

# Herpes simplex-encefalitis

Laura Krogh Jørgensen & Trine Hyrup Mogensen



## STATUSARTIKEL

Infektionsmedicinsk  
Afdeling,  
Aarhus  
Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V07160478

Herpes simplex-encefalitis (HSE) er betegnelsen for infektion af hjerneparenkymet forårsaget af herpes simplex-virus (HSV). Det er en alvorlig tilstand, som medfører en høj risiko for neurologiske sequelae og ubehandlet har en høj dødelighed.

## FOREKOMST

HSE er den hyppigste form for infektiøs hjernebetændelse i den vestlige verden [1]. I et nyt dansk studium fandt man en incidens af HSE på 4,64 tilfælde pr. million indbygger pr. år, hvilket havde været stabilt i perioden 2004-2014 og uden sæsonvariation [2]. HSE kan forekomme i alle aldre og med ligelig kønsfordeling, men mere end halvdelen af tilfældene forekommer hos patienter over 45 år [3].

## ÆTIOLOGI OG PATOGENESE

Hos voksne er langt størstedelen (90%) af tilfældene af HSE forårsaget af infektion med type 1 (HSV-1), mens resten skyldes HSV-2 [3]. HSV er en kappebærende dobbeltstretget DNA- $\alpha$ -herpes-virus, som karakteriseres ved at etablere latent infektion, som senere kan reaktiveres [3]. Derudover udviser HSV tropisme for neuroner, hvilket forklarer infektion i centralnervesystemet (CNS). HSE hos børn ses oftest som led i en primær infektion med HSV, mens der hos voksne oftest er tale om reaktivering fra trigeminusgangliet, da 80% af alle voksne er seropositive for HSV-1 [4]. HSE er hyppigst lokaliseret til temporallapperne og sjældnere frontal-lapperne. Her er virus årsag til lytisk infektion med ødem og kan i svære tilfælde føre til hæmoragisk nekrose [4].

Inden for de seneste år er der kommet ny og bane-

brydende viden om genetisk disposition til HSE, idet defekter i innatimmunitet er påvist at være associeret med nedsat immunologisk »genkendelse« af HSV-1 og dermed nedsat antiviral type I-interferon (interferon (IFN)- $\alpha/\beta$ )-produktion i CNS hos en fraktion af patienter med HSE [5] (**Figur 1**). Denne sammenhæng blev først publiceret i 2006 i et studium, hvor man beskrev to børn, der havde HSE med defekt i UNC93B-molekylet, hvilket medførte nedsat endosomal *toll-like receptor* (TLR)-signalering og et markant reduceret cellulært antiviralt IFN- $\alpha/\beta$ -respons [6]. I forlængelse heraf blev der beskrevet øget modtagelighed for HSE hos to patienter med sjældne mutationer i TLR3 [7]. Forfatterne anførte allerede dengang, at fundet åbnede for muligheden af, at TLR3 havde en rolle i CNS infektioner med HSV og potentielt andre neurotrope virus. Baseret på en teoretisk forudsigtelse om, at andre molekyler, der havde en rolle i viral RNA-genkendelse nedstrøms for TLR3, kunne være associeret med HSE, blev der herefter identificeret en patient med mutation i genet, der koder for adaptormolekylet TRAF3 [8], to patienter med mutationer i adaptormolekylet TRIF [9] og to børn med HSE med mutation i kinasen TBK1 [10]. Senest er der identificeret en defekt i transkriptionsfaktoren IFN regulatorisk faktor (IRF)3 som genetisk ætiologi hos en voksen patient med HSE [11] (**Figur 1**). De initiale studier er foretaget med børn med HSE, men et senere studium tyder på, at de samme mutationer i TLR3-signalvejen også findes hos voksne patienter, og formentlig er prædisponerende faktorer for udvikling af HSE, uafhængigt af, om det drejer sig om en primærinfektion eller reaktivering fra latens [12]. Der foreligger et enkelt studium med i alt 85 franske børn med HSE, hvor der blev påvist mutationer i ovenstående molekyler i TLR3-signalvejen, og en vis andel af børnene havde familiehistorier med HSE, blodbeslægtede eller tidlig herpeskeratitis hos forældrene, alt sammen forenelige med en vigtig genetisk komponent i ætiologien til HSE [13].

En væsentlig implikation af ovenstående viden om genetisk disposition for HSE er, at der formentlig er en øget risiko for HSE-recidiv hos personer, der tidligere har haft HSE og defekter i IFN-produktionen. Således har man i en nyligt publiceret opgørelse, om end med et begrænset antal patienter, fundet recidiv hos 66% (4/6) børn med defekter i TLR3-signalvejen mod en recidivfrekvens i resten af kohorten på omkring 10%

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Herpes simplex-encefalitis (HSE) er en alvorlig sygdom, der ubehandlet har en høj mortalitet og morbiditet.
- ▶ Den årlige forekomst af HSE i Danmark er opgjort til 4,64 pr. million pr. år, hvilket har ligget stabilt gennem de seneste ti år.
- ▶ Ny viden om den genetiske baggrund for HSE, herunder specielt association til defekter i *toll-like receptor* 3-signalvejen, der kan resultere i nedsat interferon- $\alpha/\beta$ -produktion, kan få betydning for fremtidig genetisk testing, profylaktisk behandling og opfølgning af familier med forekomst af HSE.

(12/120) [14]. Dette rejser vigtige, men endnu uafklarede spørgsmål om genetisk testning, profylaktisk behandling med aciclovir og intensiveret behandling hos patienter og familiemedlemmer med disse defekter i TLR3-signalvejen og nedsat IFN-produktion i CNS.

### SYMPTOMATOLOGI

Symptombilledet for HSE kan være varierende med relativt ukarakteristiske symptomer. Det er vigtigt at påbegynde behandling med aciclovir, så snart den kliniske mistanke opstår, selvom det kan være på et uklart diagnostisk grundlag. De mest fremtrædende symptomer hos voksne er feber, hovedpine, bevidsthedspåvirkning samt evt. personlighedsændring, kramper og fokale neurologiske udfald [3] (Tabel 1). Specielt kan kramper være en alvorlig manifestation af HSE og kan forekomme enten som led i den akutte tilstand eller udvikles efterfølgende på grund af strukturel hjerneskade. De relativt ukarakteristiske symptomer ved HSE gør, at det ikke klinisk er muligt at skelne HSE fra andre former for CNS-infektion/inflammation eller psykose, hvorfor diagnostikken primært er baseret på de parakliniske undersøgelser.

### DIAGNOSTIK

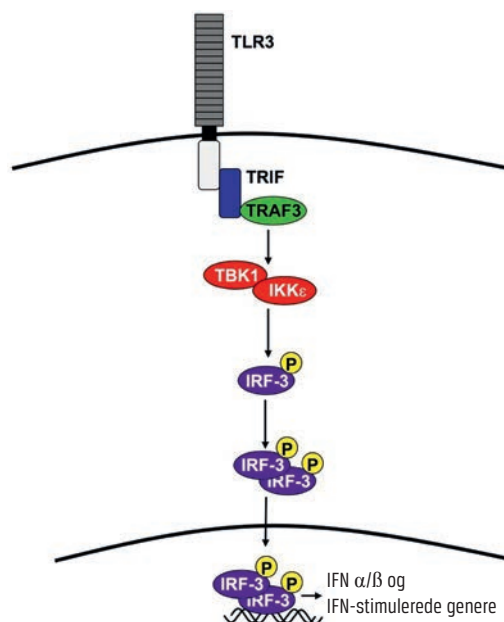
#### Paraklinik

Ved mistanke om HSE foretages der lumbalpunktur, der typisk vil vise mononukleær pleocytose med forhøjet proteinniveau, men normalt spinalglukoseniveau [15]. Den vigtigste diagnostiske undersøgelse for at stille diagnosen er påvisning af HSV-DNA i cerebrospinalvæsken ved polymerasekædereaktion (PCR)-teknik [15]. Sensitiviteten og specificiteten for denne undersøgelse er hhv. 98% og 94% [16]. Imidlertid kan man ved en negativ HSV-PCR ikke fuldstændig udelukke HSE, hvorfor relumbalpunktur i visse tilfælde vil være indiceret, hvis der efter 3-7 dage fortsat er klinisk mistanke om HSE [17]. Senere i sygdomsprocessen vil der også kunne påvises intratekal antistofsyntese ved ELISA-teknik, men denne undersøgelse har dog en væsentligt lavere sensitivitet end relumbalpunktur [16]. Det skal her anføres, at immunsupprimerede patienter (for eksempel sekundært til hiv, immunmodulerende behandling, organtransplantation eller cancer) sjældnere end immunkompetente har pleocytose, sjældnere har klassiske symptomer, kan have atypiske neuro-radiologiske fund og ofte har et mere fulminant forløb [18].

#### Radiologiske og neurofysiologiske fund

MR-skanning af cerebrum er den mest sensitive skanningsmetode til påvisning af HSE, da den kan vise tidlige forandringer i hjernen. Frontotemporale, asymmetriske hyperdense læsioner ses på de T2-vægtede MR-skanningssekvenser. I særlig grad benyttes FLAIR-

FIGUR 1



Under replikation af herpes simplex-virus (HSV) produceres dobbeltstretet RNA, som genkendes af *toll-like receptor* (TLR)3, hvilket medfører signalering via adaptormolekylerne TRIF og TRAF3. Nedstrøms herfor aktiveres kinasen TBK1, som via fosforylering aktiverer transkriptionsfaktoren IRF3 og inducerer IRF3-dimerisering, translokation til cellerkernen og aktivering af transkription af interferon (IFN)- $\alpha/\beta$  og IFN-stimulerede gener. Defekter i disse molekyler i TLR3-signalvejen, der medfører nedsat IFN  $\alpha/\beta$ -respons på HSV, er associeret med udvikling af herpes simplex-encefalitis.

sekvensen til påvisning af sådanne forandringer, omend nyere studier har vist, at diffusionsvægtede sekvenser synes at være mere sensitive end FLAIR i det tidlige forløb af HSE [19]. Karakteristiske fund ved MR-skanning vil være inflammatoriske tegn med høj signalintensitet temporalt samt en mild masseeffekt. Fund af bilateral involvering og læsioner uden for temporal-lapperne og den limbiske region tyder på anden diagnose end HSE [20]. Elektroencefalografiundersøgelse kan medvirke til at understøtte diagnosen og viser næsten altid abnormt resultat hos patienter med HSE [21]. Denne undersøgelse benyttes dog sjældent i den akutte diagnostik, men specielt for at adskille HSE fra for eksempel status epilepticus.

#### Diagnostisk kodning

Der er for nylig foretaget et epidemiologisk studium af den diagnostiske kodning for HSE i Danmark i perioden 2004-2014, hvor tre specifikke ICD-10-koder for HSE i Landspatientregistret blevet valideret [22]. Valideringen resulterede i fund af en samlet positiv prædiktiv værdi på 58% [22], hvilket kan have flere årsager, men det tyder på et behov for en mere strømlinet diagnosticeringsproces og en mere præcis brug af diagnosekoder for HSE. Flere af de fejldiagnosticerede patienter havde i stedet varicella zoster-virus-encefalitis eller meningitis af anden viral ætiologi [22].

#### BEHANDLING

HSE behandles med antiviral terapi i form af intravenøs infusion af aciclovir (10 mg/kg  $\times$  3) i 14-21 dage [17].

TABEL 1

Typiske symptomer for herpes simplex-encefalitis [3].

Symptomer	Hyppighed, %
Feber	90
Hovedpine	81
Bevidsthedspåvirkning	97
Personlighedsændringer	71
Kramper	67
Opkastning	46
Hukommelsestab	24
Fokale neurologiske udfald:	
Hemiparese	38
Dysfasi	76
Ataksi	40
Kraniervpareser	32

Aciclovir er generelt veltålt, men der ses bivirkninger i form af nefrotoksicitet og neurotoksicitet. Det er essentielt at starte denne behandling ved klinisk mistanke alene, da tidlig behandling har en afgørende betydning for prognosen [3]. Imidlertid er det i den akutte situation klinisk ikke muligt at skelne mellem viral encefalitis, bakteriel meningoencefalitis eller septisk encefalopati, hvorfor patienterne ligeledes bør dækkes ind med bredspektret antibiotika, indtil bakteriel infektion er udelukket. Eventuel seponering af aciclovir efter fund af negativ PCR for HSV-1/2 må bero på vurdering af den kliniske tilstand, og herunder hvor tidligt i sygdomsforløbet cerebrospinalvæsken er analyseret, da den kan udkomme falsk negativ i de første døgn [17]. Hos immunsupprimerede patienter må man som tidligere anført overveje at behandle efter andre kriterier og på videre indikation [18].

Foruden aciclovirbehandling kan en række former for adjuverende behandling overvejes. Kramper er et vigtigt klinisk problem, men i et nyligt publiceret Cochranereview konkluderede man, at der ikke eksisterede sikker evidens for en eventuel effekt af antiepileptisk medicin til hverken primær eller sekundær forebyggelse af kramper [23]. Herudover pågår der i øjeblikket et multinationalt randomiseret studie, hvor man undersøger eventuel positiv effekt af adjuverende behandling med kortikosteroidet dexamethason i analogi til brugen hos patienter med purulent meningitis [24]. Endelig har man i et multinationalt studie forsøgt med tre måneders efterfølgende behandling med valaciclovir, uden at man fandt nogen gunstig effekt på langtidsprognosen [25].

#### KOMPLIKATIONER OG PROGNOSE

HSE er som tidligere beskrevet en alvorlig sygdom, og ubehandlet vil dødeligheden være op mod 70% [3]. I de nyeste studier har man beskrevet etårdsdødelighe-

den til at være 10-18% [2, 26]. Morbiditet i form af neurologiske sequelae ses hos op mod halvdelen af de overlevende patienter [27]. Nyere studier på dette felt har overraskende vist en association mellem overstået HSE og efterfølgende udvikling af autoimmun encefalitis med anti-N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorantistoffer [28, 29]. Mulige patogenetiske mekanismer, som har været foreslået, inkluderer *molecular mimicry* gennem krydsreaktion mellem HSV og neuronale strukturer eller alternativt brist i immunologisk tolerans over for NMDA-receptoren og andre neuronale overfladeantigener, der er eksponeret til immunsystemet efter vævsdestruktion i et inflammeret miljø [28, 29].

De vigtigste faktorer, der prædikerer en dårlig prognose, er høj alder, graden af bevidsthedspåvirkning (specielt Glasgow comaskala-score < 6), varighed til start af behandling > 4 dage og udtalt påvirkning af hjerneparenkymet [2, 3, 17, 26]. I et dansk studium fra 2015 blev specielt HSE fundet at være associeret med efterfølgende markant nedsat beskæftigelse/erhvervs-evne og øget behov for pension, hvilket igen understreger sygdommens alvor og behovet for øget fokus på både forebyggelse, behandling og opfølgning [30].

#### KONKLUSION

HSE er en alvorlig sygdom, som fortsat har en relativ høj mortalitet og morbiditet. Hyppigheden af HSE har i en årrække været stigende, muligvis på grund af forbedret diagnostik, men i Danmark synes forekomsten at have været relativt stabil på 4,64 tilfælde pr. million pr. år. Selv om antiviral behandling med aciclovir har bedret prognosen for sygdommen, er det ikke lykkedes at udvikle nye forbedrede eller alternative antivirale eller antiinflammatoriske stoffer siden introduktion af aciclovir i 1980'erne, og der er derfor fortsat behov for kliniske studier, hvor man undersøger effekten af for eksempel adjuverende glukokortikoid eller IFN- $\alpha/\beta$ . Nyere studier har frembragt større forståelse af den genetiske og immunologiske basis for udvikling af HSE, og man har påvist, at defekter i TLR3 signalvejen, som resulterer i insufficient IFN- $\alpha/\beta$ -produktion, er en medvirkende årsag til HSE hos børn og voksne. Det er dog fortsat et åbent spørgsmål, hvorfor disse innate immundefekter bevirker selektiv øget modtagelighed for netop infektion med HSV-1/2, om der findes defekter i andre cellulære signalveje hos patienter med HSE, og ikke mindst hvor stor en andel af HSE-tilfældene, der er delvist genetisk betingede. Der er således fortsat mange uafklarede spørgsmål relateret til forståelsen af sammenhængen mellem genetiske og immunologiske defekter i innat immunitet og udvikling af HSE, og specielt bliver det en stor udfordring i fremtiden at translaterer denne nye viden til forbedret diagnostik, profylakse og behandling af patienter med HSE.

## SUMMARY

Laura Krogh Jørgensen & Trine Hyrup Mogensen:

Herpes simplex encephalitis

Ugeskr Læger 2017;179:V07160478

Herpes simplex encephalitis (HSE) is a rare disease, although it is the most common form of sporadic encephalitis worldwide. Recently, studies have provided important new insight into the genetic and immunological basis of HSE. However, even in the presence of antiviral treatment, mortality and morbidity remain relatively high. Therefore, precise and early diagnosis together with basic and clinical studies to gain better insight into the pathogenesis of HSE is a prerequisite for the development of improved prophylaxis and treatment of this severe disease.

**KORRESPONDANCE:** Laura Krogh Jørgensen. E-mail: laujorg@rm.dk

**ANTAGET:** 25. oktober 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 9. januar 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835-44.
2. Jørgensen L, Dalgaard L, Østergaard L et al. Incidence and mortality of herpes simplex encephalitis in Denmark: a nationwide registry-based cohort study. *J Infect* 4. okt 2016 (e-pub ahead of print).
3. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006;71:141-8.
4. Griffin D. Encephalitis, myelitis, and neuritis. I: Mandell G, Bennet J, Dolin R, red. *Principles and practice in infectious diseases*. Elsevier, 2005:1143-50.
5. Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L et al. Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:495-505.
6. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006;314:308-12.
7. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007;317:1522-7.
8. Perez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L et al. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity* 2010;33:400-11.
9. Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest* 2011;121:4889-902.
10. Herman M, Ciancanelli M, Ou YH et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med* 2012;209:1567-82.
11. Andersen LL, Mork N, Reinert LS et al. Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *J Exp Med* 2015;212:1371-9.
12. Mork N, Kofod-Olsen E, Sorensen KB et al. Mutations in the TLR3 signaling pathway and beyond in adult patients with herpes simplex encephalitis. *Genes Immun* 2015;16:552-66.
13. Abel L, Plancoulaine S, Jouanguy E et al. Age-dependent Mendelian predisposition to herpes simplex virus type 1 encephalitis in childhood. *J Pediatr* 2010;157:623-9.
14. Lim HK, Seppanen M, Hautala T et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology* 2014;83:1888-97.
15. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B et al. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991;337:189-92.
16. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1995;171:857-63.
17. 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.
18. Tan IL, McArthur JC, Venkatesan A et al. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology* 2012;79:2125-32.
19. Renard D, Nerrant E, Lechiche C. DWI and FLAIR imaging in herpes simplex encephalitis: a comparative and topographical analysis. *J Neurol* 2015;262:2101-5.
20. Chow FC, Glaser CA, Sheriff H et al. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis* 2015;60:1377-83.
21. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010;17:999-e57.
22. Jørgensen LK, Dalgaard LS, Østergaard LJ et al. Validity of the coding for herpes simplex encephalitis in the Danish National Patient Registry. *Clin Epidemiol* 2016;8:133-40.
23. Pandey S, Rathore C, Michael BD. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures in viral encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD010247.
24. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M et al. 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.
25. Gnann JW, Jr, Skoldenberg B, Hart J et al. Herpes simplex encephalitis: lack of clinical benefit of long-term valacyclovir therapy. *Clin Infect Dis* 2015;61:683-91.
26. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Skoldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis* 2007;45:875-80.
27. 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.
28. Leyboldt F, Titulaer MJ, Aguilar E et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology* 2013;81:1637-9.
29. Pruss H, Finke C, Holtje M et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 2012;72:902-11.
30. Roed C, Sorensen HT, Rothman KJ et al. Employment and disability pension after central nervous system infections in adults. *Am J Epidemiol* 2015;181:789-98.