

Herpes simplexvirus en centraal zenuwstelselinfecties bij volwassenen

Fardau Anema, Ann Vossen

Samenvatting

Bij volwassenen zijn er drie soorten herpes simplexvirus (HSV)-infecties van het centraal zenuwstelsel te onderscheiden, te weten HSV-meningitis, HSV-encefalitis (HSVE) en HSV-myelitis. Deze laatste is een zeer zeldzame entiteit. HSV-meningitis en HSVE zijn twee verschillende ziektebeelden met een van elkaar te onderscheiden kliniek en een andere prognose. Bij HSVE is, gezien de aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit, snel empirisch starten van aciclovir noodzakelijk. HSV-meningitis kent een mild beloop en een veel betere prognose, hoewel recidieven tot de mogelijkheden behoren.

Summary

In adults we recognize three kinds of Herpes simplex virus (HSV) infections of the central nervous system; HSV meningitis, HSV encephalitis (HSVE) and the very rare isolated HSV myelitis. HSV meningitis and HSVE are distinct disorders with different clinical symptoms and prognosis. HSVE is known to potentially cause significant mortality and morbidity, therefore prompt initiation of empirical therapy is crucial. HSV meningitis has a milder course although recurrences can take place.

Introductie

Herpes simplexvirus (HSV) is een dubbelstrengs DNA-virus met envelop dat relatief makkelijk van mens tot mens overgedragen wordt en levenslange infectie veroorzaakt (latentie). Regelmatig zijn mensen onbewust geïnfecteerd, hebben zij geen symptomen en kan het virus ongemerkt uitgescheiden en overgedragen worden. In symptomatische gevallen uiten HSV-infecties zich bijvoorbeeld als een herpes labialis (koortslip), keratitis of genitale herpes.

We onderscheiden verschillende soorten HSV-infecties van het centraal zenuwstelsel, te weten

herpes simplexencefalitis (HSVE), HSV-meningitis en HSV-myelitis.

Pathofysiologie HSV-zenuwstelselinfecties

HSV krijgt toegang tot de gastheer via de slijmvliezen of kapotte huid, alwaar het een lokale infectie veroorzaakt. Infectie leidt tot een immunrespons van de gastheer waarbij verschillende signaalcascades in werking treden en er productie ontstaat van pro-inflammatoire cytokines. Deze gastheerrespons, vooral het aantrekken van geactiveerde leukocyten, is essentieel voor uiteindelijke viruscontrole, maar draagt ook bij aan weefseldestructie en ziektelast.¹

Na de primaire infectie komt het virus via retrograad axonaal transport in een latente fase in het neurale cellichaam van het dorsale ganglion. Tijdens reactivatie kan het virus naburige neuronen infecteren en kan het zich via de sensibele zenuwen naar de geïnnerveerde huid/slijmvliezen bewegen om daar opnieuw infectie te veroorzaken. De lokaal uitgescheiden viruspartikels zijn infectieus voor anderen.¹

Hoe HSV toegang krijgt tot het zenuwstelsel is niet precies bekend. Het tropisme van het virus voor de orbitofrontale en mesiotemporale hersenkwabben bij HSV-encefalitis maakt hematogene verspreiding onwaarschijnlijk. Mogelijke andere routes zijn retrograad transport door de nervus olfactorius of nervus trigeminus maar hiervoor zijn nog geen harde bewijzen.^{1,2} Zo liggen bijvoorbeeld de sensorische kernen van de N.

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Leiden, drs. F. Anema, aios medische microbiologie, dr. Ann C.T.M. Vossen, arts-microbioloog. Correspondentieadres: drs. F. Anema (F.Anema@lumc.nl).

Tabel 1. Globale verschillen tussen HSV-meningitis en -encefalitis.

	HSV-meningitis	HSV-encefalitis
Verwekker	Overwegend HSV-2	Overwegend HSV-1
Populatie	Immuuncompetente (en immuungecompromitteerde) personen	Immuuncompetente (en immuungecompromitteerde) personen
Kliniek	Snel ontstaan; hoofdpijn, koorts, meningeale prikkeling (nekstijfheid), eventueel. fotofobie. Vaak in relatie met genitale herpes	Snel ontstaan, binnen een week; veranderde mentale toestand, cognitieve stoornissen, koorts, focale neurologische verschijnselen, insulden
Prognose	In principe geen restverschijnselen	Aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit
Recidieven	Met enige regelmaat gerapporteerd, meerdere recidieven mogelijk bij dezelfde persoon	Zelden

trigeminus in de hersenstam, maar is hersenstambetrokkenheid bij HSVE relatief zeldzaam.

Of HSVE veroorzaakt wordt door een primo-infectie of een reactivatie/re-infectie valt niet eenduidig te beantwoorden, waarschijnlijk kan het beide² maar overtuigende studies ontbreken. Ook bij HSV-meningitis is het aannemelijk dat beide opties mogelijk zijn. In een studie onder 40 patiënten met HSV-2-meningitis was de serologie bij 20 personen suggestief voor primo-HSV-infectie en bij de andere 20 leek het te gaan om een reactivatie.³ In deze laatste gevallen kan het theoretisch ook nog een herinfectie (met een andere stam) betreffen.

Wat wel duidelijk is, is dat zowel immuungestoorde als immuuncompetente personen een HSVE of HSV-meningitis kunnen ontwikkelen.

Encefalitis versus meningitis

Bij encefalitis is er naast een veranderde mentale toestand (zoals desoriëntatie, verwardheid, gedrags- en cognitieve stoornissen) sprake van tekenen van ontsteking van het hersenparenchym zoals koorts, insulden en focale neurologische verschijnselen. Bij deze ontsteking van het hersenparenchym is vaak ook sprake van bijkomende ontsteking van de meningen. In dat geval wordt er gesproken van meningo-encefalitis.

Bij meningitis is er een ontsteking van de meningen, die zich uit in koorts en hoofdpijn met daarbij vaak nekstijfheid als gevolg van meningeale prikkeling. Soms is er sprake van fotofobie en misselijkheid en/of braken. Een belangrijk verschil met encefalitis is het ontbreken van focale neurologische verschijnselen en cognitieve afwijkingen. Daarnaast werd in het Verenigd Koninkrijk onder 231 virale meningitiden geen enkele insult gezien. Dit was soms wel het geval bij meningitis met een bacteriële of onbekende verwekker.⁴

Encefalitis kan ontstaan als gevolg van infecties, maar kan ook post-infectieus optreden, in het kader van auto-immuunziekten of als paraneoplastisch syndroom.⁵

In 32 tot 75 procent van de gevallen van encefalitis wordt, ondanks uitgebreid diagnostisch onderzoek, geen verwekker gevonden.^{5,6} Van de bewezen encefalitiden is het merendeel viraal.^{5,6}

In studies tussen 2000 en 2015 was in de meeste omliggende Europese landen HSV de meest gevonden virale verwekker gevolgd door varicellazostervirus. Andere, minder vaak voorkomende verwekkers zijn enterovirus (met name in Azië), arbovirussen, 'tick-borne encephalitis' virus, japanse-encefalitisvirus, en west-nijlvirus.⁶

Meningitis wordt in de meerderheid van de

gevallen veroorzaakt door een virus, hoewel ook een aanzienlijk deel onbegrepen blijft. In een recente multicentrische observationele studie uit het Verenigd Koninkrijk bleek het merendeel van de virale meningitiden bij personen van 16 jaar en ouder te berusten op een enterovirus (20 procent) gevolgd door HSV-2 (8 procent) en VZV (7 procent). Andere, minder vaak voorkomende verwekkers waren HSV-1, EBV, CMV, mazelen en bof.⁴

HSV-encefalitis

HSV-encefalitis is geen typische ziekte van immuungecompromitteerde personen. Het kan uiteraard ontstaan tijdens immuundeficiëntie maar zeker ook bij immunocompetente personen. Er wordt een hogere incidentie gezien bij personen onder de 20 jaar en boven de 60 jaar.⁷

De methodologie in de epidemiologische studies naar HSVE varieert. De incidentie van HSVE wordt desondanks geschat op 2,2 tot 4,3 per miljoen inwoners per jaar.^{6,8}

Onder immunocompetente personen wordt meer dan 90 procent van de HSVE veroorzaakt door HSV-type 1.¹

Klachten van HSVE ontstaan vrij acuut, binnen een week, en de infectie is vaak gelokaliseerd in de (fronto)temporale hersenkwabben. In sommige gevallen is sprake geweest van prodromale verschijnselen suggestief voor bovensteluchtweginfectie of andere systemische infectie. Bij immuungecompromitteerde patiënten ontbreken deze prodromale verschijnselen veelal en staan ook de focale neurologische verschijnselen doorgaans minder op de voorgrond. De omvang van de afwijkingen op beeldvorming is vaak uitgebreider en bevindt zich dikwijls ook buiten de typische temporale kwabben. Ook wordt bij immuungecompromitteerde personen minder vaak pleiocytose gezien in de liquor.¹

Bij een virale encefalitis (evenals bij HSVE) wordt in ongeveer 10 procent van de gevallen geen afwijking gevonden in de liquor.^{5,9,10} Meestal is er echter een milde lymfocyttaire pleiocytose (tot 500 cellen/mm³) met vaak ook een mild tot matig verhoogd eiwit. Vroeg in het ziektebeeld overheersen soms de polymorfonucleaire cellen. Ook kunnen rode bloedcellen in de liquor gezien worden als gevolg van intracerebrale bloedingen. Een verlaagd glucosegehalte in de liquor is een

ongebruikelijke bevinding bij virale encefalitis en kan duiden op een bacteriële oorzaak.^{5,10}

Vooralsnog blijkt uit epidemiologische studies geen van de (combinaties van) symptomen specifiek te zijn voor HSVE. Op basis van liquorbepalingen kan eventueel onderscheid gemaakt worden tussen verschillende virale verwekkers. Bij verdenking op encefalitis moet dus met diverse verwekkers rekening worden gehouden.¹

De bevinding van herpetische huidlaesies tijdens een encefalitis hoeft niet direct te impliceren dat HSV eveneens de verwekker van de encefalitis is, aangezien HSV-reativatie ook kan optreden bij andere (CZS-)infecties.⁵

Aanvullend onderzoek HSVE

MRI is sensitiever en specifieker dan CT en verdient dus de voorkeur bij beeldvormend onderzoek in geval van HSVE. Bij verdenking op HSVE kiest men diffusiegewogen MRI om vroege afwijkingen aan te kunnen tonen. Bij meer dan 90 procent van de PCR-bewezen HSV-encefalitiden zijn uiteindelijk afwijkingen zichtbaar op MRI. Dit betreft dan met name oedeem en bloedingen in de (fronto)temporale kwabben.^{5,10} De betrokkenheid van de bilaterale temporaalkwab is uiterst suggestief voor HSVE maar ontstaat mogelijk pas later in het ziektebeloop.¹

EEG is een sensitieve methode om cerebrale dysfunctie aan te tonen en kan al vroeg in het beloop van encefalitis afwijkingen laten zien, zelfs wanneer MRI nog een normaal beeld geeft. Bij HSV-encefalitis kunnen vanaf dag twee na het ontstaan van symptomen vrij typische afwijkende patronen gezien worden in de temporale kwabben. Dit betreft 'sharp and slow wave complexes' die plaatsvinden met een interval van twee tot drie seconden. Verder zijn de bevindingen op EEG niet-specifiek.⁵

Microbiologische diagnostiek HSVE

De gouden standaard voor HSVE-diagnostiek was PCR op hersenbiopsiemateriaal, maar dit is geen wenselijk diagnosticum. PCR op liquor is de hedendaagse gouden standaard.

De aanwezigheid van HSV-DNA in de liquor is in principe bewijzend voor infectie. Voor HSVE is de sensitiviteit en specificiteit van PCR op liquor respectievelijk 96 tot 98 procent en 95 tot 99 procent bij volwassenen, waarbij men er op bedacht moet zijn dat bij een celgetal van minder dan 10 leukocyten/mm³ of bij een traumatische liquorafname (dus 'gecontamineerd' met bloed en hemoglobine-afbraakproducten), er een grotere kans is op een foutnegatieve PCR.^{5,9} Foutpositieve resultaten kunnen met name ontstaan door contaminatie vanuit andere positieve monsters.

De PCR op liquor kan bij een HSVE doorgaans positief blijven tot ten minste één week na de start van behandeling maar kan vroeg in het beloop nog negatief zijn.¹² Het wordt daarom aanbevolen om bij een hoge klinische verdenking op HSVE maar initieel negatieve PCR, deze diagnostiek te herhalen één tot drie dagen nadat de therapie is gestart (dus op dag 2 tot 4).^{5,12,13}

Therapie HSVE

Sinds het gebruik van antivirale therapie, in de vorm van aciclovir, is de mortaliteit aanzienlijk verminderd, van voorheen soms wel 70 procent tot momenteel ongeveer 5 tot 20 procent.⁶ Een voorspeller voor een slechtere uitkomst is onder andere de duur van symptomen tot aan de aanvang van de behandeling. Daarom moeten alle patiënten met klinische verschijnselen passend bij encefalitis empirisch behandeld worden met aciclovir.

Verder is er in het beloop van HSVE een grote plaats voor ondersteunende behandeling bij klinische uitingen als insulten en intracranieële drukverhoging.

De SWAB adviseert als behandeling van HSV-encefalitis om aciclovir i.v. 3 dd 10 mg/kg gedurende 10 tot 14 dagen te geven. Zowel de richtlijn van de Infectious Diseases Society of America (IDSA) als van de French Infectious Diseases Society (SPILF) adviseert een therapieduur van 14 tot 21 dagen.^{5,13} Er wordt hierbij gewezen op de geschatte recidiefkans van 5 tot 8 procent bij kinderen die 10 dagen behandeld waren en op een casus uit 1988 van een volwassene met een

verondersteld recidief na tiendaagse behandeling.^{14,15} Een negatieve PCR-uitslag aan het eind van HSVE-therapie is geassocieerd met een betere uitkomst. Toch valt te overwegen bij patiënten die geen overduidelijke klinische respons laten zien, een PCR-onderzoek op liquor te herhalen en bij een positief resultaat de therapieduur te verlengen.⁵

Bij verdenking op HSVE en bij herhaling van de negatieve PCR kan volgens de IDSA-richtlijn de aciclovir-behandeling worden gestaakt.⁵

HSV kan onder therapiedruk resistentie ontwikkelen tegen (val)aciclovir. Bij immunocompetente personen die geen 'voorbehandeling' hebben gehad, hoeft geen rekening gehouden te worden met resistentie. Bij immunogecompromitteerde personen die langdurig (val)aciclovir-profylaxe gekregen hebben, wordt de HSV-resistentie voor aciclovir in mucocutane laesies geschat op 5 tot 25 procent.¹⁶ Centralezenuwstelselinfecties met een aciclovir-resistente HSV-stam zijn echter uitermate zeldzaam.¹⁷ Bij aciclovir-resistente HSV zou men kunnen kiezen voor foscarnet (SWAB; bij aciclovir-resistentie foscarnet i.v. 2 dd 90 mg/kg gedurende minimaal 10 dagen).

Corticosteroiden toevoegen?

Het effect van het toevoegen van corticosteroiden aan de antivirale therapie van HSVE is onderzocht in een niet-gerandomiseerde retrospectieve studie (2005) onder 45 personen met een HSVE die behandeld werden met aciclovir. In deze studie werden slechtere uitkomsten gezien onder personen die geen corticosteroiden hadden gekregen.¹⁸

De enige multicentrische, placebogecontroleerde, gerandomiseerd-gecontroleerde studie om het effect van aciclovir met en zonder corticosteroiden te onderzoeken, is helaas stopgezet vanwege te weinig inclusies.¹⁹

Bij dierstudies vond men aanwijzingen dat corticosteroiden beter pas later in het ziektebeloop begonnen konden worden. Dan zou het kunnen bijdragen aan de symptomatische therapie, vooral wanneer bijvoorbeeld sprake is van aanzienlijk hersenoedeem.^{6,7}

Gevolgen HSVE

Vóór het gebruik van aciclovir was de mortaliteit bij HSVE ongeveer 70 procent.⁵ Op dit moment wordt de mortaliteit geschat op 5 tot 20 procent.^{6,8} Ook de morbiditeit in de vorm van cognitieve en neurologische restafwijkingen is aanzienlijk. Een studie rapporteert bijvoorbeeld dat slechts 20 procent van de patiënten zijn of haar normale werk kan hervatten, en een andere meldt dat 40 procent van de overlevenden kampt met matig tot ernstige restafwijkingen of zelfs in een vegetatief stadium verkeert.²⁰⁻²²

Voorspellers van een slechtere uitkomst zijn met name een leeftijd van jonger dan 30 jaar, een glasgowcomascore lager dan 6 en de duur van symptomen tot de aanvang van de behandeling.^{5,13,19}

Recidieven na initieel herstel zijn gemeld in soms wel 25 procent van de HSVE-gevallen.²³ Bij deze episodes wordt zelden HSV-DNA in de liquor aangetoond, waardoor het doet denken aan een postviraal immuun-gemedieerde encefalitis. Verondersteld wordt dat deze 'recidieven' berusten op auto-antistoffen tegen onder andere de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor.^{23,24}

HSV-meningitis

HSV-meningitis, geschaard onder de aseptische meningitiden, kan voorkomen bij zowel immuuncompetente als immuungecompromitteerde personen. Het wordt doorgaans veroorzaakt door HSV-2; slechts in enkele gevallen wordt HSV-1 als verwekker gevonden.^{3,4,25}

In Denemarken was de berekende incidentie van HSV-meningitis in de periode van januari 2015 tot juni 2016 0,7/100.000 inwoners per jaar;²⁶ daarmee komt het beduidend vaker voor dan HSVE.

Een opmerkelijk gegeven is dat HSV-meningitis in de gezonde populatie vaker bij vrouwen lijkt voor te komen dan bij mannen.^{3,4,25,27,28}

Bij HSV-meningitis presenteren patiënten (veelal in de leeftijd van 25 tot 40 jaar)^{4,25,27} zich met symptomen van meningitis (zie 'encefalitis versus meningitis'). Er wordt gemiddeld genomen een hogere celtelling in de liquor gezien dan bij HSV-encefalitis.^{25,27} Daarnaast is doorgaans sprake van (matig) verhoogd eiwit en een normaal tot iets verlaagd glucose.

Regelmatig worden voorafgaand aan of tijdens

de meningitis mucocutane (veelal genitale) herpetische laesies gezien.^{3,27,28} Omdat het retrospectieve studies betreft en de beoordeling van aanwezigheid van genitale herpes bij vrouwen een speculumonderzoek vereist (wat niet standaard uitgevoerd wordt op de SEH) is het echter goed mogelijk dat dit fenomeen ondergerapporteerd is.

Tijdens de meningitis kunnen er tekenen zijn van myel(oradicul)itis, hetgeen zich bijvoorbeeld uit in blaasparese en/of paresthesie van de billen en onderste ledematen;³ dit staat ook wel bekend als het syndroom van Elsberg. Een op zichzelf staande HSV-myelitis is een zeldzame entiteit maar kan zeer indrukwekkend verlopen.²⁹

HSV(-2)-meningitis wordt beschouwd als een doorgaans milde, zelflimiterende vorm van meningitis met weinig klinische consequenties nadien. In sommige gevallen kan sprake zijn van vermoeidheid of moeite met concentreren.^{3,4,26}

Daarnaast is een bekend fenomeen na een HSV-meningitis het recidief. Toen de diagnostische technieken nog niet zo vergevorderd waren stond dit bekend als 'benign recurrent lymphocytic meningitis' of 'Mollaret's meningitis'.

In drie retrospectieve studies werden recidieven gezien bij ongeveer 19 procent van de HSV-meningitispatiënten.^{3,25,28} Ook kunnen andere symptomen recidiveren, zoals hoofdpijnaanvallen (waarvoor weer ziekenhuispresentatie) en neurologische klachten passend bij myel(oradicul)itis zoals blaas- en bilparese.³

Diagnostiek HSV-meningitis

Beeldvorming wordt vaak niet verricht, maar als het wel verricht wordt, zijn er in de meeste gevallen geen afwijkingen te zien.²⁷ PCR op liquor is gouden standaard voor de diagnose HSV-meningitis. Data over de sensitiviteit en specificiteit ontbreken.

Therapie HSV-meningitis

Iemand met HSV-meningitis knapt vaak snel op, soms ook zonder antivirale therapie.³⁰ Onder gezonde personen met HSV-meningitis werd in een retrospectieve observationele studie onder 42 PCR-bewezen HSV-meningitiden geen verschil gezien in restverschijnselen tussen wel of geen antivirale therapie, aangezien er in zijn geheel geen restverschijnselen vastgesteld werden in deze immunocompetente groep. Wel werd een significant effect gezien in de groep immungecompromiteerde personen, waarbij er in de behandelde groep minder restverschijnselen vastgesteld werden.²⁵

Er is geen eenduidige richtlijn voor de behandeling van HSV-meningitis, maar gezien bovenstaande bevindingen is het wenselijk om HSV-meningitis bij gestoorde immuniteit te behandelen met aciclovir. Ondanks het gebrek aan bewijs zal ook bij immunocompetente personen veelal met antivirale behandeling worden begonnen.

Conclusie

HSVE en HSV-meningitis zijn twee verschillende ziektebeelden (*tabel 1*). Er kan er nog geen zekere uitspraak gedaan worden over de precieze ontstaanswijze. De mortaliteit en morbiditeit als gevolg van HSVE is nog aanzienlijk en het is de vraag of het al dan niet toevoegen van corticosteroïden die kunnen verbeteren. Enerzijds blijft vroegtijdig starten van antivirale therapie bij HSVE een belangrijk uitgangspunt. Anderzijds zou het welkom zijn wanneer op basis van klinische en/of biochemische markers beter kan worden voorspeld of er een reële kans is op HSVE. Op deze manier zou overdiagnostiek en overbehandeling tegengegaan kunnen worden.

Voor HSV-meningitis blijft de vraag bestaan of antivirale behandeling geïndiceerd is bij immunocompetente personen. Om medisch-ethische redenen zal dit niet eenvoudig onderzocht kunnen worden, met daardoor mogelijk onnodige opnames en behandeling tot gevolg.

Referenties

1. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016;13:493-508.
2. Menendez CM, Carr DJJ. Defining nervous system susceptibility during acute and latent herpes simplex virus-1 infection. *J Neuroimmunol*. 2017;308:43-9.
3. Aurelius E, Forsgren M, Gille E, Sköldenberg B. Neurologic morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:278-83.
4. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, et al. UK Meningitis Study Investigators. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:992-1003.
5. 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;47:303-27.
6. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect*. 2017;47:221-235.
7. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol*. 2007;6:1015-28.
8. Jørgensen LK, Dalgaard LS, Østergaard LJ, Nørgaard M, Mogens TH. Incidence and mortality of herpes simplex encephalitis in Denmark: A nationwide registry-based cohort study. *J Infect*. 2017;74:42-9.
9. Whitley RJ. Herpes simplex virus infections of the central nervous system. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21:1704-13.
10. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*. 2004;11 Suppl 2:57A-64A.
11. Domingues RB, Fink MC, Tsanaclis AM, et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci*. 1998;157:148-53.
12. Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis*. 2004;1:169-78.
13. Goulenok T, Buzelé R, Duval X, Bruneel F, Stahl JP, Fantin B. Management of adult infectious encephalitis in metropolitan France. *Med Mal Infect*. 2017;47:206-20.
14. Valencia I, Miles DK, Melvin J, et al. Relapse of herpes encephalitis after acyclovir therapy: report of two new cases and review of the literature. *Neuropediatrics*. 2004;35:371-6.
15. VanLandingham KE, Marsteller HB, Ross GW, Hayden FG. Relapse of herpes simplex encephalitis after conventional acyclovir therapy. *JAMA*. 1988;259:1051-3.
16. Chen Y, Scieux C, Garrait V, et al. Resistant herpes simplex virus type 1 infection: an emerging concern after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2000;31:927-35.
17. Inagaki T, Satoh M, Fujii H, et al. Acyclovir sensitivity and neurovirulence of herpes simplex virus type 1 with amino acid substitutions in the viral thymidine kinase gene, which were detected in the patients with intractable herpes simplex encephalitis previously reported. *Jpn J Infect Dis* 2018;Epub ahead of print.
18. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1544-9.

19. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, et al; GACHE Investigators. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial. *BMC Neurol*. 2008;8:40.
20. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2002;35:254-60.
21. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:321-6.
22. Gordon B, Selnes OA, Hart J Jr, Hanley DF, Whitley RJ. Long-term cognitive sequelae of acyclovir-treated herpes simplex encephalitis. *Arch Neurol*. 1990;47:646-7.
23. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018;17:760-72.
24. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:327-33.
25. Noska A, Kyrillos R, Hansen G, Hirigoyen D, Williams DN. The role of antiviral therapy in immunocompromised patients with herpes simplex virus meningitis. *Clin Infect Dis*. 2015;60:237-42.
26. Bodilsen J, Storgaard M, Larsen L, et al; DASGIB study group. Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). *Clin Microbiol Infect*. 2018; online ahead of print.
27. Miller S, Mateen FJ, Aksamit AJ Jr. Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *J Neurovirol*. 2013;19:166-71.
28. Omland LH, Vestergaard BF, Wandall JH. Herpes simplex virus type 2 infections of the central nervous system: A retrospective study of 49 patients. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:59-62.
29. Nardone R, Versace V, Brigo F, et al. Herpes Simplex Virus Type 2 Myelitis: Case Report and Review of the Literature. *Front Neurol*. 2017;8:199.
30. Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, Wootton SH, Hasbun R. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection*. 2016;44:337-45.