

Sylwia Rynans^{1*}, Szymon Walter de Walthoffen¹, Tomasz Dzieciatkowski¹,
Grażyna Młynarczyk¹

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Wpłynęło w lutym 2013 r.

1. Wstęp. 2. Wirusowe zakażenia ostre OUN. 2.1. Wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. 2.2 Wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. 3. Ostre zespoły poekspozycyjne. 4. Przewlekłe zakażenia wirusowe. 5. Podsumowanie

Viral infections of the central nervous system. Part I: DNA viruses

Abstract: Clinical involvement of the central nervous system (CNS) is an unusual manifestation of human viral infection. The spectrum of brain involvement and the outcome of the disease are dependent on the specific pathogen, the immunologic state of the host, and environmental factors. Most human viruses can cause serious neurological disease of the central nervous system, either during primary infection or in the course of virus reactivation from latently infected tissue. DNA viruses cause diseases of the CNS, which can be classified into three groups: acute infections, acute post-exposure syndromes and chronic diseases. This article presents current knowledge about epidemiology and clinical presentation of DNA virus infections in the central nervous system.

1. Introduction. 2. Acute viral infections of the CNS. 2.1 Viral meningitis. 2.2 Viral meningoencephalitis. 3. Acute post-exposure syndromes. 4. Chronic viral infections. 5. Summary

Słowa kluczowe: neuroinfekcje, wirusy DNA, zaburzenia neurologiczne

Key words: DNA viruses, neuroinfection, neurological disorders

1. Wstęp

Wirusy neurotropowe są subkomórkowymi patogenami wykazującymi zdolność zakażenia komórek ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W zależności od zakaźności wirusa oraz efektywności odpowiedzi układu immunologicznego gospodarza, zakażenia te mogą przybierać formę ostrą, przewlekłą lub przechodzić w postać latentną. Szczep i nasilenie procesu replikacji wirusa, droga zakażenia, wiek oraz predyspozycje genetyczne osoby zakażonej, a także zakres uszkodzeń są czynnikami warunkującymi neuroinwazyjność, neurotropizm i przebieg procesu wyzdrowienia [4].

Liczba wirusów zakażających OUN oraz różnorodność wywoływanych przez nie chorób jest zaskakująco duża. Dla uproszczenia choroby te można zaklasyfikować do trzech grup (Tab. I). Do pierwszej zalicza się zakażenia ostre, do których należą m.in. wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, *poliomyelitis*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu czy też zapalenie mózgu. Do grupy drugiej zalicza się ostre zespoły poekspozycyjne wśród których wyróżniamy zespół Guillain-Barre'a, zespół Reye'a czy też pozakaźne lub poszczepienne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego. Do grupy trzeciej zaklasyfikowano rzadko występujące, aczkolwiek zazwyczaj śmiertelne, wirusowe zakażenia przewlekłe [7].

Neuroinfekcje mogą wywoływać wirusy zawierające w swym genomie zarówno DNA, jak i RNA. Do wiru-

Tabela I
Zakażenia ośrodkowego układu nerwowego wywoływane przez wirusy DNA

Zakażenia ostre	
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	HSV-2
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	HSV-1, VZV, CMV, HHV-6
Zespoły poekspozycyjne	
Pozakaźne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego	VZV
Zespół Guillain-Barre'a	EBV, CMV, HHV-6
Zespół Reye'a	VZV
Stwardnienie rozsiane	EBV, HHV-6, JCV
Zakażenia przewlekłe	
Postępująca wielogniskowa leukencefaloptia	JCV

sów DNA, omówionych w tej części pracy, zakażających zarówno pacjentów immunokompetentnych, jak i osoby z niedoborami immunologicznymi, należą herpeswirusy ludzkie (*Human herpesviruses* – HHVs) (Tab. II) oraz poliowirus JC (JCV) [4].

2. Wirusowe zakażenia ostre OUN

Do zakażeń ostrych wywoływanych przez wirusy DNA zaliczamy m.in. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) oraz zapalenie mózgu. Aseptyczne

* Autor korespondencyjny: Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa, tel: 022 628 27 39, e-mail: sylwia.rynans@gmail.co

Tabela II
Zakażenia i choroby ośrodkowego układu nerwowego
wywołane przez herpeswirusy ludzkie

Wirus	Zakażenia / Choroby OUN
HSV-1	Zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie rdzenia
HSV-2	Zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie rdzenia
VZV	Zapalenie mózgu, zespół Reye'a, ostra ataksja, zespół Ramsey'a-Hunta
EBV	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillain-Barre'a, porażenie połowicze, zespół Alicji w Krainie Czarów
CMV	Zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barre'a, mielopatia, zapalenie siatkówki
HHV-6	Zapalenie mózgu, drgawki gorączkowe, porażenie połowicze, zespół Guillain-Barre'a

zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest wynikiem zapalenia i obrzęku opon mózgowo-rdzeniowych otaczających mózg i rdzeń kręgowy, które zazwyczaj ustępują bez następstw. Do charakterystycznych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych należą: ból głowy, sztywność karku, gorączka, czasem wymioty, a liczba zachorowań szacowana jest na 5–15 na 10 000 osób rocznie [5]. Zapalenie mózgu, zwane także encefalopatią (*encephalitis*) jest ciężkim zaburzeniem neurologicznym przebiegającym z klinicznymi objawami zaburzenia czynności mózgu. Wirusowe zapalenie mózgu jest najczęstszą przyczyną wszystkich zapaleń mózgu, a częstość jego występowania waha się od 3,5 do 7,4 na 100 000 przypadków [11].

2.1. Wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Spośród wirusów DNA, najczęstszym czynnikiem etiologicznym zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest HHV-2, zwany pospolicie wirusem opryszczki pospolitej typu 2 (*Herpes simplex virus type 2*; HSV-2). Wirusowe ZOMR mogą wywoływać także HHV-3 znany jako wirus opsy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*; VZV), HHV-4 znany jako wirus Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus*; EBV) oraz HHV-5 znany jako wirus cytomegalii (*Cytomegalovirus*; CMV). Zakażenia te są zazwyczaj łagodne i ustępują samoistnie po kilku dniach [10].

Powtarzające się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych związane z zakażeniem HSV-2 u dorosłych prowadzi do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych Mollareta [3]. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Mollareta występuje częściej u 36% kobiet oraz 11% mężczyzn i charakteryzuje się nawracającymi epizodami zapalenia opon mózgowych, stanów gorączkowych oraz ostrych bólów głowy trwających zwykle od 2 do 5 dni. Około 40% pacjentek, u których dochodzi do rozwoju tego syndromu, przechodziło w przeszłości zakażenie genitalne

HSV-2, powikłane zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Do nawrotu zakażenia dochodzi u ok. 20% tych osób. Choroba wymaga leczenia objawowego i ustępuje samoistnie [29].

2.2. Wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu

Najważniejszymi wirusami DNA powodującymi zapalenie mózgu są HSV, VZV, CMV oraz HHV-6. Zapalenia te zawsze przebiegają z jednoczesnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych [11].

Do rozwoju opryszczkowego zapalenia mózgu (*herpes simplex encephalitis*; HSE) może dojść u pacjentów w każdym wieku i niezależnie od płci, aczkolwiek jedna trzecia wszystkich zakażeń dotyczy osób pomiędzy 6 miesiącem a 2 rokiem życia, natomiast połowa zakażeń dotyka pacjentów powyżej 50 roku życia [31]. Wynika to najprawdopodobniej z rozwoju zakażeń pierwotnych u grupy młodszej wiekowo, a w przypadku pacjentów starszych – z reaktywacji zakażenia latentnego. W Stanach Zjednoczonych HSE występuje z częstością 1 przypadku na 250 000 mieszkańców rocznie. Zapalenie mózgu wywołane przez HSV-1 jest ciężką chorobą charakteryzującą się wysokim stopniem śmiertelności, sięgającym do 70% w przypadkach braku terapii [9, 29]. Objawami wskazującymi na zapalenie mózgu związane z zakażeniem wirusem opryszczki są drgawki, bezdech, paraliż lub śpiączka. Około 90% przypadków opryszczkowego zapalenia mózgu u dzieci i dorosłych wywołanych jest zakażeniem HSV-1 [9], podczas gdy HSV-2 związany jest z HSE u noworodków oraz pacjentów z obniżoną odpornością, głównie zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (*Human immunodeficiency virus*; HIV) lub po zabiegach transplantacji. U osób tych może dojść do rozwoju ostrego nekrotyzującego zapalenia mózgu [20]. Czynnikiem etiologicznym zapalenia mózgu u dzieci starszych jest zwykle HSV-1. Zakażenie to rozpoczyna się niespecyficznymi gorączką, bólami głowy, wymiotami, złym samopoczuciem oraz zaburzeniami behawioralnymi. Następnie pojawiają się objawy ogniskowe takie jak afazja, zaburzenia pola widzenia czy też niedowład połowiczny, a u 40% dzieci występują drgawki gorączkowe [3].

Zapalenie mózgu jest rzadką komplikacją zakażenia VZV u osób dorosłych oraz pacjentów z niedoborami immunologicznymi. Zapalenie to może występować w postaci waskulopatii obejmującej duże lub małe naczynia albo zapalenia wyściółki komór. Waskulopatia obejmująca duże naczynia rozwija się głównie u dorosłych pacjentów immunokompetentnych, natomiast do waskulopatii obejmującej małe naczynia oraz zapalenia wyściółki komór dochodzi niemal jedynie u osób z obniżoną odpornością. Do objawów zapalenia mózgu związanego z zakażeniem VZV należą bóle głowy, drgawki,

ogniskowy deficyt neurologiczny oraz zmiany umysłowe [27]. U pacjentów po zapaleniu mózgu będącym powikłaniem zakażenia VZV może dojść do spowolnienia funkcji poznawczych, utraty pamięci czy też zmian emocjonalnych i behawioralnych. Są to typowe objawy rozwoju zaburzeń poznawczych typu podkorowego, które mogą prowadzić do demencji [16]. Do zgonu dochodzi w 5–10% przypadków [11].

Zapalenie mózgu związane z zakażeniem CMV ma zwykle postać rozlaną i występuje u chorych na AIDS z liczbą limfocytów CD4⁺ poniżej 50 komórek/mm³ krwi. W przebiegu zapalenia mózgu dochodzi do zapalenia komórek i mózgu, w których zmiany nekrotyczne zajmują obszary okołokomorowe. Zakażenia cytomegalowirusem rzadko dotyczą dzieci immunokompetentnych, aczkolwiek mogą być u nich powiązane z samooograniczającym się zapaleniem mózgu. Pojawiają się wtedy symptomy takie jak bóle głowy, gorączka, zaburzenia świadomości czy też drgawki [15].

HHV-6 wykazuje wysokie powinowactwo do ośrodkowego układu nerwowego. W tkankach mózgu immunokompetentnych osób dorosłych częstość detekcji wirusa przy użyciu PCR wynosi od 15 do 85%, co świadczy o bezpośrednim zakażeniu oraz latencji wirusa w OUN [32]. W przypadku reaktywacji HHV-6 u pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) może dojść do zapalenia mózgu, czego konsekwencją może być zaburzenie czynności hipokampa, zaburzenie snu czy też utrata pamięci krótkotrwałej [6]. Bardzo rzadko zdarzają się przypadki jednoczesnego rozwoju zapalenia mózgu oraz zespołu Guillain-Barre'a u osób po HSCT. W Polsce pierwszy taki przypadek opisany w 2009 roku dotyczył pacjentki, która w 145 dniu po transplantacji została hospitalizowana z powodu reaktywacji zakażenia CMV. W przebiegu leczenia u kobiety doszło do rozwoju zapalenia mózgu, powikłanego zespołem Guillain-Barre'a, którego zdiagnozowanym czynnikiem etiologicznym był HHV-6 [28]. Zapalenie mózgu jest sporadycznym, ale potencjalnie śmiertelnym stanem rozwijającym się u biorców narządów unaczynionych zakażonych HHV-6. Do rozwoju zapalenia mózgu dochodzi średnio w 24 dniu po przeszczepieniu, a u pacjentów obserwuje się zakłopotanie, zaburzenia świadomości oraz dezorientację [30]. Chociaż rokowania po zapaleniu mózgu, wywołanym zakażeniem HHV-6, są pomyślne, zdarzają się przypadki śmiertelne oraz incydenty porażenia połowicznego czy też opóźnienia rozwoju umysłowego [32].

3. Ostre zespoły poekspozycyjne

Do zespołów poekspozycyjnych, będących wynikiem ekspozycji człowieka na żywe lub inaktywowane wirusy DNA albo ich antygeny należą zespół Guillain-Barre'a,

zespół Reye'a oraz półpasiec [7]. Istnieją także doniesienia mówiące o powiązaniu niektórych zakażeń wirusami DNA ze stwardnieniem rozsianym [13].

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, zwana Zespołem Guillain-Barre'a rozwija się u 0,6–4 na 100 000 osób rocznie [17]. Zakażenie CMV jest czynnikiem powodującym ok. 10–15% przypadków zespołu Guillain-Barre'a, charakteryzującego się szybko rozwijającym się niedowładem kończyn. Podłoże choroby jest prawdopodobnie autoimmunologiczne, z udziałem zarówno komórkowej, jak i humoralnej odpowiedzi immunologicznej [15]. EBV może wywoływać szereg objawów neurologicznych, włączając zespół Guillain-Barre'a, a zaburzenie te występuje u 1–5% osób chorych na mononukleozę zakaźną [3, 14]. Z zespołem Guillain-Barre'a może być również skorelowane zakażenie HHV-6 [32].

Pierwotne zakażenie VZV może być powiązane z zespołem Reye'a, czyli ostrej encefalopatii przebiegającej z objawami niewydolności wątroby. Zespół ten rozwija się u poniżej 0,1% dzieci immunokompetentnych, natomiast znacznie częściej pojawia się u dzieci z zaburzeniami odporności lub chorych na AIDS [3]. W przebiegu zespołu Reye'a może dojść do obrzęku mózgu oraz śmierci około 30% chorych [25].

Do reaktywacji zakażenia VZV dochodzi u 10–20% populacji w następstwie osłabienia wydolności układu immunologicznego. Częstość zachorowań wzrasta u osób starszych, chorych na zespół nabytego niedoboru odporności (Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS) lub pacjentów z zaburzeniami odporności. W trakcie reaktywacji VZV jest uwalniany wzdłuż nerwu, wywołując charakterystyczne zmiany pęcherzykowe zwane półpascem. Po fazie objawów prodromalnych rozpoczyna się faza ostra. Zmiany skórne pojawiają się jednostronnie, najczęściej w obrębie jednego dermatomu, i znikają po 7–10 dniach [25]. Reaktywacja VZV u pacjentów immunokompetentnych może być przyczyną zapalenia nerwów lub zapalenia splotu nerwowego. Zapalenie nerwów może prowadzić do zespołu Ramsay'a-Hunta, objawiającego się bólem zlokalizowanym w okolicy unerwianej przez zajęty nerw, który często promieniuje do ucha, pęcherzykową wysypką w okolicy małżowiny usznej oraz porażeniem nerwu twarzowego [22]. Neuralgia półpaścowa (postherpetic neuralgia; PHN), definiowana jako ból utrzymujący się ponad 30 dni od ostrej fazy zakażenia, jest najczęstszą komplikacją neurologiczną półpaśca u osób powyżej 55 roku życia. Nerwobóle mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy, a u 20% chorych nawet ponad rok. PHN jest częstą przyczyną depresji oraz bezsenności [25]. Pomimo licznych badań klinicznych nad czynnikami przeciwwirusowymi, steroidami i środkami usmierzającymi ból, jak dotąd nie opracowano skutecznego lekarstwa na nerwobóle [22]. Oprócz starszego wieku, czynnikami ryzyka rozwoju

neuralgii są ostry ból w trakcie przebiegu półpaśca, intensywne wysypki oraz ból odczuwalny przed pojawieniem się zmian skórnych [19].

Od wielu lat przeprowadzane są próby powiązania reaktywacji HHV-6 z rozwojem stwardnienia rozsianego. DNA HHV-6 wykryto we krwi 65% pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, a nawrót choroby skorelowany był z nasileniem wirerii, co mogło świadczyć o obecności aktywnego zakażenia wirusem. Badania, które wykazały wysoki poziom DNA w tkankach mózgu chorych na stwardnienie rozsiane, sugerują reaktywację wirusa ze stanu letencji w czasie trwania choroby. Jakkolwiek żadne z przeprowadzonych badań nie dowodzą, że HHV-6 jest bezpośrednim czynnikiem rozwoju stwardnienia rozsianego [12]. Jak dotąd nie wiadomo również, czy EBV jest czynnikiem etiologicznym rozwoju stwardnienia rozsianego czy też obecność przeciwciał swoistych wobec EBV u 99% chorych jest wynikiem jego reaktywacji w trakcie choroby [2]. W prospektywnych badaniach serologicznych przeprowadzonych na grupie 62 439 kobiet, Ascherio i wsp. zaobserwowali znaczny wzrost poziomu EBV-swoistych przeciwciał w surowicy pacjentek na początku choroby [1]. Mimo, iż udokumentowano zdolność EBV do wywoływania objawów neurologicznych we wszystkich częściach układu nerwowego człowieka, żadne badania nie dowiodły obecności DNA EBV świadczącego o replikacji, w mózgu pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane [13]. Wysoka zakaźność, zdolność do wywoływania zakażeń persystentnych oraz unikalna zdolność do wiązania komórek glejowych sugerują również, iż JCV może być czynnikiem etiologicznym rozwoju stwardnienia rozsianego [21]. Jakkolwiek do chwili obecnej nie udowodniono bezpośredniego wpływu zakażeń wirusowych na rozwój stwardnienia rozsianego, dlatego też badania w tym kierunku powinny być kontynuowane [13].

4. Przewlekłe zakażenia wirusowe

Jedynym wirusem DNA, wywołującym przewlekłe zakażenia OUN jest poliowirus JC (*Polyomavirus JC*; JCV), który w następstwie zakażeń w wieku dziecięcym przedostaje się do tkanek układu moczowego, gdzie powoduje zakażenie przetrwałe [18].

JCV ulega reaktywacji w wyniku osłabienia układu immunologicznego, głównie na skutek immunosupresji związanej z przeszczepieniem organów lub w przebiegu AIDS, powodując rozwój zespołu klinicznego znanego jako postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) [26]. Około 80% przypadków PML dotyczy pacjentów zakażonych HIV. W badaniu kohortowym EUROSida wykazano, że częstość PML wśród zakażonych HIV spadła z 10 przypadków na 1 000 osób do 1 przypadku

na 1 000 osób, dzięki wprowadzeniu wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (highly active antiretroviral therapy; HAART) [8]. PML jest zaburzeniem powodującym demielinizację tkanki nerwowej ośrodkowego układu nerwowego oraz pojawieniem się oligodendrocytów o nieprawidłowej budowie, będących głównym miejscem aktywnego zakażenia JCV. PML cechuje się niedowładem połowicznym, demencją, otępieniem, zaburzeniami mowy oraz widzenia [23]. W przebiegu choroby dochodzi do nasilenia objawów, a ciągu 3 do 6 miesięcy może nastąpić zgon pacjenta [18].

5. Podsumowanie

Wiele wirusów wykazuje silny neurotropizm, powodując choroby ośrodkowego układu nerwowego. Pato-mechanizm zakażenia wirusami DNA w większości przypadków jest nieznany. Wirusy te wywołują zakażenia, które można sklasyfikować w trzech grupach. Najczęściej czynnikiem etiologicznym zakażeń ostrych, takich jak ZOMR i zapalenie mózgu, jest HSV. Grupę drugą stanowią ostre zespoły poekspozycyjne takie jak wywoływany reaktywacją zakażenia VZV półpaśiec czy też zespół Guillain-Barre'a oraz zespół Reye'a, wywoływany przez inne herpeswirusy. Do grupy trzeciej zaliczmy zazwyczaj śmiertelne choroby przewlekłe takie jak postępująca wielogniskowa encefalopatia. Neuroinfekcje wirusowe powodują często zgon pacjenta, a u znacznej liczby ozdrowieńców obserwuje się trwałe następstwa neurologiczne. Niezmiernie ważna jest szybkie wykrywanie, profilaktyka oraz skuteczna terapia zakażeń ośrodkowego układu nerwowego wywoływanych wirusami DNA, aczkolwiek tematyka ta wykracza poza ramy tego artykułu.

Piśmiennictwo

- Ascherio A., Munger K.L., Lennette E.T., Spiegelman D., Hernán M.A., Olek M.J., Hankinson S.E., Hunter D.J.: Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis. A prospective study. *JAMA*, **286**, 3083–3088 (2001)
- Bagert B.A.: Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **9**, 405–410 (2009)
- Bale J.F. Jr: Human herpesviruses and neurological disorders of childhood. *Semin. Pediatr. Neurol.* **6**, 278–287 (1999)
- Chakraborty S., Nazmi A., Dutta K., Basu A.: Neurons under viral attack: victims or warriors? *Neurochem. Int.* **56**, 727–735 (2010)
- Chadwick D.R.: Viral meningitis. *Br. Med. Bull.* **75–76**, 1–14 (2006)
- Cheng F.W., Lee V., Leung W.K., Chan P.K., Leung T.F., Shing M.K., Li C.K.: HHV-6 encephalitis in pediatric unrelated umbilical cord transplantation: a role for ganciclovir prophylaxis? *Pediatr. Transplant.* **14**, 483–487 (2010)
- Collier L., Oxford J.: Human virology: a text for students of medicine, dentistry, and microbiology, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006, s. 223–228

8. d'Arminio Monforte A., Cinque P., Mocroft A., Goebel F.D., Antunes F., Katlama C., Justesen U.S., Vella S., Kirk O., Lundgren J; EuroSIDA Study Group: et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann. Neurol.* **55**, 320–328 (2004).
9. Dzieciatkowski T., Przybylski M., Marchel H., Prokopienko M., Kawecki D., Młynarczyk G.: Wykorzystanie techniki real-time PCR w diagnostyce opryszczkowego zapalenia mózgu jako powikłania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez *Listeria monocytogenes* – opis przypadku. *Post. Mikrobiol.* **49**, 325–328 (2010)
10. Erasmus M.: Viral infections of the central nervous system. *CME.* **29**, 190–193 (2011)
11. Ferrari S., Toniolo A., Monaco S., Luciani F., Cainelli F., Baj A., Temesgen Z., Vento S.: Viral Encephalitis: Etiology, Clinical Features, Diagnosis and Management. *Open. Infect. Diss. J.* **3**, 1–12 (2009)
12. Fotheringham J., Jacobson S.: Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: potential mechanisms for virus-induced disease. *Herpes.* **12**, 4–9 (2005)
13. Gilden D.H.: Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **4**, 195–202 (2005)
14. Gilden D.H., Mahalingam R., Cohrs R.J., Tyler K.L.: Herpesvirus infections of the nervous system. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **3**, 82–94 (2007)
15. Griffiths P.: Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes.* **11**, 95A–104A (2004)
16. Hokkanen L., Launes J., Poutiainen E., Valanne L., Salonen O., Sirén J., Iivanainen M.: Subcortical type cognitive impairment in herpes zoster encephalitis. *J. Neurol.* **244**, 239–245 (1997)
17. Israeli E., Agmon-Levin N., Blank M., Chapman J., Shoenfeld Y.: Guillain-Barré syndrome- a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **42**, 121–130 (2012)
18. Jiang M., Abend J.R., Johnson S.F., Imperiale M.J.: The role of polyomaviruses in human disease. *Virology.* **384**, 266–273 (2009)
19. Johnson R.W., Dworkin R.H.: Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ.* **326**, 748–750 (2003)
20. Kennedy P.G.E., Chaudhuri A.: Herpes simplex encephalitis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* **73**, 237–238 (2002)
21. Khalili K., White M.K.: Human demyelinating disease and the polyomavirus JCV. *Mult. Scler.* **12**, 133–142 (2006)
22. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Gilden D.H.: Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **125**, 770–780 (2001)
23. Kmiecik D., Dębicki S.: Rola wirusa JC w patogenezie chorób nowotworowych i zaburzeń związanych z osłabieniem odporności. *Post. Mikrobiol.* 5–14 (2008)
24. Majewska A., Dzieciatkowski T., Przybylski M., Łuczak M.: Półpasiec – reaktywacja zakażenia ludzkim herpeswirusem typu 3. *Zakażenia, zesz.* **3**, 58–64 (2006)
25. Mizuguchi M., Yamanouchi H., Ichiyama T., Shiomi M.: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol. Scand.* **115**, 45–56 (2007)
26. Rynans S., Dzieciatkowski T., Młynarczyk G.: Zakażenia ludzkimi poliomawirusami osób poddanych immunosupresji. *Post. Mikrobiol.* **50**, 3, 191–199 (2011)
27. Toledo P.V., Pellegrino L.N., Cunha C.A.: Varicella-zoster virus encephalitis in an AIDS patient. *Bras. J. Infect. Dis.* **8**, 255–258 (2004)
28. Tomaszewska A., Nasilowska-Adamska B., Dzieciatkowski T., Mariańska B.: Simultaneous human herpesvirus 6-associated encephalitis and Guillain-Barré syndrome in a patient after matched unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *Arch. Med. Sci.* **2**, 288–290 (2009)
29. Tyler K.L.: Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes.* **11**, 57A–64A (2004)
30. Vinnard C., Barton T., Jerud E., Blumberg E.: A report of human herpesvirus 6-associated encephalitis in a solid organ transplant recipient and a review of previously published cases. *Liver Transplant.* **15**, 1242–1246 (2009)
31. Ward K.N.: The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent. *J. Clin. Virol.* **32**, 183–193 (2005)
32. Yoshikawa T., Asano Y.: Central nervous system complications in human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev.* **22**, 307–314 (2000)