

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V11210879

# Genetisk og immunologisk baggrund for herpes simplex-encefalitis

Ingrid Wiggers<sup>1</sup> & Trine Hyrup Mogensen<sup>1, 2</sup>

1) Institut for Biomedicin, Health, Aarhus Universitet, 2) Afdeling for Infektionssygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V11210879

**HOVEDBUDSKABER**

- Trods adækvat behandling er herpes simplex-encefalitis (HSE) associeret med en høj morbiditet.
- Det estimeres, at 10-15% af HSE-tilfælde skyldes underliggende monogene immundefekter.
- Kendskabet til sygdommens genetiske ætiologi muliggør profylakse og målrettet behandling.

Herpes simplex-virus type 1 (HSV-1) er en af de mest udbredte infektioner på verdensplan med en seroprævalens på 80-85% blandt unge voksne. Virus giver anledning til et spektrum af kliniske manifestationer, der spænder fra asymptomatiske til hastigt progredierende fatale tilstande. Herpes simplex-encefalitis (HSE) er en sjælden komplikation til primærinfektion eller reaktivering af latent HSV-1. Trods rettidig behandling med aciclovir er HSE-mortaliteten 5-9%, og neurologiske sequelae er reglen snarere end undtagelsen [1]. Den årlige incidens er 4-5 pr. million svarende til 25-30 tilfælde i Danmark [2], og det er typisk børn og ældre uden underliggende sygdom, der rammes [1].

Hvorfor udvikler et fåtal af i øvrigt raske herpesinficerede personer livstruende HSE, når majoriteten oplever milde eller ingen symptomer? Spørgsmålet stod ubesvaret i årevis. I de seneste 15 år er adskillige monogene immundefekter, der disponerer til HSE, dog blevet identificeret. Disse opdagelser giver os ikke bare et indblik i det immunologiske maskinrum, men de kan også bane vejen for udvikling af målrettet og profylaktisk behandling. I det følgende gennemgås den genetiske baggrund for isoleret HSE, og det diskuteres, hvordan denne viden potentielt på sigt kan implementeres i klinisk praksis.

**DET INNATE IMMUNRESPONS PÅ HERPES SIMPLEX-VIRUS TYPE 1-INFEKTION**

HSV-1 overføres typisk ved slimhindekontakt og inficerer slimhinder oralt eller sjældnere genitalt

ved primærinfektionen. Fra mundslimhinden transporteres virus retrogradt via n. trigeminus til ganglion trigeminale, hvor livslang latens etableres. Periodelvise reaktiveringer herfra til hud og slimhinde erkendes klinisk som herpes labialis, mens invasion af centralnervesystemet (CNS) via bulbus olfactorius eller trigeminusnerverne giver anledning til HSE [3].

HSV-1 bærer karakteristiske mikrobielle fingeraftryk, pathogen-associated molecular patterns, der genkendes af værtsreceptorer, pattern recognition receptors (PRRs). Genkendelsen medfører frigivelse af interferon type I (IFN-I) og cytokiner fra værtscellen, og disse signalmolekyler inducerer via autokrine og parakrine mekanismer ekspresion af en lang række IFN-stimulerede gener, hvorved virusreplikation i inficerede celler hæmmes, og infektion af naboceller begrænses [4]. Toll-like receptors (TLRs) er blandt de PRRs, der orkestrerer et tidligt antiviralt respons mod HSV-1 [5]. Til denne familie hører TLR3, som findes i endosommembraner i blandt andet neuroner, astrocytter og mikroglia. Receptoren genkender dobbeltstrenget RNA (dsRNA) genereret ved replikation af HSV-1-genomet og har vist sig at være afgørende for immunologisk kontrol af herpesvirusinfektioner, specielt i CNS [6].

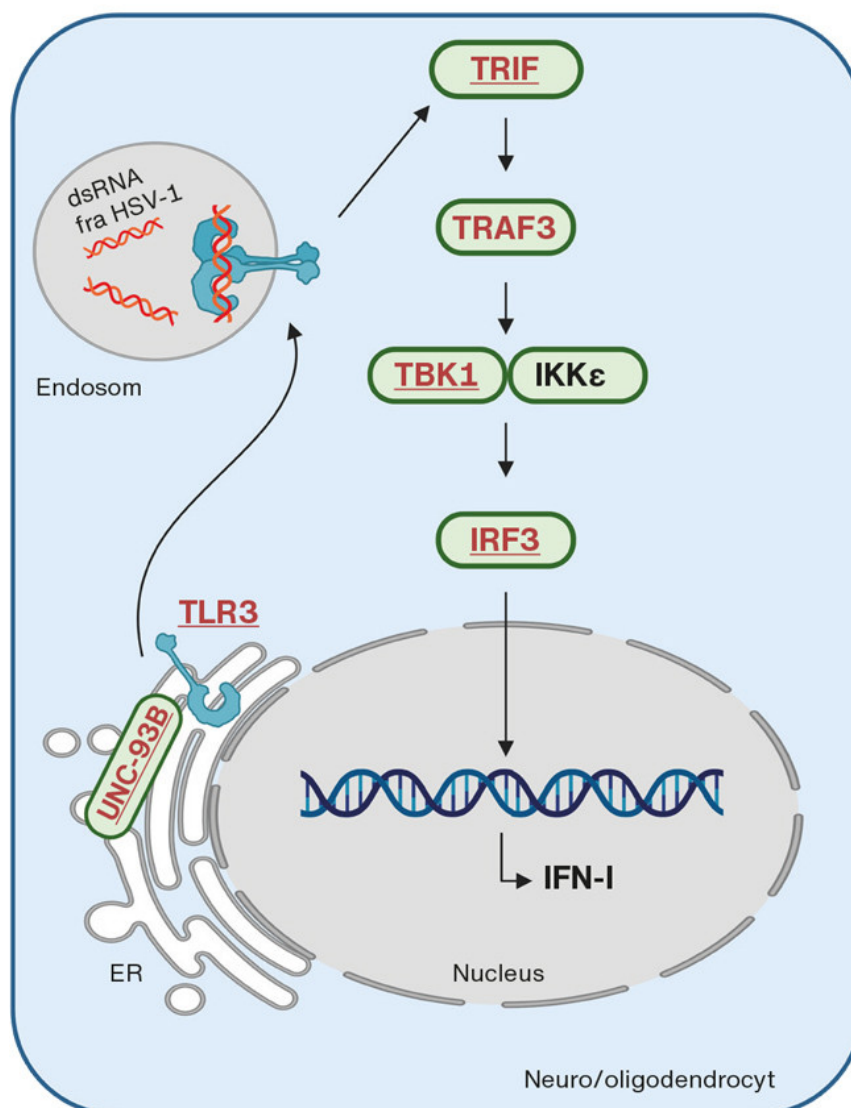
## MONOGENE PRIMÆRE IMMUNDEFEKTER, DER DISPONERER TIL HERPES SIMPLEX-ENCEFALITIS

I årtier har det været velkendt, at alvorlige kliniske præsentationer af infektionssygdomme kan skyldes underliggende sjældne monogene immundefekter. At HSE var blandt disse sygdomme stod dog klart for de færreste; restriktionen af infektionen til ét organsystem, patienternes ofte intakte immunitet over for andre mikroorganismer og det tilsyneladende fravær af familiære ophobninger talte imod en genetisk ætiologi [7]. Ikke desto mindre blev det fra midten af 2000'erne tydeligt, at visse tilfælde af isoleret HSE kan tilskrives netop monogene immundefekter.

### Herpes simplex-encefalitis med kompromitteret interferon type I-immunitet i centralnervesystemet

*Casrouge et al* [8] rapporterede som de første mutationer i *UNC93B1* i to tilfælde af isoleret pædiatrisk HSE. Genet koder for UNC-93B, der faciliterer transport af TLR3 fra det endoplasmatiske retikulum til endosomer, hvorfra receptoren genkender dsRNA [6]. Studiet peger på, at defekter i TLR3-signalvejen – via utilstrækkelig IFN-sekretion – medfører ukontrolleret virusreplikation og dermed en højere grad af virusinduceret celledød (Figur 1) [8].

**FIGUR 1** Overblik over defekterne i TLR3-IFN-signalvejen, der er identificeret hos patienter med HSE [6, 9, 10]. Mutationerne medfører nedsat produktion af IFN-I og hæmmer dermed det antivirale respons. Gendefekter associeret med HSE er fremhævet med rød skrift, og i de tilfælde, hvor de også disponerer til svær COVID-19, er de understreget.



dsRNA = dobbeltstrenget RNA; ER = endoplasmatisk retikulum; HSE = herpes simplex-encefalitis; HSV = herpes simplex-virus; IFN = interferon; IKK = let kappa B-kinase; TBK = TRAF-associeret nuklearfaktor kappa B-aktivator-bindende kinase; TIR = toll-interleukin-1-receptor; TLR = toll-like receptor; TRAF = tumornekrosefaktor-receptor-associeret faktor; TRIF = TIR-domæneindeholdende adapter-inducerende interferon-β.

Hypotesen blev yderligere understøttet med identifikationen af adskillige mutationer i TLR3 blandt patienter med isoleret HSE [11-14]. Et væsentligt fund var, at de HSV-1-inducerede IFN-niveauer udelukkende var reducerede i nogle celletyper [11, 12]. Sidenhen er neuroner og

oligodendrocytter blevet identificeret som celletyper, der er særligt afhængige af TLR3-medieret immunitet i forsvaret mod HSV-1 [15]. I mange andre celler er TLR3-IFN-aksen formentlig ikke afgørende for initiering af et antiviralt respons på grund af forekomsten af andre innate immunreceptorer, der genkender HSV-1. Dette kan potentielt forklare fraværet af viral dissemination uden for CNS og den normale immunitet over for andre patogener, der observeres blandt patienter med HSE [11, 12].

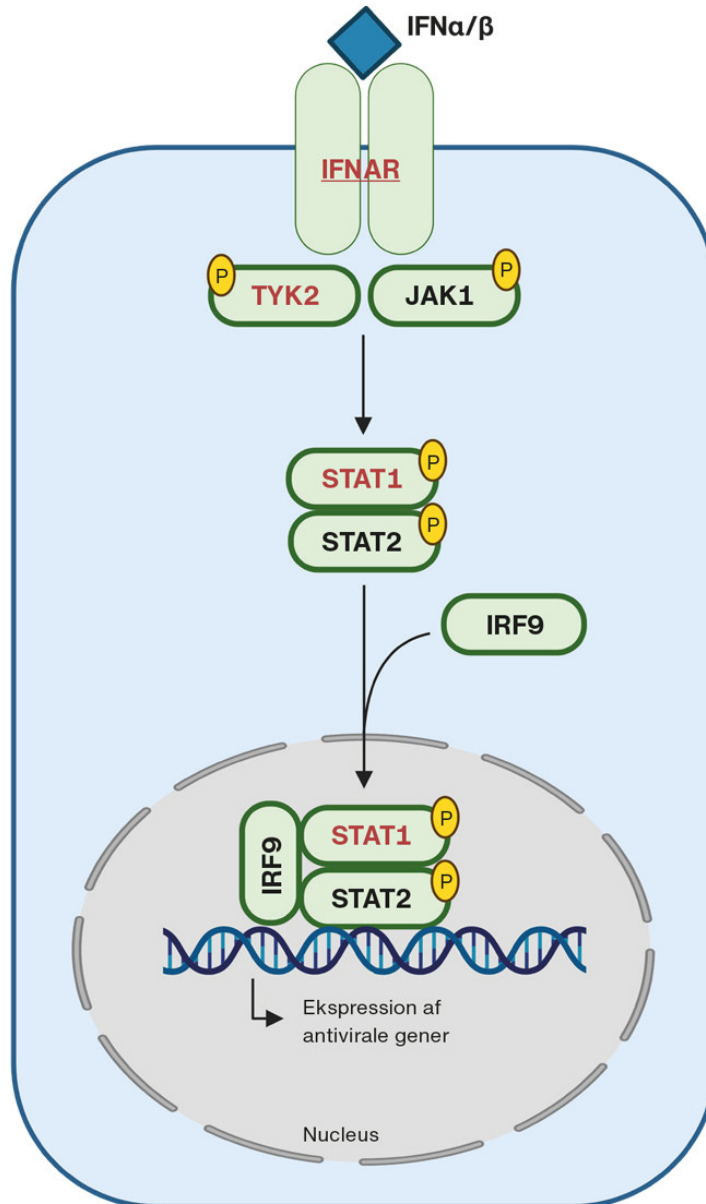
TLR3-IFN-aksens afgørende betydning for det antivirale respons mod HSV-1 blev konsolideret, da mutationer i *TRIF*, *TRAF3*, *TBK1* og *IRF3* blev identificeret i patientgruppen [14, 16-19]. Generne koder for proteiner, som rekrutteres ved stimulation af TLR3 og dermed er nødvendige for induktion af IFN-I-ekspression [9]. Mutationer i *IFNAR1*, *TYK2* og *STAT1* er desuden blevet beskrevet blandt patienter med HSE [14, 20]. Mens defekter i TLR3-IFN-aksen hæmmer produktionen af IFN-I, resulterer de ovennævnte mutationer i dysfunktionel signalering ved binding af IFN-I til IFN-receptoren (**Figur 2**). Selvom celler fra patienter med kompromitteret IFN-I-immunitet udviser forøget virusreplikation, er der ingen sikker klinisk evidens for hverken øget HSV-1-load, øget inflammation i cerebrospinalvæsken eller alvorligere forløb af HSE i denne patientgruppe. Dog har et studium vist markant øget risiko for HSE-recidiv inden for en kort årrække hos børn med defekter i TLR3-signalvejen [13].

### Herpes simplex-encefalitis med upåvirket interferon type I-immunitet

I en HSE-kohorte fandt man ved helgenomsekventering i 2019 en ophobning af mutationer i *SNORA31*, der koder for et regulatorisk mikro-RNA [3]. Funktionelle immunologiske undersøgelser bekræftede en kausal sammenhæng mellem mutationerne og patienternes øgede HSV-1-modtagelighed. Det samme var tilfældet for en mutation i *DBRI* hos to børn med HSE [21]. Mutationen i *DBRI* medfører abnorm mRNA-processering, hvilket gennem en delvist ukendt mekanisme disponerer til HSE.

I overensstemmelse med den lave incidens af HSE er de sygdomsfremkaldende genvarianter alle meget sjældne med en minor allel-frekvens < 0,01% i baggrundsbefolkningen. Samlet set estimeres det, at sådanne patogener genvarianter er til stede hos 10-15% af patienter med HSE. På kasuistisk basis er HSE desuden blevet associeret med glioblastom samt sekundær immundefekt i form af hiv, lymfom og immunsupprimerende behandling, men de fleste HSE-tilfælde forbliver uforklarede [22-24].

**FIGUR 2** Illustration af defekter i interferon type I receptoren og molekyler nedstrøms herfor identificeret i patienter med HSE [1, 4, 10, 20]. Nedsat respons på IFN-I medfører reduceret ekspression af antivirale gener og hermed kompromitteret antiviralt forsvar mod HSV-1. Gendefekter associeret med HSE er fremhævet med rød skrift, og i de tilfælde, hvor de også disponerer til svær COVID-19, er de understreget.



HSE = herpes simplex-encefalitis; HSV = herpes simplex-virus; IFNα/β = interferon-α/β; IFNAR = interferon-α/β-receptor; IRF = interferonresponsfaktor; JAK = januskinase; STAT = signaltransducer og aktivator af transkription; TYK = tyrosinkinase.

## KLINISKE PERSPEKTIVER

De skitserede studier har bibragt værdifuld viden om basale sygdomsmekanismer og har afdækket konkrete mål for farmakologisk intervention. Dette giver mulighed for udvikling af nye principper til profylakse og behandling samt identifikation af individer med øget risiko for at udvikle HSE.

## Farmakologiske kandidater

Mindst én fraktion af HSE-tilfælde kan tilskrives et utilstrækkeligt intracellulært immunrespons i inficerede celler, hvorfor immunstimulerende midler kan være berettigede. Den foreliggende litteratur indikerer entydigt, at IFN-behandling af celler med defekter i TLR3-IFN-aksen forud for HSV-1-infektion normaliserer det cellulære forsvar mod virus [8, 11-13, 16, 18]. IFN-baseret adjuverende behandling er derfor en oplagt farmakologisk kandidat, hvis effekt ikke nødvendigvis er begrænset til patienter med medfødte defekter i IFN-immunitet; en musemodel har vist, at aciclovir-IFN $\alpha$ -kombinationsterapi nedsætter mortalitetsraterne signifikant sammenlignet med aciclovirmonoterapi [25].

Tillæg af IFN $\beta$  til aciclovirbehandling af børn med fokal viral encefalitis har i et klinisk studium reduceret mortaliteten og forekomsten af sequelae signifikant i subpopulationen af patienter med hypodense temporale læsioner på CT [26]. I hele patientgruppen er behandlingsregimet dog ikke fundet signifikant bedre end aciclovirbehandling alene. Immunstimulation bør formentlig forbeholdes patienter i den tidlige fase af HSE, da behandlingen senere i forløbet kan forværre hjerneødem og give anledning til inflammatorisk medierede vævsnekroser. Derimod ville immunhæmmende behandling med steroid teoretisk forventes at reducere immunpatologi og forbedre klinisk outcome senere i forløbet, om end klinisk evidens for en sådan praksis ikke foreligger på nuværende tidspunkt.

Personlig medicin tilbyder også spændende perspektiver inden for HSE-behandling. Vores kendskab til de underliggende genetiske defekter bag HSE muliggør design af farmaka specifikt målrettet mod de afficerede proteiner. Som eksempel kan nævnes chaperoneterapi, der er baseret på anvendelse af små molekyler til stabilisering af muterede proteiner, hvis funktion herved delvist kan genvindes. Behandlingsformen har vist sig nyttig i håndteringen af lysosomale aflejringssygdomme, men anvendelsen kan potentielt udbredes til andre tilstande forårsaget af muterede proteiner – herunder udvalgte tilfælde af HSE.

## Profylakse

Opdagelsen af en genetisk komponent i HSE åbner muligheden for genetisk testning af familier med forekomst af sygdommen og profylaktisk behandling af prædisponerede personer. Profylaktiske tiltag kan yderligere målrettes non-HSV-1-serokonverterede børn samt ældre uanset HSV-1-serostatus, da HSE-incidensen topper i disse aldersgrupper [27]. Idet HSE-relaps tilsyneladende er overrepræsenteret blandt patienter med medfødte defekter i TLR3-IFN-aksen, kan klinisk opfølgning og livslang profylakse af tidligere patienter med HSE og med disse mutationer overvejes [13]. Korrektur af kendte mutationer med teknikker som CRISPR/Cas udgør et andet fremtidsperspektiv [28].



## KONKLUSION

For mere end 100 år siden undrede pionerer inden for immunologien sig over, hvorfor det kliniske forløb af en infektionssygdom varierer mellem individer. I dag er spørgsmålet omkring den enorme interindividuelle variation i sygdomsforløb efter infektion med en given mikroorganisme stadig relevant og kun delvist forklaret. Hvorfor udvikler en fraktion af i øvrigt raske HSV-1-inficerede personer livstruende HSE, når størstedelen slipper med milde eller ingen symptomer? I lyset af de præsenterede studier kan HSE ikke længere kategoriseres som en sygdom, der har et rent infektiøst ophav. Manglen på viral inddæmning, der er karakteristisk for patienter med HSE, skyldes en bred vifte af funktionelt relaterede monogene immundefekter i mindst én undergruppe af patienterne. Disse sygdomsfremkaldende genmutationer kompromitterer blandt andet de innate immunmekanismer, der genkender HSV-1 tidligt under infektionen og effektuerer et antiviralt respons. Kendskabet til den genetiske ætiologi bag HSE muliggør profylakse af prædisponerede personer og giver os konkrete mål for udvikling af farmaka.

Ud over de kliniske perspektiver i studierne har de værdi af mere akademisk karakter, da de har udvidet vores forståelse af primære immundefekter (PID). Tidligere betragtede man PID som en gruppe af kroniske sygdomme, der debuterer tidligt og disponerer patienten til multiple infektioner. Studier som de beskrevne illustrerer dog, at PID dækker over et kontinuum af tilstande; patienter med HSE, der udelukkende har en øget modtagelighed over for HSV-1, lider af en PID lige såvel som patienter med mere gennemgribende immundefekter.

Endelig er det interessant, at de seneste års studier af den genetiske og immunologiske baggrund for udvikling af HSE har kunnet bidrage med viden til den aktuelle SARS-CoV-2- og COVID-19-pandemi. Nylige studier har vist, at genetisk disposition til kritisk COVID-19-pneumoni er delvist overlappende med de signalveje, der er involveret i disposition til HSE, inklusive defekter i *TLR3*, *UNC93B1*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3* og *IFNAR1* (Figur 1 og Figur 2) [29]. Disse studier demonstrerer betydningen af integriteten af et stærkt, tidligt IFN-I-respons i bekæmpelse af virale infektioner. Desuden understreger de vigtigheden i at afdække sådanne sygdomsmekanismer for at identificere specielt sårbare individer og om muligt indlede tidlig profylakse og/eller intensiveret behandling. Selvom vores viden om HSE er øget væsentligt inden for de seneste 15 år, er store dele af ætiologien bag tilstanden fortsat ukendt. Yderligere grundforskning såvel som kliniske studier er forudsætninger for, at vi forhåbentlig en dag vil kunne give patienter med HSE en bedre prognose.

**Korrespondance** *Ingrid Wiggers*. E-mail: [ingridwiggers@yahoo.dk](mailto:ingridwiggers@yahoo.dk)

Antaget 1. februar 2022

Publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 18. april 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V11210879

## SUMMARY

### Genetics and immunology behind herpes simplex encephalitis

Ingrid Wiggers & Trine Hyrup Mogensen

Ugeskr Læger 2022;184:V11210879

Herpes simplex encephalitis is a devastating neurological disorder with a poor prognosis. For years, it remained elusive why a fraction of otherwise healthy individuals presented with the condition; this lack of insight has hampered understanding of disease pathogenesis and the development of novel effective therapies. However, recent studies have shown that the lack of viral containment can be caused by functionally related monogenic inborn errors of immunity at least in a subset of patients. This knowledge renders prophylactic measures and design of targeted therapies possible, as argued in this review.

## REFERENCER

1. Piret J, Boivin G. Innate immune response during herpes simplex virus encephalitis and development of immunomodulatory strategies. *Rev Med Virol.* 2015;25(5):300-19.
2. Jørgensen LK, Dalgaard LS, Østergaard LJ et al. Incidence and mortality of herpes simplex encephalitis in Denmark: a nationwide registry-based cohort study. *J Infect.* 2017;74(1):42-49.
3. Lafaille FG, Harschnitz O, Lee YS et al. Human SNORA31 variations impair cortical neuron-intrinsic immunity to HSV-1 and underlie herpes simplex encephalitis. *Nat Med.* 2019;25(12):1873-1884.
4. Alandijany T. Host intrinsic and innate intracellular immunity during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *Front Microbiol.* 2019;10:2611.
5. Paludan SR, Bowie AG, Horan KA, Fitzgerald KA. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):143-54.
6. Mielcarska MB, Bossowska-Nowicka M, Toka FN. Functional failure of TLR3 and its signaling components contribute to herpes simplex encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2018;316:65-73.
7. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(51):E7128-E7137.
8. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science.* 2006;314(5797):308-12.
9. Verma R, Bharti K. Toll like receptor 3 and viral infections of nervous system. *J Neurol Sci.* 2017;372:40-48.
10. Aoki S. BioRender. <https://biorender.com/> (12. jan 2021).
11. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science.* 2007;317(5844):1522-7.
12. Guo Y, Audry M, Ciancanelli M et al. Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med.* 2011;208(10):2083-98.
13. Lim HK, Seppänen M, Hautala T et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic



- heterogeneity and recurrence risk. *Neurology*. 2014;83(21):1888-97.
14. Mørk N, Kofod-Olsen E, Sørensen KB et al. Mutations in the TLR3 signaling pathway and beyond in adult patients with herpes simplex encephalitis. *Genes Immun*. 2015;16(8):552-66.
  15. Lafaille FG, Pessach IM, Zhang SY et al. Impaired intrinsic immunity to HSV-1 in human iPSC-derived TLR3-deficient CNS cells. *Nature*. 2012;491(7426):769-73.
  16. Sancho-Shimizu V, Pérez de Diego R, Lorenzo L et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4889-902.
  17. Pérez 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(3):400-11.
  18. 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(9):1567-82.
  19. Andersen LL, Mørk N, Reinert LS et al. Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *J Exp Med*. 2015;212(9):1371-9.
  20. Bastard P, Manry J, Chen J et al. Herpes simplex encephalitis in a patient with a distinctive form of inherited IFNAR1 deficiency. *J Clin Invest*. 2021;131(1):e139980.
  21. Zhang SY, Clark NE, Freije CA et al. Inborn errors of RNA lariat metabolism in humans with brainstem viral infection. *Cell*. 2018;172(5):952-965.e918.
  22. Schiff D, Rosenblum MK. Herpes simplex encephalitis (HSE) and the immunocompromised: a clinical and autopsy study of HSE in the settings of cancer and human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Hum Pathol*. 1998;29(3):215-22.
  23. Pfender N, Jelcic I, Linnebank M et al. Reactivation of herpesvirus under fingolimod: A case of severe herpes simplex encephalitis. *Neurology*. 2015;84(23):2377-8.
  24. Ng S, Le Corre M, Aloy E et al. Herpes simplex encephalitis shortly after surgery for a secondary glioblastoma: a case report and review of the literature. *World Neurosurg*. 2019;129:13-17.
  25. Wintergerst U, Gangemi JD, Whitley RJ et al. Effect of recombinant human interferon alpha B/D (rHu-IFN-alpha B/D) in combination with acyclovir in experimental HSV-1 encephalitis. *Antiviral Res*. 1999;44(1):75-8.
  26. Wintergerst U, Belohradsky BH. Acyclovir monotherapy versus acyclovir plus beta-interferon in focal viral encephalitis in children. *Infection*. 1992;20(4):207-12.
  27. 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(4):623-9, 629.e1.
  28. Mogensen TH. IRF and STAT transcription factors - from basic biology to roles in infection, protective immunity, and primary immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2018;9:3047.
  29. Zhang Q, Bastard P, Liu Z et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570.