cu valori cuprinse între jos și moderat. Amploarea efectului tratamentului, precum și direcția acestuia pot fi schimbate în urma cercetărilor ulterioare
- 3 Nu este recomandat** Dovezile au fost considerate neadecvate sau prea contradictorii pentru a ajunge la o oarecare concluzie semnificativă cu importanță clinică

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia primară	Profilaxia primară previne apariției meningoencefalitei și a complicațiilor.	Standard/Obligativ: Vaccinarea conform Calendarului Național de Vaccinare.
2. Suspectarea și/sau confirmarea diagnosticului de meningoencefalită	Acuzele, anamneza și examinarea clinică permite suspectarea meningoencefalitei.	Standard/Obligativ: - Anamneza (<i>caseta 3</i>) - Evaluarea factorilor de risc și etiologici (<i>casete 4 și 5</i>) - Examenul clinic (<i>caseta 6</i>) - Teste de diagnostic (<i>caseta 7</i>) - Diagnostic diferențiat (<i>caseta 17</i>) Copilul este referit pentru spitalizare în spitale raionale, municipale, republicane, pentru investigații suplimentare și tratament.
2. Decizia privind consultul medicului neurolog pediatru / infecționist / pediatru și spitalizarea în IMSP care recepționează urgențele neuropediatrice.	Transportul medical asistat către IMSP, care are posibilități de a acorda asistență neuropediatrică specializată urgentă și solicitarea obligatorie a consultului medicului infecționist sau neurolog pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului de encefalită.	Standard/Obligativ: - Toți pacienții cu suspecție la encefalită necesită transport medical asistat: - ECG - Pulsoximetrie - Glucometrie - Monitorizare a pulsului, TA, termometria - Referire la consultul medicului neurolog sau infecționist. La orice suspecție de encefalită sau meningoencefalită, testele paraclinice necesită a fi efectuate în timp scurt.
3. Monitorizarea tratamentului indicat în staționar	Tratamentul după externare poate fi de lungă durată (în dependență de etiologia meningoencefalitei) și are ca scop prevenirea sechelelor neuropsihice ale copiilor	Standard/Obligativ: - Tratamentul simptomatic prin terapie antivirală, - Suport respirator, - Controlul crizelor epileptice cu preparate antiepileptice, - Controlul febrei, glicemiei (după caz).
4. Supravegherea	Supraveghere după tratamentul meningoencefalitei virale și externarea la domiciliu	Standard/Obligativ: Supravegherea se va face în colaborare cu medicul neurologul, kinetoterapeut și alți medici specialiști conform planului întocmit.

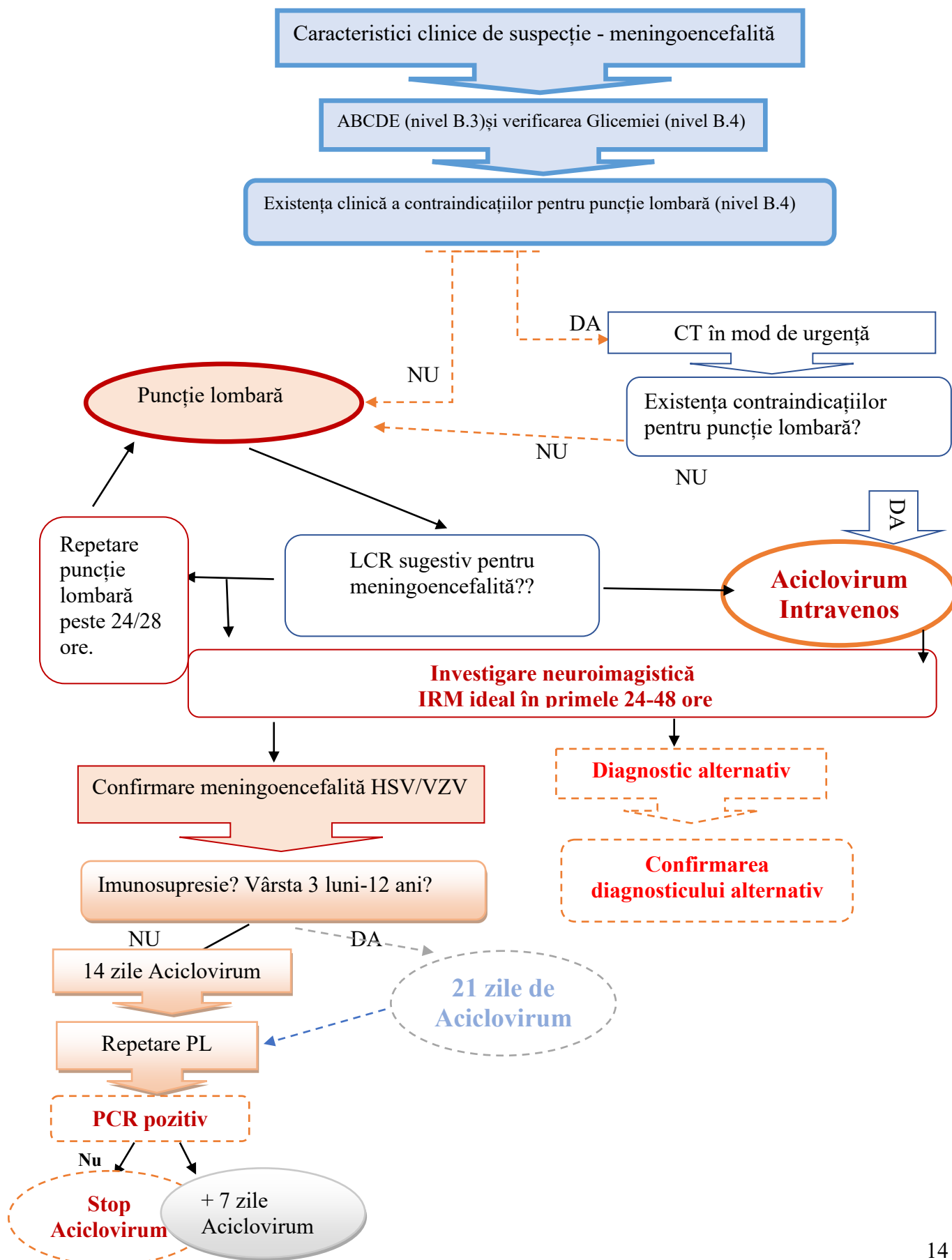
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic infecționist, pediatru, neuropediatru)		
Descriere	Motive	Pași
1. Diagnosticul. Suspectarea diagnosticului de Meningoencefalită.	Acuzele, anamneza, examenul obiectiv și paraclinic permite suspectarea diagnosticului de meningoencefalită.	Standard/Obligativ: • Evaluarea factorilor de risc (<i>caseta 4</i>) • Prezentarea clinică (<i>casete 3, 4, 5, 6</i>) • Testele de diagnostic (<i>casetele 1, 2</i>) • Diagnosticul diferențial (<i>caseta 17</i>) Recomandabil: • Prelevarea LCR (<i>casete 10, 11, 12</i>); • Examen CT și / sau RMN cerebrală (<i>caseta 13</i>). • Consultul altor specialiști, la necesitate. În caz de suspexie de meningoencefalită virală este obligatorie transportarea pacientului către IMSP, care are posibilități de a acorda asistență medicală specializată.
2. Selectarea metodei de tratament: staționar sau ambulatoriu.	Aprecierea necesității spitalizării pacientului în secția specializată.	Standard/Obligativ: La necesitatea acordării tratamentului în condiții de staționar, spitalizarea pacientului în secție neurologie pediatrică specializată. În caz de imposibilitate a acordării asistenței specializate, îndreptarea în regim de urgență în IMSP care are posibilități de a acorda asistență specializată.
3. Tratamentul simptomatic.	Tratamentul se va efectua pentru controlul și menținerea funcțiilor vitale.	Standard/Obligativ: • Oxigenoterapie, • Controlul glicemiei, febrei • Tratamentul simptomatic prin suport respirator, preparate antiepileptice la necesitate (<i>casete 18, 19, 20</i>)
4. Supravegherea.	Supraveghere după tratamentul AVC acut și externarea la domiciliu.	Standard/Obligativ: • Aprecierea necesității spitalizării pacientului, supraveghere (<i>caseta 19</i>)
B.3. Nivelul de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipe AMU; UPU, CG)		
B.3.1. Echipa AMU din cadrul CNAMUP		
Descriere	Motive	Pași
1. Diagnosticul Suspectarea diagnosticului encefalită virală prin examen	Acuzele, anamneza, examenul obiectiv permite suspectarea meningoencefalitei și acordarea ajutorului medical de	Standard/Obligativ: • Anamneza (<i>Caseta 3</i>) • Examen fizic (<i>Caseta 6, 7</i>)

clinic și anamneză C.1.1.-C1.2.-C1.3.	urgență care contribuie la reducerea considerabilă a complicațiilor [1, 4, 40]	
2. Algoritmul de conduită	Inițierea tratamentului cât mai rapid va preveni dezvoltarea complicațiilor și va reduce mortalitatea [15, 29]	Standard/Obligativ: • Monitorizarea funcțiilor vitale; • Aplicarea criteriilor de stabilizare și asigurarea posibilităților de transportare • Se asigură abord venos periferic sau central • Tratamentul la etapa prespitalicească (<i>Caseta 18</i>)
3. Decizia: Transportarea către IMSP spitalicească care recepționează urgențele pediatrice C.2.5.1	Transportul medical asistat către IMSP spitalicească, care are posibilitatea de a acorda asistența medicală urgentă pediatrică [1, 2] Stabilizarea și monitorizarea funcțiilor vitale permite evaluarea complicațiilor și transportarea pacientului în staționarul de profil	Standard/Obligativ: • Poziția culcată a pacientului cu capul ridicat la 30 de grade • Toți copiii cu suspexie de meningoencefalită virală se spitalizează
B.3.2. Nivel de asistență medicală la UPU, CG		
1. Confirmarea diagnosticului de meningoencefalită virală, evaluarea severității	Evaluarea primară: • A (airway - cale aeriană) • B (breathing - respirație) • C (circulatory - circulator) • D (deficit neurologic) • E (exposure-expunere integrală)	Standard/Obligativ: • Anamneza (<i>caseta 3</i>) • Evaluarea factorilor de risc și etiologici (<i>caseta 4 și 5</i>) • Examenul clinic (<i>caseta 6</i>) • Teste de diagnostic (<i>caseta 7</i>) • Diagnostic diferențiat (<i>caseta 17</i>)
2. Tratamentul	Inițierea tratamentului cât mai rapid va preveni dezvoltarea complicațiilor și va reduce mortalitatea [15, 29]	Standard/Obligativ: • Se asigură confort termic; • Se asigură permeabilitatea căilor aeriene; • Se asigură abord venos periferic sau central, recoltări de sânge, hidratare, administrare de medicamente; • Tratamentul simptomatic prin suport respirator, preparate antiepileptice la necesitate (<i>caseta 18, 19, 20</i>)
B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (spitale raionale, municipale, republicane)		
Descriere	Motive	Pași
1. Diagnosticul	Tactica de conduită a pacientului cu	Standard/Obligativ:

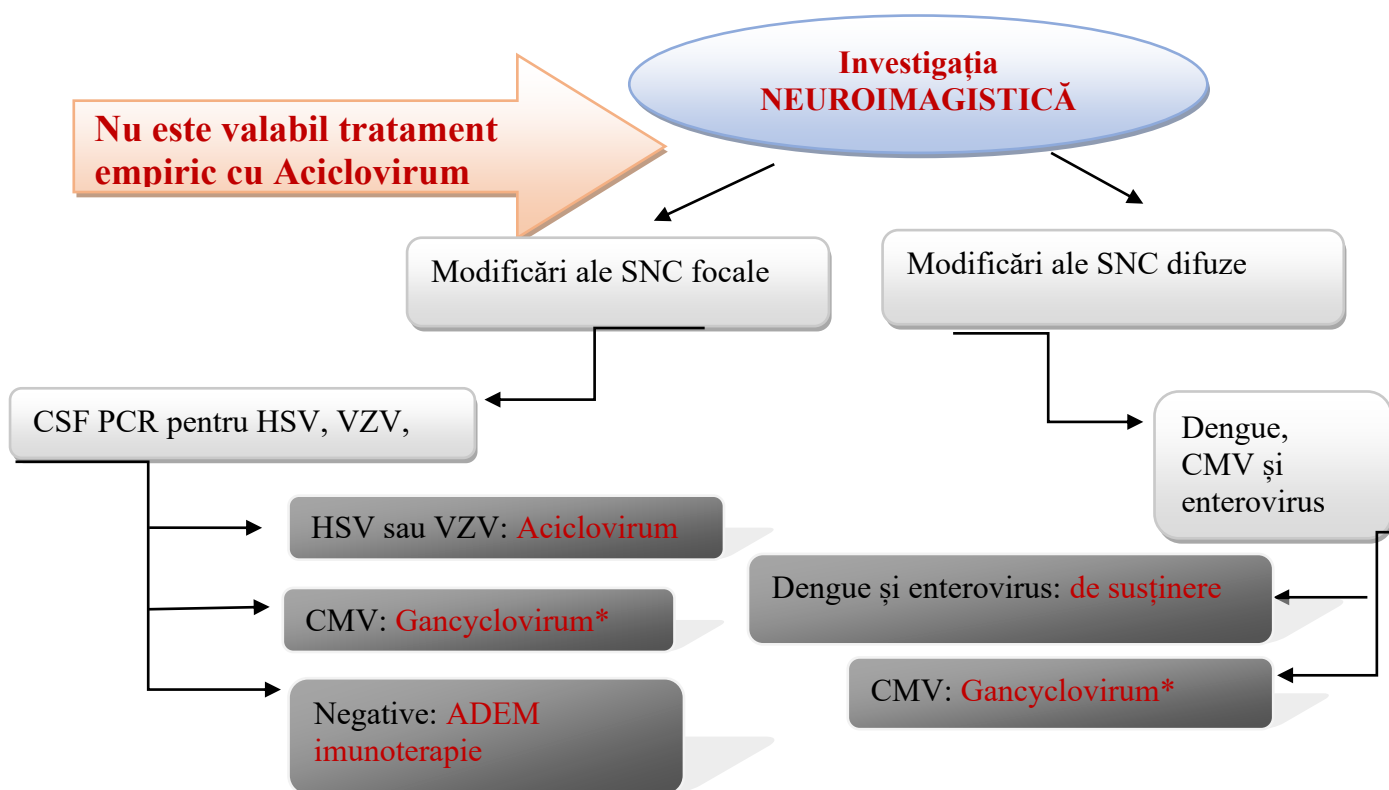
Confirmarea Diagnosticului de meningoencefalită și evaluarea gradului de afectare	meningoencefalită și alegerea tratamentului medicamentos depind de etiologia acesteia	- Anamneza (<i>caseta 3</i>) - Examenul fizic (<i>caseta 7</i>) - Examene de laborator, paraclinice și imagistice obligatorii (<i>casete 8, 13, 14, 15</i>) - Evaluarea criteriilor de diagnostic (<i>casete 1, 2</i>) - Diagnosticul diferențial (<i>caseta 17</i>) Recomandabil: - Consultul altor medici specialiști (la necesitate).
2. Tratatamentul		
2.1. Tratatamentul nemedicamentos de urgență	Tratatamentul se va efectua pentru controlul și menținerea funcțiilor vitale.	Standard/Obligativ: - Se asigură confort termic; - Se asigură permeabilitatea căilor aeriene, susținerea respirației; - Se asigură abord venos periferic sau central, recoltări de sânge, hidratare, administrare de medicamente; - Monitorizarea funcțiilor vitale
2.2. Tratatamentul medicamentos	Este indicată internarea și tratamentul în cazurile certificate de meningoencefalită, în funcție de tipul bolii și prezența complicațiilor.	Standard/Obligativ: - Metode de tratament recomandat al ME (<i>casete 19, 20, 21</i>) - Tratament crizelor convulsive (la necesitate vezi PCN „Convulsiile febrile la copil”) - Tratament simptomatic și suportiv (<i>caseta 19, 20, 21</i>)
4. Externarea, supravegherea, profilaxia bolii și recidivelor.	Pacientul este externat după ameliorarea stării generale. Este stabilit un plan individual de tratament și recuperare, coordonat cu specialiștii în domeniu.	Standard/Obligativ: - Evaluarea criteriilor de externare. Extrasul obligativ va conține: - Diagnosticul clinic exact stabilit - Rezultatele investigațiilor efectuate - Tratatamentul administrat - Recomandările explicite pentru pacient și pentru medicul de familie
5. Notificarea/Raportarea.	Este indicat pentru pacienții cu meningoencefalită gravă care au supraviețuit și au rămas cu sechele.	Standard/Obligativ: - Înscrierea în documentația medicală a pacientului - Înscrierea în Registrul de evidență a sechelelor bolii - Formarea planului individual de recuperare - Notificarea în Sistemul electronic de supraveghere a consecințelor bolilor și evenimentelor de sănătate publică

C 1. ALGORITM DE CONDUITĂ GENERAL ÎN ME

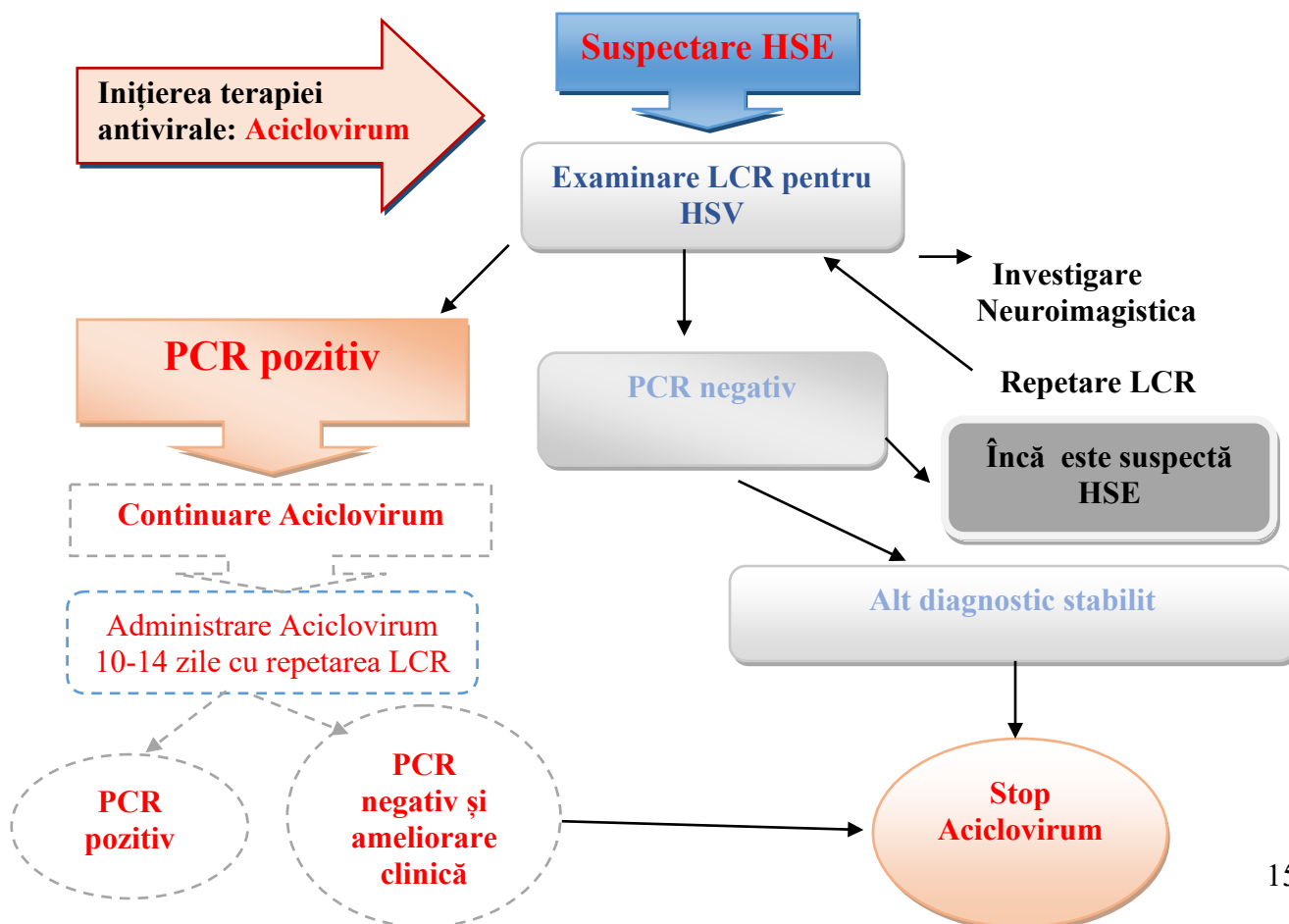
Schema 1. Algoritmul de conduită care trebuie urmat în caz de suspiciune a meningoencefalitei virale la copii:



C.1.1. ALGORITMUL DE CONDUITĂ ÎN DEPENDENȚĂ DE REZULTATELE NEUROIMAGISTICE ÎN MENINGOENCEFALITA VIRALĂ LA COPII:



C.1.2. ALGORITMUL DE CONDUITĂ ÎN CAZUL DE SUSPECȚIE A ENCEFALITEI HERPETICE



C 1.3. ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT ÎN ME:

Criterii Majore (obligator):

- Alterarea statusului mental mai mult de 24 ore.

În combinație cu ≥ 2 din Criterii Minore:

- Febră documentată $\geq 38^{\circ}\text{C}$ în decurs de 72 de ore înainte sau după spitalizare;
- Prezența sindromului convulsiv generalizat sau parțial care nu este pe deplin atribuit unei tulburări convulsive preexistente;
- Prezența semnelor focale neurologice primare;
- Prezența în LCR a leucocitelor $\geq 5/\text{mm}^3$;
- Prezența abnormalităților structurale ale parenchimului cerebral determinate neuroimagnostic;
- Prezența abnormalităților la EEG sugestive meningoencefalitei și nu a altor patologii recente sau existente.

1. LCR: examen microscopic, bacteriologic/virusologic, proteine, glucoza HSV PCR, enterovirus PCR, VZV PCR și IgG/IgM;
2. Serologia: HSV, flavivirus (Australia), HIV, M. pneumoniae, EBV (copil/adolescent), Treponema pallidum (copil adult);
3. Teste din căile respiratorii: PCR sau antigen enterovirus, influenza A and B, adenovirus.
4. Teste din materii-fecale la enterovirus, adenovirus, prin PCR sau depistare de antigeni;
5. IRM creier în T1, T2, FLAIR, DWI, contrast cu gadolinium;
6. EEG (la necesitate);
7. Radiologia cutiei toracice (la necesitate).

Inițierea tratament empiric antiviral cu Aciclovirum doza de vârstă!!!

Inițierea consultațiilor specialiștilor:

1. Infecționist;
2. Neuropediatru;
3. Pediatru;
4. Radiolog;
5. Pulmonolog, cardiolog (după caz)

Corelarea stării generale, sindroamelor clinice, datelor paraclinice și factorilor de risc ai copilului:

1. Concluziile medicilor specialiști;
2. O atenție deosebită se acordă:
 - Copiilor mici și nou-născuți;
 - Copiilor imunocompromiși;
 - Imigranților sau celor ce călătoresc în diferite zone endemice;

Excludem Meningoencefalita Herpetică:

1. La un copil fără date neuroimagistice sugestive pentru meningoencefalita herpetică, sistăm tratamentul cu Aciclovirum în caz că:
 - Avem rezultat negativ a PCR HVS din LCR, prelevat între a 3-a și a 10-a zi de boală;
 - 2 teste negative PCR HVS, dacă primul este prelevat în primele 72 ore de boală.
2. La un pacient cu date neuroimagistice sugestive pentru meningoencefalită, indiferent de rezultatul PCR LCR:
 - Continuăm tratamentul cu Aciclovirum timp de 21 zile pentru copilul mai mic de 3 luni, și 14-21 zile pentru copilul mai mare.
 - Se ia în considerare PCR HSV IgG după a 10-a zi de boală.

**Stabilirea agentului patogen
și inițierea tratamentului
țintit!**

**Dacă nu este stabilită etiologia se
merge pe tratament antiviral și
simptomatic, incluzând terapia
imună cu administrarea
corticosteroizilor!!!**

Se aplică investigațiile de a 3-a treaptă dacă:

1. Starea pacientului rămâne neschimbată iar rezultatele paraclinice incerte;
2. Nu este identificat agentul patogen.
 - Repetarea LCR desfășurat și testarea imunoglobulinelor în LCR pentru toți agenții virali;
 - Repetarea RMN-ului pentru determinarea prezenței și severitatea complicațiilor/sechelelor;
 - Toți acești pacienți trebuie testați anti-NMDAR, anti-VGKC;
 - Biopsia parenchimului cerebral: esențială în stabilirea diagnosticul și identificarea agentului patogen.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

Caseta 1. Etapele de diagnostic în ME

- Anamneză;
- Examenul clinic complet, inclusiv examen neurologic;
- Investigațiile de laborator și paraclinice;
- Puncția lombară (când nu există contraindicații);
- EEG, NSG transfontanelară;
- CT/RMN;
- Oftalmoscopia.

Caseta 2. Pași obligatorii în conduita pacientului cu meningoencefalită [17,18]

1. Monitorizarea funcțiilor vitale:
 - 1) Controlul tensiunii arteriale și gestionarea lichidelor;
 - 2) Evitarea hiperglicemiei și hipertensiunii (ambele pot agrava starea copilului);
 - 3) Menținerea unei temperaturi corporale în limitele normei;
 - 4) Menținerea saturației cu oxigen >95%;
 - 5) Menținerea valorilor glicemiei în limitele normei;
 - 6) Alimentație parenterală la necesitate;
 - 7) Utilizarea antiepilepticelor intravenos în cazul apariției crizelor convulsive sau dacă se consideră că există riscul de a le avea;
 - 8) Mobilizarea timpurie pentru a micșora riscul aspirației pulmonare, tromboembolismului venos, escarelor și contracturilor musculare, afectarea nervilor cranieni etc.
2. Consultul neuropediatrului, pediatrului, infecționistului, neuroradiologului, cardiologului, hematologului, reanimatologului, etc. (după caz);
3. Puncția lombară (*grad A, recomandare puternică*);
4. CT și / sau RMN cerebrală (*grad A, recomandare puternică*);
5. EEG și NSG (după caz);
6. Echocardiografia și ECG (după caz).

* Recomandare puternică: La copiii cu suspiciune de ME virală puncția lombară trebuie efectuată ca modalitate de diagnostic de elecție.

** Recomandare puternică CT/RMN se efectuează pt determinarea gradului de afectare a encefalului și posibilele complicații.

Aprecierea gradului de afectare a copilului:

- ✓ starea de conștiință;
- ✓ manifestări convulsive (crize generalizate (tonice, tonico-clonice, clonice, atonice), crize focale sau unilaterale);
- ✓ manifestări neurologice;
- ✓ manifestări cardio-vasculare (TA, FCC);
- ✓ manifestări neuro-vegetative (respiratorii, aritmii, cianoză; vaso-motorii (accese de paloare));
- ✓ complicații (aspirația de lichid în căile aeriene, reacții adverse din partea medicamentelor utilizate, status epilepticus, edem cerebral acut, decorticație, decerebrare, epilepsie, paralizie cerebrală, deces)

Elaborarea planului de tratament.

C.2.1. CONDUITA COPILULUI CU MENINGOENCEFALITĂ

C.2.1.1. Date cu privire la conduita generală în ME

Caseta 3. Recomandări privind culegerea anamnesticalui [24, 27]:

Anamnesticalul este obligatoriu în evaluarea pacientului suspect de meningoencefalită virală. Este foarte important să se obțină informații relevante de la persoane însoțitoare (părinți, rude etc.).

Se va ține cont de:

- Istoricul familial de infecții suportate recent și eventualul contact anterior al copilului cu o persoană afectată de o boală infecțioasă
- Istoricul familial al unei boli metabolice sau endocrine, incluzând diabetul zaharat și insuficiența paratiroidiană
- Statutul medical individual al copilului, reieșind din faptul că unii agenți virali sau non-virali duc la encefalită, exclusiv sau mai frecvent, la copiii cu imunosupresie
- Evoluția sarcinii, toxemia gravidică și alte patologii ale mamei asociate în sarcină, travaliul și nașterea copilului cu determinarea eventualei stări de hipoxie-ischemie pre și perinatală sau a unui traumatism obstetrical. O atenție deosebită se acordă patologiei cerebrale perinatale în cazul căreia la 92% din copii cu boli infecțioase se asociază dereglări neurologice
- Perioada de debut a primelor simptome și evoluția lor în timp, precum de ținut cont și de tratamentul inițiat (în cazul că există) și eficacitatea acestuia
- Localizarea geografică și istoricul călătoriilor recente pot fi relevante pentru identificarea unor posibili agenți patogeni care sunt endemici sau răspândiți în anumite zone geografice (în exemplele de epidemii se include sindromul respirator acut, SARS, virusul Nipah sau infecțiile cu gripa A aviară H5N1)
- De asemenea specificitatea sezoniera poate fi susceptibila pentru agenți patogeni cum ar fi enterovirusurile, virusul gripal, adenovirusul, etc.
- Antecedente cum ar fi înțepături de insecte sau mușcături de animale care sunt relevante pentru infecția cu arbovirus (boală West Nile, Encefalita de Sant Louis, Encefalita Japoneza, Kyasanur, Murray Valleyal etc) sau virusul Rabic
- Evaluarea cursului bolii, până la apariția semnelor neurologice poate da indicii privind etiologia bolii (de exemplu, varicela cu apariția semnelor de encefalita din primele zile de boală, sau cerebelita VZV cu debut la a 7-21 zi a bolii; oreionul cu afectarea tipică a glandelor salivare, infecția cu enterovirus cu evoluție tipic bifazică; etc.)

- Existența unei anomalii în afara sistemului nervos (de ex. tendința la sângerare în cazul febrei hemoragice) poate indica deasemenea un anumit agent patogen - Constatarea prezenței/absenței a factorilor de risc
Caseta 4. Factorii de risc [15,20]: - Vârsta neonatală <4 săptămâni : HSV-2, CMV, Toxoplasma, T. Pallidum, L. monocitogenes sau Enterovirusurile - Copil mic sau mare, cel mai frecvent până la 9 ani: HSV, VZV, HHV6/7, EBV, ADEM, enterovirus, M.pneumoniae, Bartonella sp - Copil imunocompromis: HHV6, CMV, EBV, VZV, LCMV, toxoplasma, BKV, JCV, Bartonella sp., Rujeola - Antecedente familiale (evoluția sarcinii/nașterii sau existența unei eventuale patologii/traumă perinatale) - Contact cu pacienți infecțioși sau agenți infecțioși (animale, insecte etc) - Migrarea în țări cu statut înalt pandemic/epidemic sau țări tropicale cu specificile (JEV, MVEV, KUNV, Dengae) etc.
Caseta 5. Factori etiologici [20,21,26]: Cauzele cele mai frecvente sunt: Enterovirus, inclusiv parechovirusuri, HSV, EBV, adenovirus, rujeolă. Cauzele mai puțin frecvente includ: -Virale - VZV, adenovirus, CMV, HHV6, parvovirus, oreion, rubeolă, gripă, paragripal. Arbovirusuri (inclusiv virusul West Nile, encefalita B japoneză și febra căpușelor din Colorado), HIV și foarte rar rabie, virusul Ebola. Bacterian – Borrelia (boala Lyme), pneumonie cu micoplasmă, Listeria, Bartonella (zgârietură de pisică boala), mycobacterium tuberculosis, streptococcus pneumoniae, streptococ Gp A, sifilis. Paraziți – malaria, toxoplasmă. Rickettsia – febră Q, tifos, febră peteală a Munților Stâncoși Cauzele neinfecțioase includ encefalomielita acută diseminată (ADEM), encefalită mediată imun (anti-NMDA, K⁺ dependent de voltaj canal, anti-GAD etc), Encefalopatia Hashimoto și encefalomielita neoplazică.

C.2.1.2. MANIFESTĂRI CLINICE

Caseta 6. Semne și simptome întâlnite frecvent la copii [32,33] La sugari și copii mici, semnele și simptomele pot include: ✓ febră ✓ bombarea fontanelor ✓ greață și vomă ✓ rigiditate occipitală ✓ iritabilitate ✓ alimentație dificilă Uneori, semnele și simptomele sunt mai severe și pot include: ✓ confuzie, agitație sau halucinații ✓ convulsii ✓ pierderea sensibilității sau hemipareza corpului ✓ tulburări de vorbire, orientare, memorie etc ✓ nivel alterat de conștiență (inclusiv coma) Aceste simptome se pot clasifica în patru clase majore: - disfuncții cognitive (tulburări acute de memorie, vorbire, orientare etc.) - modificări de comportament (dezorientare, halucinații, psihoză, modificări de personalitate, agitație) - afectări neurologice focale (cum ar fi anosmie, disfazie, hemipareză); - sindrom convulsiv <i>NOTĂ. Dacă se suspectează un diagnostic de ME abordarea trebuie să cuprindă o anamneză</i>

detaliată și o examinare minuțioasă generală și neurologică.

Date clinice sugestive	Posibil agent patogen
Accese convulsive	<i>HSV, encefalite imun-mediate</i>
Afectare nervi cranieni	<i>HSV, EBV, Listeria, TB, boala Lyme</i>
Ataxie cerebelară	<i>VZV, EBV, Oreion</i>
Semne de demență	<i>Rujeolă, HIV, Sifilis</i>
Paralizie flască	<i>Poliovirus, Enterovirus</i>
Retinită	<i>CMV, boala zgârieturii de pisică</i>
Erupție cutanată	<i>VZV, HHV-6, Rubeolă, boala Lyme, Enterovirus, Mycoplasma</i>
Semne respiratorii	<i>Influenza, Adenovirus, Mycoplasma, TBC, ADEM</i>
Parotită	<i>Oreon</i>
Limfadenopatie	<i>EBV, CMV, Rujeolă, Rubeolă, boala zgârieturii de pisică</i>
Hepatită	<i>Febră Q</i>

Caseta 6.1

Etiologie	Frecvența relativă meningita versus encefalita	Semne clinice potențiale
Enterovirusuri		
Virusurile Coxsackie A și B Echoviruses Alte enterovirusuri (ex, A71)	Meningită > Encefalită	Erupție cutanată, herpangină, boala gură-mână-picior, conjunctivită, faringită, pleurodine, miopericardită.
Polioviruses	Meningită > Encefalită	paralizie flască
Parechovirusuri		
Parechovirus type 3	Meningită > Encefalită	Erupție cutanată pe palme și plante, boală asemănătoare sepsisului sepsis-like la sugari
Arthropod-borne virusuri (arboviruses) – Virusuri transmiși oamenilor prin înțepături/mușcături de țânțari/căpușe		
Virusul West Nile	Encefalită > Meningită	Erupție cutanată; expunerea la mușcături de căpușe
Encefalita cu virusul St. Louis	Encefalită = Meningită	Expunere la înțepături de țânțari
Encefalita cu virusul La Crosse (California)	Encefalită > Meningită	Expunere la înțepături de țânțari
Virusul encefalitei echine estice	Encefalită > Meningită	Expunere la înțepături de țânțari

Virusul encefalitei echine vestice	Encefalită = Meningită	Expunere la înțepături de țânțari
Powassan virus	Encefalită > Meningită	Expunerea la mușcături de căpușe
Herpesvirusuri		
Herpes simplex type 1	Encefalită > Meningită	Leziuni orale
Herpes simplex type 2	Meningită > Encefalită	Leziuni genitale, radiculopatie sacrală (retenție urinară, constipație, parestezie, slăbiciune)
Cytomegalovirus	Encefalită > Meningită	Nou-născut prematur; copii imunocompromiși
Virusul Varicella zoster	Meningită > Encefalită	Erupție veziculară; zona zoster (erupția poate fi absentă în unele cazuri de reactivare virală)
Virusul Epstein-Barr	Encefalită > Meningită	Antecedent – simptome clinice de mononucleoză infecțioasă - stare de rău, cefalee, febră, faringită, tumefierea ganglionilor limfatici cervicali
Alte virusuri		
Virusul HIV	Encefalită = Meningită	Utilizarea de droguri intravenoase, comportament sexual cu risc crescut.
Virusul gripal	Encefalită > Meningită	Simptome ale gripei – febră, tuse, vărsături, durere de cap, diaree
Virusul Choriomeningitei lymphocytare	Meningită > Encefalită	Contact cu rozătoare de companie, cu urina sau excrementele lor
Virusul rujeolic	Encefalită > Meningită	Tuse, rinoree, conjunctivită; apare la persoanele nevaccinate sau vaccinate incomplet
Virusul urlian	Meningită > Encefalită	Parotidită dureroasă; apare la persoanele nevaccinate sau vaccinate incomplet.
Virusul Rabiei	Encefalită > Meningită	Expunere la mușcături/saliva de animale; prodrom cu simptome nespecifice (febră, durere de cap, stare de rău, mialgie, tuse, durere în gât, greață, vome)
SARS-CoV-2	Encefalită = Meningită	Antecedent – semne clinic de COVID-19 – febră, tuse, simptome respiratorii
Virusul Zika	Encefalită > Meningită	Expunerea la mușcături de căpușe; călătorie într-o regiune endemică

Caseta 6.2

În evaluarea encefalitei la copii, este esențial să se ia în considerare atât indicii epidemiologici, cât și istoricul (anamneza) bolii, care pot oferi informații valoroase despre posibilele cauze ale acestei afecțiuni. Acești indici includ:	
Vârsta (0-28 zile)	Infecțioase – CMV, HSV (tip 1 sau 2), enterovirusuri, parechovirusuri, virusul rubeolei.
Anotimp	
Vara	Enterovirusuri
Sfârșitul verii/toamna	Arbovirusuri
Iarna	Encefalita postinfecțioasă în țările cu rate scăzute de imunizare ROR
Infecție la cai, păsări	Arbovirusuri, virusul Hendra
Transfuzii de sânge sau grefe de organ	CMV, EBV, HIV, rabie, encefalita transmisă prin căpușe, virusul West Nile
Imunodeficiență	CMV, HHV-6, HSV, VZV, virusul West Nile, enterovirusuri (în special în agamaglobulinemia legată de X și imunodeficiența variabilă comună)
Anamneza bolii	
Erupții cutanate	
Veșiculare	HSV, VZV, enterovirus (Boala mână, picior, gură), virusul herpes B
Boala mână, picior, gură	Enterovirus
Erupție maculopapuloasă cu răspândire cephalocaudală	Rujeolă
Maculopapuloasă	Virusul West Nile (WNV)
Maculopapule/petechii care încep la glezne și pe articulații	Febra maculată Rocky Mountain
Expunere la înțepături/mușcături	
Țânțari	Arbovirusuri
Căpușe	<i>Borrelia burgdorferi</i> , virusul Powassan, <i>Rickettsia rickettsii</i> , encefalita transmisă prin căpușe
Mușcătură/expunere la animale (câine, lilieci, pisici, păsări, animale domestice, altele)	Rabie, arbovirusuri, boala zgârieturii de pisică, febra Q
Transfuzii de sânge sau receptor de transplant	CMV, EBV, HIV, rabie, encefalita transmisă prin căpușe, virusul West Nile
Boală infecțioasă recentă	ADEM (encefalomielită diseminată acută)
Activitate recreațională	
Înot	Enterovirusuri, amebe libere
Speologie	Rabie
Activitate sexuală	HIV, <i>Treponema pallidum</i>
Călătorii	
Lipsa imunizării pentru agentul specific	Encefalita japoneză, ROR, VZV, poliomielită, encefalita transmisă prin căpușe
Imunizare	
Imunizare recentă	ADEM (encefalomielită diseminată acută)

Caseta 6.3

Cauzele encefalitelor virale acute, adaptată din Solomon și Whitley 2004; Solomon, Hart et al. 2007

Grupe	Virusuri	Comentarii
Cauze sporadice (nu sunt limitate geografic) listate pe grupe:		
Virusuri herpetice <i>Familia Herpesviridae</i>	Virusul herpes simplex tip 1	Cea mai frecvent diagnosticată encefalită sporadică
	Virusul herpes simplex tip 2	Cauzează meningită la adulți (mai ales recurent) Meningoencefalita apare în special la cei imunocompromiși. De asemenea, cauzează radiculită.
	Virusul varicelo-zosterian	Cerebelită post-infecțioasă sau encefalită infecțioasă acută sau vasculopatie.
	Virusul Epstein-Barr	Encefalită la cei imunocompromiși
	Cytomegalovirus	Encefalită la cei imunocompromiși; poate provoca și retinită sau radiculită; frecvent apare LCR neutrofilic cu glucoză scăzută.
	Virusul herpes uman 6 și 7	Convulsii febrile la copii (precedate de erupții rozeoloase); encefalită la cei imunocompromiși.
Enterovirusuri <i>Familia Picornaviridae</i>	Enterovirus 70:	Conjunctivită hemoragică epidemică, cu implicare SNC.
	Enterovirus 71:	Boala gură-mână-picior epidemică, cu meningită aseptică, encefalită de trunchi cerebral, mielită.
	Virusul poliomieltic	Mielită
	Coxsackievirusuri, echovirusuri, parechovirusuri:	Majoritatea cauzează meningită aseptică.
Paramyxovirusuri <i>Familia Paramyxoviridae</i>	Virusul rujeolic	Cauzează encefalită acută post-infecțioasă, encefalită subacută și panencefalită sclerozantă subacută.
	Virusul oreionului:	Parotită, orhită sau pancreatită pot apărea înainte, în timpul sau după meningoencefalită.
Alte cauze mai rare	Virusuri gripale, adenovirus, Erythrovirus B19, virusul coromeningitei limfocitare, virusul rubeolei.	
Virusuri transmiși prin intermediul artropodelor (țânțarii, căpușele, puricii și musculițele de nisip) și zoonoze. Majoritatea sunt zoonotice (animalele fiind gazdele naturale principale, cu excepția virusurilor Dengue și Chikungunya).		
Flavivirusuri <i>Familia Flaviviridae</i>	Virusul West Nile	În America de Nord, Europa de Sud, Africa, Orientul Mijlociu, Asia de Vest și Centrală; asociat cu paralizie flască și tulburări de mișcare parkinsonice.
	Virusul encefalitei japoneze	În Asia; asociat cu paralizie flască și tulburări de mișcare parkinsonice.
	Virusul encefalitei transmis de căpușe	În Europa de Est, fosta URSS; mușcătură de căpușă; paralizie flască a membrilor

		superioare
	Virusurile Dengue (tipurile 1-4)	Cauzează febră, artralgie, erupții cutanate și boală hemoragică, ocazional afectare a SNC.
Alfavirusuri <i>Familia Togaviridae</i>	Virusurile encefalitei ecvine (occidentale, orientale, venezueleană):	Găsite în Americi; encefalită la cai și oameni.
	Virusul chikungunya:	Asia-Pacific, Africa.
Bunyavirusuri	Virusul Lacrosse	Encefalită în America
Coltivirusur	Virusul febrei căpușei Colorado	America de Nord
Rabdovirusuri	Rabia, alte lyssavirusuri	Virusuri zoonotice transmise de câini, pisici, lilieci, în funcție de locație
	Virusul Chandipura	Transmis de musculițe de nisip, cauzând epidemii în India
Hnipvirusuri	Virusul Nipah	Transmis prin fecale de lilieci de fructe în Malaezia, Bangladesh

C.2.2. EXAMENUL FIZIC

Caseta 7. Encefalopatia toxică este de cele mai multe ori o complicație a unei afecțiuni infecțioase sistemice generalizată. Ar trebui luați în considerare mai mulți factori atunci când este suspectată ME la pacienții pediatrici.

Astfel, se va ține cont de **statutul neurologic** la copilului [13,18,33]:

- Starea de conștiență, postura, tonusul muscular, mobilitatea activă și pasivă
- Poziția globilor oculari, prezența / absența unor mișcări anormale
- Prezența unor mișcări anormale, reflexe arhaice și cele osteo-tendinoase
- Pozitivarea semnelor meningiene: redoarea cefei, semnul Kerning, semnul Brudzinski
- Semnele iritării meningeale și somnolența sugerează meningita, în timp ce modificările de comportament, tulburările cognitive, semnele neurologice de focar și convulsiile reflectă perturbarea funcțiilor cerebrale
- Poziția antalgică a copilului „în cocoș de pușcă”
- Reflexele de trunchi cerebral: reflexul fotomotor, reflexul cornean, reflexul oculocefalic „ochi de păpușă”, reflexul oculovestibular, reflexul velo-palatin, reflexul faringian.

Cât și de **examenul clinic** în ansamblu:

Evoluția semnelor clinice și severitatea bolii depind de gazdă și de alți factori cum ar fi starea sistemului imunitar și vârsta și nu pot ghida pentru identificarea agentului patogen.

- Termometria
- Aspectul tegumentelor (paliditate, cianoză, hiperemie, echimoze, peteșii, leziuni tegumentare, icter, sindrom neurocutanat), prezența erupțiilor (meningococemie)
- Tipul respirației (tahi/bradipnee, respirație sporadică, crize de apnee)
- Frecvența cardiacă, pulsul periferic, tensiunea arterială
- Evidențierea prezenței/absenței semnelor și simptomelor clinice sistemice: respiratorii, gastrointestinale, renale etc.
- Evidențierea complicațiilor

C.2.2.1 INVESTIGAȚII PARACLINICE

Caseta 8. **Investigații de laborator efectuate la UPU / secțiile specializate.**

Se va **preleva sânge** de urgență pentru următoarele analize [35]: (*grad A, recomandare puternică*)

- Analiza generală a sângelui (*limfocitoza în sângele periferic*)

- Biochimia desfășurată (glicemia, ureea, amoniacul, bilirubina, ALT, AST)
- Coagulograma (timpul de coagulare, numărul de trombocite, fibrinogenul, timpul de protrombină)
- Ionograma (Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Cl^-)
- Echilibrul acido-bazic
- *Determinarea* aminoacizilor și a unor substanțe toxice în sânge
- Culturi din sânge pentru aprecierea microorganismelor prezente și determinarea sensibilității acestora la preparate medicamentoase (la necesitate)
- Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) constituie de asemenea un test nespecific, care se găsește în valorile normale în cazul infecțiilor virale nediseminate, deși *VSH accelerat* poate indica tuberculoză sau malignitate, sau faptul că infecția virală este larg diseminată

Se va **preleva urină** pentru următoarele analize: (*grad C, recomandare slabă*)

- Analiza generală a urinei
- *Determinarea* aminoacizilor și a unor substanțe toxice în urină
- Culturi din urină pentru aprecierea microorganismelor prezente și determinarea sensibilității acestora la preparate medicamentoase (la necesitate)

Se va efectua **puncția lombară cu prelevarea LCR** pentru următoarele analize [24,27]: (*grad A, recomandare puternică*)

- Examen virusologic (la posibilitate)
- PCR prin teste multiplex
- Sau teste PCR individuale – testarea pentru virusul herpes simplex (HSV), enterovirusuri și parechovirus trebuie efectuată la toți pacienții
- Testarea pentru agenți etiologici suplimentari poate fi justificată în funcție de anamneză și date epidemiologice (de exemplu, virusul citomegalic (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV), virusul herpes uman 6 (HHV-6), virusul gripal, virusul varicelo-zosterian (VZV), virusul West Nile (WNV))

De exemplu testarea se face prin determinarea următoarelor componente:

- HSV- testarea PCR al LCR poate fi negativă <3 zile, de regulă necesită repetarea puncției lombare și retestare PCR între zilele 3-10 ale bolii
- Enterovirus- de regulă necesită prelevarea LCR, secreții nasofaringiene și mase fecale pentru aprecierea AND-ului viral specific
- VZV: PCR LCR, la fel și determinarea IgG și IgM
- EBV/CMV/HHV6: PCR LCR la fel și determinarea IgG și IgM
- Flavivirus: PCR LCR la fel și determinarea IgG și IgM
- WNV/KUNV: PCR LCR la fel și determinarea IgG și IgM
- Dengue: PCR LCR la fel și determinarea IgG și IgM și detectarea Ag NS₁
- Rujeola: PCR LCR la fel și determinarea IgG și IgM, atât în LCR cât și secrețiilor nasofaringiene
- Rabies or ABLV: PCR LCR la fel și determinarea IgG și IgM. CSF PCR. Prezența DFA în saliva, mucoase și creier
- Hendra or Nipah: PCR LCR la fel și determinarea IgG și IgM
- Examen bacteriologic al LCR (cultură din LCR), pentru aprecierea microorganismelor prezente și determinarea sensibilității acestora la preparate medicamentoase (la necesitate)
- Cultură pentru Mycobacterium tuberculosis, dacă este indicată clinic
- Prelevare de LCR (pentru a fi păstrată pentru teste ulterioare)

Probe din căile respiratorii:

1. Panel multiplex PCR infecții respiratorii (influenza, adenovirus, metapneumovirus uman și virus sincițial respirator)
2. Examen virusologic classic (cultură virală) a secrețiilor respiratorii și nazofaringe

3. Tampon faringean pentru PCR-uri HSV, enterovirus și Mycoplasma pneumoniae

Probe din leziuni ale pielii:

- Biopsie pentru examen fluorescent direct și PCR pentru *Rickettsia rickettsii*
- Examen virusologic classic (cultură virală) și/sau examen fluorescent direct a leziunilor cutanate pentru HSV, VZV, și enterovirusuri

Probe din materii fecale:

- PCR pentru Enterovirusuri
- Examen virusologic clasic (cultură virală) a materiilor fecale la enterovirusuri

(Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. *The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2008; 47:303; Bronstein DE, Glaser CA. *Encephalitis and meningoencephalitis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Steinbach WJ, Kaplan SL, Hotez PJ (Eds), Elsevier, 2019. p.361*)

C.2.2.2. EXAMINAREA LCR

Caseta 9. Tehnica efectuării puncției lombare, indicațiile și contraindicațiile efectuării [9,13]

Examinarea LCR prin puncție lombară este o parte importantă în cadrul evaluării pacienților care prezintă simptome și semne de afectare a structurilor intracerebrale de etiologie inflamatorie, cu excepția cazurilor când există contraindicații.

Indicațiile efectuării puncției lombare: (grad A, recomandare puternică)

- Confirmă prezența agenților infecțioși și etiologia acestora (meningită virală / meningită bacteriană)
- Confirmă convulsiile determinate de afecțiuni neurologice (meningită virală / meningită bacteriană)
- Permite evaluarea în dinamică a procesului patologic, rezoluția sau progresarea
- Confirma unele complicații: status epilepticus, edem cerebral acut
- Posedă acțiune hipotensivă în caz de hipertensiune intracraniană
- Un rezultat negativ nu exclude întotdeauna o meningoencefalită la debut, de aceea este recomandată repetarea examinării, la necesitate

Contraindicații efectuării puncției lombare (grad A, recomandare puternică)

- ✓ **Absolute** (puncția lombară nu este recomandată)
 - Semne de creștere a presiunii intracraniene (cefalee intensă, dilatarea pupilelor, anisocoria, atonia, dereglări de respirație și cardiovasculare, edem papilar, postura de decorticare și de decerebrare)
 - Eruptii hemoragice pe piele
 - Infecție locală tegumentară la nivelul locului de punctare
 - Dovezi de hidrocefalie obstructivă, edem cerebral sau herniere la scanarea CT / IRM cerebrală
 - Anomalii vertebrale
- ✓ **Relative** (înainte de puncția lombară sunt indicate măsuri și/sau investigații terapeutice potrivite)
 - Sepsis sau hipotensiune (tensiunea sistolică <100 mmHg, tensiunea diastolică <60 mmHg) – pacienții trebuie mai întâi stabilizați
 - Tulburări de coagulare (coagulopatie intravasculară diseminată, nr. trombocitelor <50.000 mm³, uzul therapeutic al Warfarinum – sunt necesare mai întâi corecții
 - Prezența deficitului neurologic focal, îndeosebi când este suspectată leziune în fosa posterioară
 - Scor Glasgow apreciat la nivel de 8 puncte sau mai mic
 - Crize epileptice

- Instabilitate cardiorespiratorie

NOTĂ! În toate aceste cazuri, efectuarea CT sau IRM cerebral trebuie efectuată inițial.

Tehnica efectuării

- Copilul este fixat. Capul nu este nevoie să fie flexat prea mult, unii copii pot avea dificultăți la flexia capului. Este importantă imobilizarea completă a coloanei vertebrale
- Se vor palpa procesele transverse ale vertebrelor lombare. Linia imaginată care trece la nivelul creștelor iliace întâlnește coloana vertebrală la nivelul L4. Se va localiza un spațiu deasupra (L3-L4) sau un spațiu dedesubt (L4-L5)
- Se va pregăti suprafața de puncție de trei ori cu Spiritus aethylicus și se va marca locul de puncție
- Se va folosi un ac spinal scurt cu ambou transparent, de dimensiuni conform vârstei. Acul/stiletul se va ține cu ambele mâini, policele pe ambou, iar primele degete ghidând acul în spațiul intervertebral. Se introduce ușor. Este posibil să nu se simtă pocnitura care este obișnuită pentru copii mai mari. Se scoate stiletul și se urmărește LCR. Se repune stiletul și se avansează dacă LCR nu apare. Uneori este nevoie să se rotească acul ușor pentru a crește sau iniția fluxul. Dacă puncția nu s-a efectuat cu succes, se va încerca din nou puncționarea în spațiul următor, deasupra sau dedesubt, dar niciodată deasupra L2-L3
- Când puncția se face în scop diagnostic, LCR trebuie colectat în eprubete sterile în următoarea ordine: Tubul 1 - culturi și frotiu Gram, Tubul 2 - glucoza și proteinele, Tubul 3 - numărătoare de celule
- Stiletul ar trebui repus la loc, iar acul îndepărtat, acoperind locul puncției cu o compresă sterilă de 2/2 cm, până când locul puncției se va bandaja

C.2.2.3. CARACTERISTICA LCR ÎN MENINGOENCEFALITE VIRALE

Caseta 10. Caracteristica generală LCR [24,35]:

- Presiunea LCR crescută
- LCR nu este clar
- Pleiocitoză crescută
- Albuminorahia (nu este caracteristică) > 2 g/l, se ia în considerație pentru un diagnostic diferențial
- Glicorahia (nu este caracteristică) < 0,5 mmol/l, se ia în considerație pentru un diagnostic diferențial
- PCR pozitiv în LCR pentru HSV-1, HSV-2, VZV, virusurile herpetice umane (HHV) 6 și 7, CMV, EBV, enterovirusuri, virusurile respiratorii, HIV;
- Prezența nivelelor crescute de anticorpi (pentru HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HHV-6, HHV-7, CMV, EBV, RSV, HIV, adenovirus, gripă A și B, rotavirus, virusul coxsackie B5, enterovirusuri, virusul parainfluenza 1, etc);

Caseta 11. Algoritm de diferențiere a LCR în diferite meningite [14,18]

	Normal	Bacterial	Viral	TBC	Fungi
Presiune (mmH₂O)	10-20 mm	Crescută	Normal, ușor crescută	Crescută	Crescută
Aspect	Clar	Turbure	Clar	Ușor opalescent Văl de fibrină	Ușor opalescent
Celule	<5	Nivel ridicat 100-50000	Nivel ridicat 5-1000	Nivel ridicat 0-500	Normal sau Nivel ridicat 0-1000
Diferențierea celule	Limfocite	Nutrofile	Limfocite	Limfocite	Limfocite
Glucoza	50-60%	Scăzută <40%	Norma	Scăzut <30%	Norma sau ușor scăzut
Proteine (g/l)	<0.5	>1.0	0.5–1.0	1.0–5.0	0.2–5.0
Detectarea agentului cauzal	Steril	Bacteria Gram	Agentul viral (PCR)	Pozitiv BK	

Caseta 12. Caracteristici generale ale LCR în diferite familii de viruși

	Celularitate	Proteine	Glucoza
HSV	MN	Nivel normal/crescut	Normal/Scăzut
VZV	MN	Nivel normal/crescut	Normal/Scăzut
CMV	MN	Nivel normal/crescut	Normal
MUMPS	MN	Nivel crescut	Ușor scăzut
Enterovirus	Normal-MN	Nivel normal/crescut	Normal
WNV	PNL-MN	Nivel crescut	Normal
Influenza	Normal	Normal	Normal
JC virus	Normal	Nivel crescut	Normal

C.2.2.4. INVESTIGAȚII INSTRUMENTALE RECOMANDATE ÎN ME [9,17,24,32]

Caseta 13. Investigații imagistice: (grad A, recomandare puternică)

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) – metoda de elecție pentru evaluarea structurilor intracerebrale în cazul suspectării meningoencefalitei virale

Avantaje:

- Se folosește o radiație neionizantă
- Se obțin imagini multiplan
- Prezintă un contrast îmbunătățit al țesuturilor moi și o rezoluție anatomică ridicată

Totuși, în practică, mulți pacienți suspecti cu encefalită sunt investigați prin CT înainte de un consult neurologic al specialistului

Examen CT cerebral – este recomandată pentru examinare sau atunci când IRM nu este disponibilă

Radiografie pulmonara / CT pulmonar – pentru evaluarea stării parenchimului pulmonar și excluderea / confirmarea zonelor de localizare a infecției (focar primar)

Caseta 14. Caracteristici radiologice în ME virală [6,7,28]

1. Semne de afectare a *trunchiului cerebral*: MVEV, JEV, WNV, anti-NMO, anti-Hu, anti-Ma, B. pseudomallei, L. monocytogenes
2. Semne de afectare a *sistemului limbic*: HSV, HHV6, anti-NMDAR, anti-GAD, anti-Hu, anti-Ma
3. Semne de afectare a *cerebelului*: EBV, VZV, enterovirus, M. pneumoniae
4. Semne de afectare a *substanței cenușii*: EBV, JEV, flavivirus, influenza, M. pneumoniae
5. Semne de afectare ale *lobului frontal*: N. fowleri, B. mandrillae
6. Semne de *Vasculită*: VZV

Caracteristici imagistice în meningoencefalita virală determinată de diferiți agenți virali:

- **Encefalita cu Herpes simplex**: CT în primul stadiu este adesea normal sau cu modificări nesemnificative. Ca trăsături mai târzii menționăm hipodensitatea, efectul moderat de masă în lobii temporali și în cortexul insular, hemoragia și priza de contrast. Reexaminările pe parcursul a 1-2 săptămâni după debut evidențiază creșterea progresivă a anomaliilor ce implică lobul temporal contralateral, insula și girusul cingular. IRM este mult mai sensibilă în detectarea semnelor precoc. Implicarea girusului cingulat și a lobului temporal contralateral este foarte caracteristică pentru encefalita herpetică. Anomalii tipice pentru stadiul inițial sunt edemul girusului cingulat pe imaginile T1W1 și hipersemnal în lobul temporal sau în girusul cingulat, observabil pe T2WI, FLAIR și DWI, mai târziu apărând hemoragia
- **HIV-1**: CT evidențiază o atrofie normal/moderată cu hipodensitate a substanței albe. De obicei pe IRM se observă atrofie și modificări nespecifice ale substanței albe. Neuroimagistica constituie un important mijloc de diagnostic pentru infecțiile oportuniste: toxoplasmoză (leziuni cu priză de contrast inelară la nivelul ganglionilor bazali), criptococoza ("pseudochisturi" gelatinoase), meningoencefalita, vasculita, infarctul, encefalita cu citomegalovirus (hiperintensități difuze în substanța albă), ventriculita (priză de contrast endependimale), leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP, hiperintensități ale substanței albe care de obicei nu prezintă priză de contrast) și limfom (leziuni solitare sau multifocale solide sau leziuni cu priză de contrast inelară, existente în substanța cenușie și albă profundă și mai puțin frecvent, în zonele subcorticale)
- **Virusul varicelo-zosterian**: Complicațiile SNC ale infecției cu VZV (datorate de obicei reactivării VZV latent din ganglionii spinali și din ganglionul trigeminal) cuprind mielita, encefalita, arterita vaselor mici-mari, ventriculita și meningita. Arterita vaselor mari, manifestată prin infarcte ischemice/hemoragice, poate fi constatată prin IRM/MRA
- **Alte infecții virale**: Pe IRM secvența T2 relevă hiperintensități în diencefal și în cordonul anterior al măduvei spinării, în infecțiile cu virusuri polio sau coxsackie, în ganglionii bazali și talamus în cazul infecției cu EBV și în talamus bilateral, trunchiul cerebral și cerebel în encefalita japoneză
- **Encefalomielita acută diseminată**: Scanarea CT inițială relevă leziuni cu densitate joasă, asimetrice, cu moderat efect de masă și leziuni cu priză de contrast multifocale sau inelare. Totuși CT este normal în 40% din cazuri. IRM este mult mai sensibilă ca mijloc de diagnostic. Scanările T2WI și FLAIR relevă leziuni hiperintense multifocale de obicei bilaterale, dar asimetrice și extinse, implicând substanța albă și cenușie, cu dispoziție periferică. T1W1 cu substanță de contrast poate prezenta leziuni cu priză de contrast inelare. Nervii cranieni pot prezenta priză de contrast. DWI este variabilă. Pe imaginile MRS, NAA (N-acetilaspargat) înregistrează o scădere pasageră, iar colina este normală. [19, 21, 40]. IRM este de asemenea mijlocul cel mai sensibil pentru Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LEMP)
- **Encefalita Rasmussen**: Tipic, encefalita Rasmussen interesează numai o emisferă

cerebrală, care devine atrofică, etiologia și patogeniza fiind până în prezent necunoscute. Anomaliile CT și IRM în stadiul inițial includ un semnal crescut pe T2W1 în cortex și substanța albă, atrofie corticală la nivelul regiunii fronto-insulare, cu lărgirea moderată sau severă a ventriculului lateral și atrofie moderată a capului nucleului caudat

Caseta 15. Examenul prin EEG: (*grad C, recomandare slabă*)

- Electroencefalograma este o investigație nespecifică în meningoencefalita virală și este recomandată în cazuri țintite, cum ar fi în cazul *leucoencefalitelor când* crește activitatea lentă difuză sau în cazul *polioencefalitei când* se înregistrează creșterea activității lente ritmice. Totuși, în practică, acestea este puțin utilă pentru un diagnostic diferențial cert. De asemenea, aspectul EEG în cazul encefalitelor post-infecțioase diferă de cel al encefalitelor infecțioase doar ceea ce ține de evoluției anomaliilor
- Principala utilitate a EEG este *capacitatea de a demonstra implicarea cerebrală în stadiile timpurii ale bolii*
- EEG este un indicator al implicării cerebrale și de obicei indică o anomalie de fond înaintea evidențierii implicării parenchimului prin neuroimagică. Numai în cazuri rare EEG poate manifesta modificări specifice care pot da indicații pentru diagnostic de meningoencefalită virală. Adesea se observă anomalii focale
- S-a demonstrat că pe parcursul fazei acute, severitatea anomaliilor din EEG se corelează cu prognosticul: Ameliorarea rapidă a traseului EEG indică un prognostic pozitiv în timp ce lipsa ameliorării are o semnificație opusă
- Anomaliile EEG dispar de obicei mai lent decât simptomele clinice. EEG este aproape întotdeauna anormală în encefalita cu herpes simplex (HSE). Fondul lent este însoțit în acest caz de un focar temporal, care indică descărcări epileptiforme lateralizate periodice (PLEDs). Acestea apar în intervalul 2-14 zile de la debutul bolii, dar nu sunt specifice

Pentru a fi detectate aceste anomalii EEG sunt necesare adesea înregistrări în serie:

- La nou născuți, ritmul este mai rapid de 2 Hz și poate fi localizat și altfel decât temporal
- În encefalita de trunchi cerebral EEG reflectă mai ales conștiența redusă iar anomaliile pot fi medii în raport cu starea clinică a pacientului
- În cerebelită EEG este normal în majoritatea cazurilor
- Aspectul EEG în infecția HIV a creierului este foarte variabil
- La fel și modificările în ADEM sunt nespecifice. EEG în panencefalita sclerozantă subacută (PESS) are un aspect generalizat periodic, cu interval de repetare între 4 și 15 s sincronizat cu mioclonia pacientului

C.2.2.5. TESTE VIRUSOLOGICE ÎN MENINGOENCEFALITĂ

Caseta 16. Teste Virusologice specifice în ME [14,17,27]: (*grad A, recomandare puternică*)

Standardul „de aur” este izolarea virusului din culturi celulare, dar acesta a fost în prezent înlocuit prin identificarea acizilor nucleici specifici din LCR sau din creier.

Detectia virusului în exsudatul faringian, materii fecale, urină sau în sânge sau reacțiile serologice sistemice cum ar fi seroconversia sau detectia unei IgM specifice constituie probe mai puțin specifice.

Identificarea acizilor nucleici. Tehnologia PCR (polymerase chain reaction) constituie mijlocul cel mai convenabil pentru identificarea acizilor nucleici. Analizele pentru HSV-1, HSV-2, VZV, virusurile herpetice umane (HHV) 6 și 7, CMV, EBV, enterovirusuri, virusurile respiratorii și totodată și HIV se pot realiza din LCR sau din țesut cerebral. Acizii nucleici ai virusurilor respiratorii pot fi detectați, de asemenea, pe probe din exsudatul faringian, iar acizii nucleici ai enterovirusurilor pe probe de materii fecale. Aceste analize nu pot totuși confirma etiologia

encefalitei. Detectia acizilor nucleici specifici din LCR depinde de momentul recoltării. Randamentul cel mai ridicat se obține în faza tranzitorie a apariției virusului în LCR, în prima săptămână după apariția simptomelor, fiind mult mai scăzut în cea de a doua săptămână, ulterior rezultatele pozitive fiind rare.

În encefalita cu herpes simplex (HSE) sensibilitatea testului este de 96% iar specificitatea de 99% atunci când LCR este recoltat între 48 de ore și 10 zile de la debutul simptomelor.

Teste serologice. Pentru HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HHV-6, HHV-7, CMV, EBV, RSV, HIV, adenovirus, gripă A și B, rotavirus, virusul coxsackie B5, enterovirusuri, și virusul parainfluenza 1 anticorpii din ser sunt determinați prin teste de imunodectie enzimatică (EIA). Aceste teste sunt suficient de sensibile pentru a detecta chiar și concentrații reduse de anticorpi în LCR. Nivelele de anticorpi din ser și LCR sunt comparate, folosindu-se aceeași diluție, de 1:200. Dacă raportul nivelelor de anticorpi este <20, aceasta indică producerea intratecală de anticorpi, cu condiția ca în LCR să nu fie prezenți alți anticorpi, cu alte cuvinte bariera hematoencefalică (BHE) nu este deteriorată [51]. Prezența a diferiți anticorpi în LCR sugerează degradarea BHE iar prezența unor IgM specifice în LCR indică existența unei afecțiuni a CNS.

Dectia antigenelor. Antigenele specifice HSV, VZV și RSV, gripei A și B, virusului parainfluenza 1 și 3 și adenovirusurilor pot fi analizate pe probe recoltate din exsudatul faringian prin testele clasice de imunofluorescență (IE) sau prin testul EIA putând sugera o etiologie posibilă de encefalită. În ciuda unor rezultate inițiale promițătoare, aceste teste nu sunt utile în diagnosticarea pe probe de LCR.

Sumar:

- Infecțiile SNC cauzate de enterovirusuri sunt diagnosticate prin detectarea virusului în LCR utilizând PCR. De asemenea, tampoanele faringiene și rectale pot fi testate prin PCR. La un copil cu semne clinice compatibile cu encefalita, detectarea enterovirusului într-un eșantion non-LCR sugerează enterovirusul ca și etiologie, deși aceasta nu este definită. Acest lucru este valabil mai ales pentru probele din materii fecale, unde enterovirusurile rămân adesea timp de multe săptămâni după o infecție asimptomatică.
- **Virusul herpes simplex (HSV).** Encefalita HSV este diagnosticată prin detectarea virusului în LCR utilizând PCR. Dacă suspiciunea clinică pentru encefalita HSV este ridicată și PCR-ul inițial pentru HSV în LCR este negativ, testarea poate fi repetată (adică prin puncție lombară repetată) la trei până la șapte zile. Dacă se suspectează o infecție HSV la un sugar cu vârsta <6 săptămâni, ar trebui testate și alte eșantioane, în plus față de LCR (de exemplu, culturi de suprafață și PCR pentru HSV în sânge sau plasmă).
- **Alte virusuri herpes (inclusiv HHV-6, CMV, VZV, EBV).** Aceste virusuri pot fi diagnosticate prin teste PCR din LCR. În cazul VZV, un test de imunofluorescență directă al leziunilor cutanate (dacă sunt prezente) poate fi util. Este important de menționat că pentru EBV, CMV, VZV și HHV-6, detectarea ADN-ului în LCR prin PCR nu indică neapărat o infecție CNS, deoarece celulele infectate latent, integrarea cromozomială sau eliminarea ADN-ului în LCR pot cauza rezultate false pozitive clinice. PCR-urile pozitive pentru virusurile herpes în LCR ar trebui urmate de teste de confirmare. Pentru EBV, CMV și VZV, acest lucru implică măsurarea titrurilor anticorpilor în ser (pentru HHV-6, cuantificarea PCR-ului ADN cantitativ în sânge total pentru a exclude integrarea cromozomială HHV-6).
- **Arbovirusuri.** Virusurile arbovirale (cum ar fi virusul LaCrosse, virusul West Nile, virusul encefalitei St. Louis, virusurile encefalitei echine estice și vestice, virusul encefalitei japoneze) sunt diagnosticate prin serologie adecvată și teste PCR.
- **Virusuri respiratorii.** Virusurile respiratorii (inclusiv gripa, adenovirus, metapneumovirus uman și virus sincițial respirator) pot fi identificate prin panouri virale respiratorii (PCR) și culturi virale din secrețiile respiratorii/nazofaringe; totuși, rezultatele pozitive nu indică neapărat o infecție CNS directă.

Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008 Aug 1;47(3):303-27. doi: 10.1086/589747. PMID: 18582201; Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A, Stahl JP, Mailles A, Drebot M, Rupprecht CE, Yoder J, Cope JR, Wilson MR, Whitley RJ, Sullivan J, Granerod J, Jones C, Eastwood K, Ward KN, Durrheim DN, Solbrig MV, Guo-Dong L, Glaser CA; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis. 2013 Oct;57(8):1114-28. doi: 10.1093/cid/cit458. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23861361; PMCID: PMC3783060)

C.2.3. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MENINGOENCEFALITELOR LA COPII

Caseta 17. Diagnostic Diferențial în ME: [14,33]

- ✓ **Encefalomielita acută diseminată (ADEM)**, o boală autoimună, pentru care sunt date care indică existența în patogenie a unei imunități mediate celular împotriva proteinei de bază a mielinei, se caracterizează prin semne neurologice focale monofazice și o evoluție progresivă rapidă, episoadele febrile sau imunizarea intervenind înaintea sindromului neurologic cu o diferență de zile sau săptămâni. Aceasta poate fi deosebită de encefalita infecțioasă prin vârsta mai tânără a pacientului, antecedente prodromice legate de vaccinare sau infectare, absența febrei la debutul simptomelor și prezența unor semne neurologice multifocale, afectând nervii optici, encefalul, măduva spinării și rădăcinile nervilor periferici. Tulburările stării de conștiență variază de la stupor și confuzie până la comă. Pacienții prezintă febră moderată, adesea însoțită de pleiocitoză în sângele periferic. LCR prezintă pleiocitoză limfocitară, cu creșterea moderată a proteinorahiei, aspecte care pot fi similare cu cele ale LCR din encefalita virală. Evoluția clinică a pacienților cu encefalopatie Hashimoto coincide cu o formă mai puțin agresivă a ADEM recurentă.
- ✓ **Vasculita SNC** poate reprezenta o componentă a unei afecțiuni sistemice sau poate fi limitată la sistemul nervos. Simptomele sistemice, meningita aseptică și deficitul neurologic de focar pot simula uneori o encefalită virală. Aceasta se poate observa atât în vasculita sistemică cât și în angeita primară a SNC, și specifică în meningoencefalita determinată de virusul VZV. În vasculita sistemică cu afectarea SNC este de obicei posibilă diagnosticarea precisă pe baza combinării unor teste sistemice și a unor teste serologice și imunologice în LCR, și pe baza aspectelor angiografice ale vasculitei SNC. În angeita izolată diagnosticarea este mai dificilă și poate necesita biopsie cerebrală sau meningeală pentru certitudinea diagnosticului.
- ✓ **Pseudomigrena cu pleocitoză**. În migrena hemiplegică familială se manifestă confuzie acută, deficit neurologic de focar (hemiplegie, hemianestezie și afazie) asociate cu cefalee migrenoasă. A fost comunicată pleocitoza sterilă a LCR la pacienții cu migrenă cu simptome similare. S-a propus drept cauză a pleocitozei în unele dintre aceste cazuri existența predispoziției pentru meningită virală. Se poate afirma că pseudomigrena cu pleocitoză și coma migrenoasă reprezintă forme reversibile de ADEM.

C.2.4. TRATAMENTUL

C.2.4.1. Tratamentul stărilor de urgență în MB la etapa prespitalicească

Caseta 18. Pașii obligatorii în acordarea asistenței de urgență prespitalicească în ME

1. Determinarea gradului de urgență și riscului vital.
2. Asistența urgentă prespitalicească pentru stabilizarea copilului.
3. Aprecierea transportabilității pacientului.
4. Transportarea pacientului la spital în UPU cu realizarea următoarelor etape:
 1. Triajul medical
 2. Evaluare copilului:
 - Evaluare primară conform algoritmului ABCDE și stabilizarea copilului
 - Anamneza SAMPLE

- Evaluarea secundară
 - Stabilirea diagnosticului prezumtiv și a necesității de internare/transfer în altă instituție medicală pentru tratament definitiv/externare
3. Acordarea asistenței medicale de urgență
 4. Monitorizarea și reevaluarea copilului.
 5. Colaborare interdepartamentală.
 6. Informarea părinților despre starea de sănătate a copilului și evoluția tratamentului.

C.2.4.2. Tratamentul ME la etapa spitalicească [16,32,33]

Caseta 19.	Principii de tratament (grad A, recomandare puternică)
Management	• Toate cazurile de meningoencefalită acută trebuie spitalizate. • Indiferent de etiologie, terapia de susținere în encefalita virală are un rol esențial în controlul afecțiunii, managementul de suport în RTI. • Monitorizarea funcțiilor vitale: asigurarea permeabilității căilor aeriene, susținerea respirației (ventilare cu mască și balon, intubație oro-traheală, ventilație asistată) ritmului cardiac, balanței fluidelor, prevenirii trombozei venoase profunde, pneumoniei de aspirație și controlului medical al presiunii intracraniene ridicate și al infecțiilor bacteriene secundare. • Sunt curente complicațiile neurologice secundare, care se manifestă sub forma de AVC, tromboză venoasă cerebrală, secreție inadecvată de ADH, precum și pneumonia de aspirație, hemoragia gastrointestinală superioară, infecțiile tractului urinar și coagulopatia intravasculară diseminată. • Nu este necesară izolarea tuturor pacienților cu encefalită acută infecțioasă contactată în comunitate. Doar pacienții sever imunosupresați, și cei cu ME cu virus rabic, encefalită exantematoasă și la cei cu febră hemoragică virală contagioasă. ✓ Se asigură confort termic al copilului; ✓ Se asigură abord venos periferic sau central: recoltări de sânge, hidratare, administrare medicației;
Măsurile generale	1. Se determină gazele sanguine: se corectează acidoza respiratorie, metabolică sau mixtă 2. Se determină glicemia: în cazul unor valori scăzute se administrează în bolus 2-4 ml/kg Glucosum 10%, apoi se instituie o perfuzie cu Glucosum la o rată de 6-8 mg/kg/minut cu creșterea ratei până la menținerea glicemiei la valori mai mari de 40-50 mg% (pe linie periferică nu se va depăși concentrația de Glucosum de 12,5%) 3. Modificări ale ionogramei: -În caz de hipocalcemie: se administrează intravenos lent soluție Calcii gluconas 10% 100-200 mg/kg apoi o doză de întreținere de 50 mg/kg la fiecare 6 ore, cu monitorizarea cardiacă. Tratamentul de întreținere durează 2-3 săptămâni prin administrarea per os de Calcii gluconas 400 mg/kg/zi în formă tabletată. -În caz de hipomagneziemie: se administrează soluție de Magnesii sulfas 20% 0,2 ml/kg intravenos la fiecare 6 ore până la normalizarea magneziemiei -În caz de hiponatremie: $[Na^+] < 120 \text{ mEq/l}$ se administrează jumătate din cantitatea de soluție Natrii chloridum în concentrație de 3%, calculată
Măsurile specifice	

	după formula: $[Na^+](130-135 \text{ mEq/l}) - Na \text{ actual} \times \text{Greutatea(kg)} \times 0,6$. Restul se administrează pe parcursul a 24 ore
Regimul zilei	Repaus la pat pe tot parcursul fazei acute a bolii
Dieta	• Dieta de tip hidro-lacto-zaharat • Regim alimentar adaptat toleranței digestive. Alimente semisolide calorice, bogate în vitamine din momentul în care pacientul se va putea alimenta • Alimentație naturală pentru sugari
Tratament antiviral	• "Analogii nucleotidelor - purinice și pirimidinice" sub formă de Aciclovirum este medicamentul de elecție pentru HSE, este cel mai eficient atunci când este administrat precoce în cadrul evoluției clinice a HSE, fiind reduse atât mortalitatea cât și morbiditatea • Doza standard pentru HSE este de 10 mg/kg, administrată prin perfuzie i/v 30 mg/kgc/zi, timp de 14 (21) zile. Forma de livrare – pulbere pentru soluție perfuzabilă – Aciclovirum 0.25 • Pentru HSE neonatal este de 60 mg/kgc/zi. Durata tratamentului este de 21 de zile la pacienții imunosupresați • Terapia precoce cu Aciclovirum reduce mortalitatea la 20-30% • În cazul unei gazde imunocompetente care prezintă encefalopatie acută, dacă datele IRM privind implicarea lobilor temporal și frontobazal sprijină diagnosticul de HSE, un asemenea pacient urmează a fi tratat cu Aciclovirum timp de minim 14 zile • Dacă tratamentul cu Aciclovirum este inițiat, iar RMN cerebrală este normal, se va continua tratamentul până la obținerea rezultatelor testului LCR-PCR; tratamentul va fi retras în cazurile în care acest test este negativ și a fost stabilit un diagnostic alternativ • Dacă nu s-a obținut un diagnostic alternativ, iar LCR-PCR este negativ pentru HSV, există un consens pentru continuarea terapiei cu Aciclovirum timp de cel puțin 10 zile • Aciclovirum - ME cu VZV; doze de Aciclovirum similare cu cele din HSE, tratamentul fiind continuat timp de 3 săptămâni • Răspunsul encefalitei CMV la medicamentele antivirale (Gancyclovirum*) este mai puțin satisfăcător • Combinația Gancyclovirum* (5 mg/kgc intravenos, de două ori pe zi) cu Foscarnetum* – la moment neînregistrat în RM sub formă de pulbere liofilizată (60 mg/kgc la 8 h sau 90 mg/kgc intravenos la 12 h) este preconizată ca fiind terapia de inducție în encefalita CMV, urmată de terapia de întreținere cu Gancyclovirum* (5mg/kgc/zi) sau Foscarnetum* (60—120 mg/kgc/zi) • Durata recomandată a terapiei de inducție este de 3 săptămâni pentru pacienții imunocompetenți și de 6 săptămâni pentru pacienții imunosupresați • Recomandările actuale pentru encefalita HHV-6 sunt Foscarnetum* – forma de livrare - Sol. 2,4% -250; 500 ml în flacoane, denumirea grupei farmacoterapeutice – compuși pirofosfat organici sau inhibitori ai revers transcriptazei (60 mg/kg la 8h atât pentru tipul A, cât și pentru tipul B) • Gancyclovirum* (5 mg/kg la 12 h) constituie o opțiune alternativă

	numai pentru tipul B al encefalitei HHV-6
Antipiretice	Per os sau i/r: AINS: Paracetamol 25 mg/kg – denumirea grupei farmacoterapeutice – derivații paraaminofenolului, sub orice formă de livrare – sirop/comprimate/soluție perfuzabilă, apoi 12,5 mg/kg timp de 6 ore sau maxim 60 mg/kg/zi, sau Ibuprofen sub orice formă de livrare, 5-10 mg/kg se va prescrie numai în caz de eșec a monoterapiei corect prescrise
Antibioticoterapie	La necesitate în cazul suprainfecțiilor, de regulă inițierea AB de spectru larg (ex.: cefalosporine – generația III, IV)
Anticonvulsivante	Vezi PCI Convulsii febrile
Terapie de dezintoxifiere	Se va determina volumul de lichide pentru 24 ore, care va fi egal cu necesarul fiziologic de lichide (100% sau 75%)- în perfuzie i/v se va administra 1/3 (în șocul gr.III-2/3) din acest volum: sol. Glucosum 10%, sol. Ringer lactat*, Albuminum 10% sau Plasmă proaspăt congelată – 10ml/kg, Dextranum* 40 (pentru ameliorarea microcirculației și reologiei) – 10ml/kg
Corticoterapie	- Folosirea glucocorticosteroizilor Sol. Dexamethasonum 0,4% -1ml; 2 ml, 0,5 mg/kg, ca tratament adjuvant pentru encefalita virală acută nu se consideră a fi eficientă și este destul de controversată - Argumentele cele mai favorabile pentru terapia cu glucocorticoizi sunt cele din encefalita VZV. Infecția primară VZV poate duce la encefalită severă la copiii imunocompetenți, datorită vasculitei cerebrale - S-a observat că puls-terapia cu glucocorticoizi, sol. Methylprednisolonum 4% - 1 ml, i/v este benefică la un număr mic de pacienți cu encefalită virală acută, care manifestau tulburări progresive de conștiință, aspect care constituie un factor important pentru prognosticul bolii.
Intervenția chirurgicală	Decomprimarea chirurgicală în encefalita acută virală este indicată pentru a preveni hernierea iminentă sau presiunea intracraniană crescută refractară la intervenția medicală. S-a demonstrat că această intervenție îmbunătățește evoluția finală în anumite cazuri de HSE

Caseta 20. Tratamentul meningoencefalitei asociată cu edem cerebral acut [9,13,16] (grad B, recomandare slabă)

- Oxigenarea prin cateter nazal, mască, sau aparat pentru respirație asistată
- Diuretice – sol. Mannitolum* 10-15%, 1g/kg sau/și sol. Furosemidum – forma de livrare completă – 1% - 2 ml, 0.5-1 mg/kg
- Puncția lombară se va face cu precauție, extrăgând nu mai mult de 1-2 ml lichid prin ac (scara Glasgow mai mare de 7-8 puncte)
- Perfuzii intravenoase - 20-50 ml/kg/zi (in 1 sau 2 prize), lent. Se va administra: sol. Glucosum 10% și sol. Ringer lactat* (2:1,1:1), Dextranum 40* sol. Albuminum 10%, plasmă proaspăt congelată. Volumul de coloizi va ocupa 1/3 din volumul perfuzatului
- Monitorizarea diurezei și masei corporale (care nu se va mări sau micșora mai mult de 5 % in primele 2-3 zile de tratament)
- Glucocorticoizi – Dexamethasonum 2-4 mg/kg/24 ore i/v in 3-4 prize in primele 1-3 zile, apoi se va anula
- Anticonvulsivante (Diazepamum, Phenobarbitalum, Phenytoinum)

Caseta 21. Nivelul de Recomandări și Clasele de dovezi în tratamentul meningoencefalitei la copii:

Intervenția medicală	Clasă de dovezi
1. Aciclovirum pentru HSE	II
2. Aciclovirum pentru suspiciunea de encefalită virală	IV
3. Aciclovirum pentru encefalita VZV	IV
4. Gancyclovirum* și Foscarnetum* pentru encefalita CMV	IV
5. Aciclovirum sau Gancyclovirum* pentru encefalita cu virus B	IV
6. Pleconarilum* pentru encefalita cu enterovirus	Nu sunt date
7. Glucocorticoizi pentru encefalita virală	IV
8. Glucocorticoizi pentru encefalita virală	IV
9. Decompresie chirurgicală	IV

Caseta 22. Semne de prognostic nefavorabil în ME

- Vârsta fragedă (mai ales până la 18 luni)
- Suprafața tegumentelor cuprinsă de purpură sau plăci cianotice, când depășește 15%
- Extinderea fulminantă erupției hemoragice pe trunchi, membrele superioare, față
- Existența unui colaps important sau durabil (mai mult de 1 oră)
- Alterarea conștienței
- Analiza generală a sângelui cu numărul de leucocite inferior $10 \times 10^9/l$, trombocitopenie
- Scorul Glasgow <7p.

Caseta 23. Complicațiile și sechelele ME

Complicații

- Hidrocefalie (piocefalie)
- Surditate, strabism, cecitate până la orbire
- Exudație subdurală
- Ependimatită
- Pareze, paralizii

Sechele

- Hidrocefalie
- Epilepsie
- Sechele psihice, retard mintal

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	Personal: • Medic de familie • Medic pediater • Asistent/ă medical/ă de familie Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf portabil • glucometru • set pentru intubare (echipă) • oxigen Medicamente conform Normelor minime de dotare a trusei medicului de familie (Secțiunea 16, Anexă nr.1 „Norme de reglementare a Asistenței Medicale Primare din Republica Moldova” la Ordinul Ministerului Sănătății nr.695 din 13.10.2010) Medicamente pentru prescriere: • Diazepamum tub rectal 5-10mg • Paracetamolum, Ibuprofenum • Dexamethasonum
D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA	Personal: • medic neuropediatru • medic neurochirurg • medic pediater • medic oftalmolog • medic infecționist • medic specialist în imagistică și radiologie medicală • medic în laborator • asistent/ă medical/ă Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu electroencefalograf (IMSP IMC) • ultrasonograf • tomograf computerizat, aparat RMN • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui, analizei generale a urinei, ionogramei, indicilor biochimici (glicemiei, ureei serice), indicilor toxicologici, amoniemiei, hemoculturii, coprogramei Medicamente pentru prescriere: • Aciclovirum • Antibiotice • Glucocorticoizi (Prednisolonum, Methylprednisolonum, Dexamethasonum) • Ibuprofenum, Paracetamolum • Anticonvulsivante (Diazepamum, Phenobarbitalum) • Preparate de Ca, Mg (Calcii gluconas, sol. Magnesii sulfas,) • Sol. Glucosum 10%

D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMU; UPU, CG	Personal: • Medic urgentist • Asistent/ă medical/ă • Personal auxiliar și infirmieri Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf portabil • glucometru • set pentru intubare (echipă) • oxigen • pulsoximetru • termometru • măști • balon AMBU • aparat de ventilare • pipe • seturi de intubare Medicamente: • Aciclovirum • Diazepamum tub rectal 5-10mg • Glucosum 40% • Paracetamolum, Ibuprofenum • Aciclovirum • Mannitolum* • Dexamethasonum
D.4. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMS (secții de pediatrie ale spitalelor raionale, municipale, secții de neuropediatrică ale spitalelor municipale și republicane)	Personal: • medic neuropediatru • medic neurochirurg • medic pediatru • medic oftalmolog • medic infecționist • medic specialist în imagistică și radiologie medicală • medic în laborator • asistent/ă medical/ă Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu electroencefalograf (IMSP IMC) • ultrasonograf • tomograf computerizat, aparat RMN • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui, analizei generale a urinei, ionogramei, indicilor biochimici (glicemiei, ureei serice), indicilor toxicologici, amoniemiei, hemoculturii, coprogramei Medicamente: • Aciclovirum • Antibiotice • Glucocorticoizi (Prednisolonum, Methylprednisolonum, Dexamethasonum) • Diuretice (Furosemidum, Mannitolum*) • Ibuprofenum, Paracetamolum • Anticonvulsivante (Diazepamum, Phenobarbitalum, Phenytoinum) • preparate de Ca, Mg (Calcii gluconas, sol. Magnesii sulfas, Magnesium + Pyridoxinum– preparat cu vit. B6), sol. Glucosum 10%

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu MB	1.1. Proporția de pacienți, diagnosticați cu ME cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu), conform recomandărilor Protocolului clinic „Meningoencefalitele virale la copil”, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu ME cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu), conform recomandărilor Protocolului clinic național „Meningoencefalitele virale la copil” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii, care se află în supravegherea medicului de familie cu diagnosticul de ME, pe parcursul ultimului an.
		1.2. Proporția de pacienți diagnosticați cu ME neonatala cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de staționar), conform recomandărilor Protocolului clinic național „Meningoencefalitele virale la copil”, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți diagnosticați cu ME cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de staționar), conform recomandărilor Protocolului clinic național „Meningoencefalitele virale la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii, care au primit tratament în condiții de staționar cu ME, pe parcursul ultimului an
2.	Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu ME	2.1. Proporția pacienților diagnosticați cu ME cărora li s-a acordat primul ajutor calificat la etapa prespitalicească de către AMU generală și specializată, conform recomandărilor Protocolului clinic național „Meningoencefalitele virale la copil”	Numărul de pacienți, diagnosticați cu ME, cărora li sa acordat primul ajutor calificat la etapa prespitalicească de către AMU generală și specializată, conform recomandărilor Protocolului clinic național „Meningoencefalitele virale la copil” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii, care au apelat la serviciul AMU cu ME, pe parcursul ultimului an

		2.2. Proporția pacienților diagnosticați cu ME cărora li s-a acordat primul ajutor calificat la etapa prespitalicească de către medicul de familie, conform recomandărilor Protocolului clinic național „Meningoencefalitele virale la copil”	Numărul de pacienți, diagnosticați cu ME, cărora li s-a acordat primul ajutor calificat la etapa prespitalicească de către medicul de familie, conform recomandărilor Protocolului clinic național „Meningoencefalitele virale la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii, care au apelat la asistența medicului de familie cu ME, pe parcursul ultimului an
		2.3. Proporția pacienților diagnosticați cu ME, cărora li s-a acordat tratament calificat la etapa spitalicească, conform recomandărilor Protocolului clinic național „Meningoencefalitele virale la copil” pe parcursul unui an	Numărul pacienților, diagnosticați cu ME, cărora li s-a acordat tratament calificat la etapa spitalicească, conform recomandărilor Protocolului clinic național „Meningoencefalitele virale la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii, care au primit tratament în condiții de staționar cu ME, pe parcursul ultimului an
3.	Micșorarea numărului cazurilor de invalidizare neuro-psihică prin ME	Proporția pacienților, cu dizabilitate neuro-psihică prin ME, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți, invalidizați neuro-psihic prin ME, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți, aflați în supravegherea medicului de familie cu diagnoza de ME, pe parcursul ultimului an
4.	Micșorarea numărului cazurilor de deces prin ME	Proporția pacienților care au decedat prin ME, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți, care au decedat prin ME, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți, aflați în supravegherea medicului de familie cu diagnoza de ME, pe parcursul ultimului an

GHIDUL PACIENTULUI CU MENINGOENCEFALITĂ VIRALĂ

GENERALITĂȚI

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul copiilor cu Meningoencefalită în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. În ghid se explică indicațiile adresate pacienților cu Meningoencefalită, dar și familiilor acestora, părinților și persoanelor de îngrijire, la fel și tuturor celor care doresc să cunoască mai multe despre această infecție.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament, care trebuie să fie disponibile în serviciul de sănătate. Nu sunt descrise în detalii maladia, analizele și tratamentul necesar, despre acestea veți afla de la medicul de familie sau de la asistenta medicală. Sunt prezentate și surse suplimentare de informații.

Meningita este o afecțiune plurietiologică ca urmare a afectării inflamatorii a seroaselor meningiene cu semne și simptome de boală general acută, cu evoluție variabilă, de la vindecare până la evoluție letală.

Encefalita este o afecțiune acută inflamatorie a encefalului, cu precădere de etiologie virală.

Meningoencefalita virală este o maladie de etiologie virală ce se transmite pe cale aeriană prin picături și caracterizează prin semne și simptome de IRA și/sau semne de afectare a SNC. Diagnosticul se stabilește în baza manifestărilor bolii (febră, cefalee, vome, redoarea cefei, semne meningiene: Kernig, Brudzinski, Lesage pozitive, bombarea fontaneli anterioare etc).

CAUZELE de obicei sunt diferiți agenți patogeni virali.

SIMPTOMELE MENINGOENCEFALITELOR SUNT DIFERITE în funcție de etiologie și vârsta copilului: aceste simptome se pot clasifica în patru clase:

1. Disfuncții cognitive (tulburări acute de memorie, vorbire, orientare etc.)
2. Modificări de comportament (dezorientare, halucinații, psihoză, modificări de personalitate, agitație)
3. Afectări neurologice focale (cum ar fi anomie, disfazie, hemipareză)
4. Convulsii

Factorii de risc:

- Vârsta (nou-născut, copil mic sau mare)
- Antecedente de imunizare
- Antecedente familiale (evoluția sarcinii/nașterii sau existența unei eventuale patologii/traumă perinatale)
- Contact cu pacienți infecțioși
- Migrarea în țări cu statut înalt pandemic/epidemic

DIAGNOSTICUL MENINGOENCEFALITEI presupune cercetarea tuturor cazurilor de boală cu debut acut, în special la copilul mic, pentru excluderea unei neuroinfecții, cu efectuarea investigațiilor prin imagistică cerebrală și puncție lombară pentru confirmarea diagnosticului. Trebuie de avut în vedere faptul că nu toate leziunile pot fi vizualizate prin CT în perioada acută. Investigațiile neuroimagistice prin rezonanță magnetică (RMN) sunt tehnicile esențiale pentru diagnosticarea neuroinfecțiilor în timpul copilăriei și pentru a diferenția tipurile de meningoencefalită între ele, precum și cu alte stări patologice asemănătoare. În afară de tehnicile imagistice indicate, este important să se efectueze studii complementare pentru clarificarea etiologică. Pentru precizarea diagnosticului este necesar de exclus toate maladiile care pot avea același tablou clinic. De aceea este important efectuarea unui diagnostic diferențiat corect și în timp util, pentru a evalua toți factorii de risc, originea etnică și antecedentele familiei, afecțiunile preexistente, istoricul traumatismelor cranio-cerebral, febra inexplicabilă, infecțiile recente, ingestia de droguri și anemia sau tulburările de coagulare. Este necesar să se excludă toate stările patologice care mimează meningoencefalitele pediatrice.

TRATAMENTUL la copii este dificil, deoarece multe din preparatele administrate la adulți nu pot fi folosite la copii.

Profilaxia la copil se bazează pe:

1. **Vaccinarea copiilor** conform calendarului național de vaccinare pentru prevenirea infecțiilor respectiv probabilitatea de dezvoltare a meningoencefalitei
2. **Călătorii** trebuie de imunizat luând în vedere regiunea de deplasare
3. **Protecția** împotriva mușcăturilor de țânțar, căpușe etc.
4. Tratamentul profilactic la nou născuți a căror mame sunt cu HCV sau CMV în timpul sarcinii/nașterii
5. Maska de protecție în zonele de risc

REGULI DE URMAT

În cazul în care copilul suspect prezintă semne de neuroinfecție este necesar să se contacteze imediat serviciul AMU pentru ca copilul să fie internat în spital sau să se adreseze la medicul de familie.

STILUL DE VIAȚĂ

- Tratament suportiv pentru a menține funcția organelor vitale pe o durată de timp după meningoencefalită
- Tratamentul de recuperare cu implicarea medicilor specialiști
- Asistența psihologică a familiei și copilului
- Consultul neurologului pediatru și altor specialiști după indicații după o lună de la externare, apoi o dată la trei luni pe parcursul primului an și, ulterior, o dată pe an (în dependență de evoluția bolii și prezența complicațiilor)
- Evidența la medicul de familie la locul de trai.

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII DIN PROTOCOL

	Domeniul Prompt	Definiții și note	Caz
1.	Denumirea IMSP evaluată prin audit	Denumirea oficială	
2.	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact	
3.	Ziua, luna, anul de naștere a pacientului/ei	ZZ-LL-AAAA, necunoscut-9	
4.	Sexul pacientului masculine	M-1, F-2	
5.	Mediul de reședință	urban-1, rural-2, necunoscut-9.	
	Internarea		
6.	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 2; AMU = 3; secția consultativă = 4; instituție medicală privată = 6; staționar = 7; adresare directă = 8; alte instituții = 10; necunoscut = 9	
7.	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9	
80.	Data și ora internării în Terapie intensivă/SATI		
9.	Durata internării în Terapie Intensivă/SATI (zile)	număr de ore, nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
10.	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9	
11.	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
12.	Respectarea criteriilor de transportare	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
13.	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
	Diagnosticul		
14.	Starea pacientului la internare	ușoară = 2; medie = 3; gravă = 4; hipertoxică = 6; necunoscut = 9	
15.	Faza evolutivă a bolii la internare în ziua spitalizării de la debutul bolii	ciclică (comună) = 2; cu complicații specifice = 3; cu complicații nespecifice = 4; cu maladii intercurrente = 6; cu acutizarea maladiilor de fond = 7; necunoscut = 9	
16.	Investigații de laborator	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 analiza generală de sange = 2; trombocite = 3; analiza generală de urina = 4; LCR = 6; cultura secrețiilor faringiene, sange, lichid cefalorahidian = 7; analiza biochimică a sangelui = 8; PCR = 10	
17.	Cosultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
18.	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
	Istoricul medical al pacienților		
19.	Profilaxia specifică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
20.	Face parte pacientul din grupul	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	

	de risc		
21.	Managementul stărilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
22.	Maladii concomitente înregistrate, complicații	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
23.	Sechele	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
	Tratamentul		
24.	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 2; AMU = 3; secția consultativă = 4; staționar = 6; instituție medicală privată = 7; alte instituții = 8; la domiciliu = 10; necunoscut = 9	
25.	Tratamentul etiopatogenic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
26.	Tratamentul simptomatic /inclusiv și de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
27.	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică și paraclinică a pacienților cu forme grave	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
28.	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
29.	Rezultatele tratamentului	vindecare = 1; complicații = 8; necunoscut = 9	
30.	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
31.	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9	
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscută = 9	

BIBLIOGRAFIE

1. Abid FB, Abukhattab M, et al. Epidemiology and clinical outcomes of viral central nervous system infections. *Int J Infect Dis.* 2018; 73:85–90.
2. Al-Obaidi MJ, Bahadoran A, Wang SM. Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. *Acta Virologica.* 2018; 62(1):16–27.
3. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and post-acute neurological complications of COVID-19. *Neurol Int.* 2021; 13(1):102–19.
4. Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015; 85:1736–43.
5. Bakal JA, Rivera R, Charlton C, Plitt S, Power C. Evolving etiologies, comorbidities, survival, and costs of care in adult encephalitis. *J NeuroVirol.* 2023;17.
6. Bertrand A, Leclercq D, Martinez-Almoyna L, Girard N, Stahl JP, De-Broucker T. MR imaging of adult acute infectious encephalitis. *Med Mal Infect.* 2017; 47:195–205.
7. Bhat MD, Priyadarshini P, Prasad C, Kulanthaivelu K. Neuroimaging findings in rabies encephalitis. *J Neuroimaging.* 2021; 31(3):609–614. Wiley. <https://doi.org/10.1111/jon.12833>.
8. Bohmwald K, Gálvez NM, et al. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018; 12:386. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386>. Published 26/10/2018
9. Bookstaver PB, Mohorn PL, Shah A, et al. Management of viral central nervous system infections: a primer for clinicians. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2017; volume 9 1-12
10. Chaudhary SC, Khandelwal A, Tandon R, et al. Rabies encephalitis. *BMJ Case Rep CP.* 2021; 14:e239249.
11. Cooper J, Kierans C, Defres S, et al. Care beyond the hospital ward: understanding the socio-medical trajectory of herpes simplex virus encephalitis. *BMC Health Serv Res.* 2017; 17:646.
12. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(1):41–49. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170176>. PMID: 29364393.
13. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2018;18(2):155–159. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-155>. PMID: 29626021; PMCID: PMC6303463.
14. Etemadifar M, Salari M, Murgai AA, Hajiahmadi S. Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19. *Neurol Sci.* 2020; 41:3027–9. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04712-y>.
15. Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system- prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect.* 2015; 71:281–93.
16. Griffiths MJ, et al. Management of acute meningitis. *Clin Med.* 2018;18(2):164–9. 23. Sigfrid L, Perfect C, Rojek A, et al. A systematic review of clinical guidelines on the management of acute, community-acquired CNS infections. *BMC Med.* 2019; 17:170. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1387-5>.
17. Haider A, Siddiq A, Ali N, Dhallu M. COVID-19 and the brain: acute encephalitis as a clinical manifestation. *Cureus.* 2020; 12:e10784. <https://doi.org/10.7759/cureus.10784>.
18. Handa R, Nanda S, et al. SARS-CoV-2-associated haemorrhagic encephalitis mimicking Herpes encephalitis. *J Neurovirol.* 2022; 28(2):322–5.
19. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020; 382:2268–2270. Haider A, Siddiq A, Ali N, Dhallu M. COVID-19 and the brain: acute encephalitis as a clinical manifestation. *Cureus.* 2020; 12:e10784. <https://doi.org/10.7759/cureus.10784>.

20. Hongyan Xu, Peng Chen, et al. Progress in etiological diagnosis of viral meningitis. *Front Neurol.* 2023; 14:1193834. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1193834>
21. Hopkins HK, Traverse EM, Barr KL. Chikungunya encephalitis: an inconsistently reported headache and cause of death in patients with pre-existing conditions. *Curr Trop Med Rep.* 2022; 9(3):73–91.
22. Humisto A, Antikainen J, Holma T, Jarva H, Toivonen A, Loginov R, Mannonen L, Tesic V. Evaluation of the novel CE-IVD-marked multiplex PCR QIAstat-Dx meningitis/encephalitis panel. *Microbiol Spectr.* 2023; 11:3.
23. Kahwagi J, Seye AO, et al. Surveillance of viral encephalitis in the context of COVID-19: A one-year observational study among hospitalized patients in dakar. *Senegal Viruses.* 2022;14(5):871.
24. Kaitlin M. Bowers V, Mudrakola V. Neuroinfections: presentation, diagnosis, and treatment of meningitis and encephalitis. *EMJ Neurology.* 2020; 8(1):93–102.
25. Kajiwarra K, Koga H. Risk factors for acute encephalitis and early seizure recurrence in complex febrile seizures. *Eur J Pediatr.* 2022; 181(8):3103–10.
26. Karande S, Muranjan M, Mani RS, et al. Atypical rabies encephalitis in a six-year-old boy: clinical, radiological, and laboratory findings. *Int J Infect Dis.* 2015; 36:1–3.
27. Kohil A, Jemmieh S, Smatti MK, et al. Viral meningitis: an overview. *Arch Virol.* 2021; 166:355–345.
28. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, et al. Brain MRI findings in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Radiology.* 2020; 297:242–51. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202222>.
35. Santos PC, Holloway AJ, Custer JW, Alves T, Simon L. Encephalitis and cytokine storm secondary to respiratory viruses in children: Two case reports. *Front Pediatr.* 2023;10.
29. Meningitis SD. *Pediatr Rev.* 2015;36(12):514–24.
16. Li Qi, Wang R, Hui Xu, Zhang L, Yiliang Fu, Tian J, Liu M, Feng G, Zeng Y, Chen X, Xie Z. Epidemiology and disease burden of hospitalized children with viral central nervous system infections in China, 2016 to 2020. *Pediatr Neurol.* 2023; 138:38–44.
30. Nakao JH, et al. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults. *Am J Emerg Med.* 2014; 32(1):24–8.
31. Riccardi N, Antonello RM, et al. Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019; 62:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.004>. PMID: 30678880.
32. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(3):303
33. Tyler KL. Acute Viral Encephalitis. *J Med.* 2018; 379:557–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1708714>.
34. Wagner JN, Leibetseder A, Troescher A, Panholzer J, von Oertzen TJ. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins for the treatment of viral encephalitis: a systematic literature review. *J Neurol.* 2022; 269(2):712–24.
35. Yong HYF, Pastula DM, Kapadia RK. Diagnosing viral encephalitis and emerging concepts. *Curr Opin Neurol.* 2023; 36(3):175–84.