

Herpes simplex-encefalitis: aanwijzingen voor herkenning, diagnostiek en behandeling

Herpes simplex encephalitis: indications for recognition, diagnostic evaluation and treatment

J.L. Ebenau¹, dr. P.H.P. Groeneveld², dr. G. de Jong³

SAMENVATTING

Een 63-jarige patiënte werd verwezen met verwardheid en koorts. Uiteindelijk bleek er sprake van een encefalitis met als verwekker het herpes simplex-virus type 1. Deze casus beschrijft de ziektegeschiedenis, de valkuilen en het belang van snelle herkenning van deze ziekte. Voorts gaat het artikel in op de epidemiologie, pathogenese, het klinisch beeld, diagnostiek, behandeling en prognose van dit ziektebeeld.

(TIJDSCHR INFECT 2017;12(3):88-92)

SUMMARY

A 63-year old patient was referred because of altered mental state and fever. Ultimately the diagnosis encephalitis was made, with the Herpes Simplex Virus type 1 as causative agent. This case describes the history, pitfalls and the importance of rapid recognition of this disease. Furthermore, the article examines the epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostic evaluation, treatment and prognosis of the disease.

INLEIDING

Acute encefalitis is een ernstige neurologische aandoening met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Er zijn meer dan 100 pathogene micro-organismen geïdentificeerd die encefalitis kunnen veroorzaken, waarvan het herpes simplex virus (HSV) type frequent voorkomt. Het klinisch beeld kent veel overlap met andere aandoeningen, waardoor herkenning van het ziektebeeld moeilijk is en de tijd tot het inzetten van diagnostiek en behandeling vaak lang is.

CASUS

Een 63-jarige vrouw werd gezien op de Spoedeisende Hulp vanwege verwardheid. Zij was bekend met hypothyreoïdie waarvoor ze thyrox 0,075 mg gebruikte; afgezien daarvan was ze altijd goed gezond geweest.

Sinds zes dagen was ze wat wankel ter been, sinds drie dagen had ze hoofdpijn en sinds twee dagen had ze koorts en was ze verward. De verwardheid uitte zich in het niet meer kunnen maken van goede zinnen en het niet kunnen benoemen van voorwerpen, ze herkende haar dochters niet meer en deed doelloos kastjes open en dicht. Sinds één dag braakte ze, afgezien daarvan waren er anamnestic geen aanwijzingen voor een focus voor de koorts.

Bij lichamenlijk onderzoek was de patiënte alert maar niet adequaat. Ze had een temperatuur van 38,6°C maar oogde klinisch niet ziek. Onderzoek van hoofd/hals, hart, longen, buik en extremiteiten was normaal. EMV was 3-6-2, er was geen meningeale prikkeling. Het neurologisch onderzoek werd belemmerd omdat ze niet goed

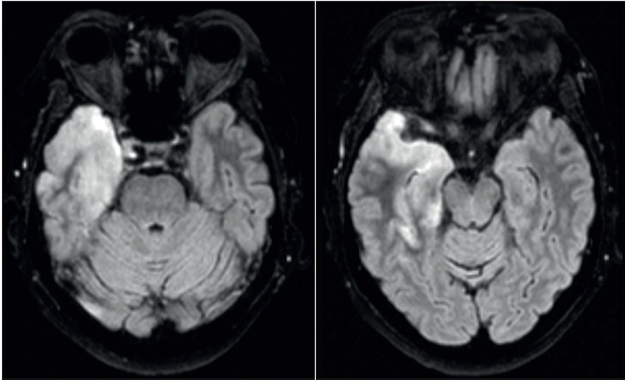
¹ANIOS neurologie, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden ²internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isala klinieken, Zwolle ³neuroloog, afdeling Neurologie, Isala klinieken, Zwolle.

Correspondentie richten aan: mw. J.L. Ebenau, ANIOS neurologie, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Leeuwarden, Henri Dunantweg 2, 8934 AD Leeuwarden, tel: 058-2863533, e-mailadres: jarith.ebenau@znb.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: encefalitis, herpes simplex-virus type 1.

Keywords: encephalitis, herpes simplex virus type 1.



FIGUUR 1. MRI-scan van de beschreven patiënte. 'Fluid-attenuated Inversion' (FLAIR) opname met toediening van gadolinium. Hyperintense laesie zichtbaar in de rechter temporaalhoorn passend bij encefalitis.

te instrueren was voor specifieke testen, maar er werd geen focale uitval gezien.

Bloedonderzoek toonde leukocyten van $12,9 \times 10^9/L$ (normaalwaarde 4,0-10,0) met CRP van 1 mg/L (<5), en een hyponatriëmie van 127 mmol/L (135-145). Urinesediment toonde 2-5 leukocyten per gezichtsveld en 2+-bacteriën. Urine natrium was 82 mmol/L met een osmolaliteit van 724 mosm/kg (50-1400). ECG en X-thorax waren normaal.

Voor de koorts en leukocytose werd geen overtuigend focus gevonden. Een primair neurologische oorzaak kon niet worden uitgesloten, maar er waren geen alarmsymptomen. Onder verdenking van een delier bij een urineweginfectie werd er gestart met ceftriaxon eenmaal per dag 2 gram. Op de Spoedeisende Hulp kreeg ze echter tweemaal een gegeneraliseerd tonisch-clonisch insult. Toen ze hierna werd herbeoordeeld heeft ze 2×10 mg diazepam gehad, EMV was daarop 1-4-2. Bij lichamelijk onderzoek werden dwalende oogbewegingen gezien en forse motorische onrust zonder verschil in kracht tussen rechts en links. Een CT-scan toonde een hypodensiteit in de basale ganglia rechts, mogelijk passend bij ischemie van oudere datum. Een laesie in de basale kernen zou verwardheid kunnen verklaren, maar niet de koorts. Bij lumbaalpunctie was de openingsdruk 23 cmH₂O, liquor toonde een pleiocytose met leukocyten van $331 \times 10^6/L$ (93% lymfocyten, 7% monocytën, 1% basofiele granulocyten). Door afronding in het laboratorium was het totaal 101%), met een licht verhoogd glucose bij een normaal totaal eiwit. Er werd gestart met brede behandeling met amoxicilline 6x per dag 2 gram, ceftriaxon 2x per dag 2 gram, dexamethason

4x per dag 10mg en aciclovir 3x per dag 750 mg (bij een gewicht van 75 kg). Vanwege de insulsten kreeg ze een oplaaddosis van 2000 mg levetiracetam intraveneus met daarna een onderhoudsdosering van 2x per dag 500 mg.

De volgende dag bleek de PCR in de liquor positief voor HSV-1, waarmee een herpes encefalitis was bewezen. Uiteindelijk bleken de bacteriële kweken van de liquor negatief waarna de antibiotica gestaakt werden. Aciclovir werd gecontinueerd gedurende veertien dagen. Er werd nog een MRI-scan verricht ter analyse van de hypodensiteit in de basale ganglia. Deze toonde typische afwijkingen van een encefalitis in de rechter temporaalhoorn (zie *Figuur 1*). De laesie in de basale kernen die op de CT-scan te zien was, was mogelijk passend bij een vasculair incident van oudere datum of een verwijde perivasculaire ruimte, en was een toevalsbevinding.

Gedurende de opname knapte patiënte geleidelijk aan wat op en er traden geen insulsten meer op. Ze bleef echter nog fors aangedaan waarbij geheugenklachten en gedragsverandering op de voorgrond stonden, en ging revalideren in een revalidatiecentrum.

EPIDEMIOLOGIE

Encefalitis is een ontsteking van het hersenparenchym en kan het resultaat zijn van infectieuze en non-infectieuze oorzaken. Er zijn vele oorzaken aan te wijzen, maar het herpes simplex-virus type 1 (HSV-1) is de meest geïdentificeerde virale verwekker. Circa 12% van alle encefaliden wordt veroorzaakt door HSV-1.^{1,2} In de literatuur wordt een incidentie gerapporteerd van herpes simplex encefalitis (HSE) van 2-4 per miljoen mensen per jaar, maar dit is mogelijk een onderschatting.³ Er is een bimodale verdeling in leeftijd, met een eerste piek <20 jaar en een tweede piek >50 jaar. De beide geslachten zijn even vaak aangedaan en er is geen seizoenspatroon.^{4,5}

In 90% van de immunocompetente mensen met HSE is HSV-1 de oorzaak. Het is niet geheel duidelijk of immuunsuppressie een risicofactor is voor het verkrijgen van HSE, in de literatuur wordt conflicterende informatie gerapporteerd.⁵⁻⁸ Complicerend hierbij zijn de doorgaans kleine onderzoeksgroepen en het groot aantal verschillende oorzaken voor immuunsuppressie. Vaak is de presentatie atypisch, wat zorgt voor hogere morbiditeit en mortaliteit.⁹ Herpes simplex-virus type 2 (HSV-2) wordt doorgaans wel geassocieerd met immuunsuppressie. Verder komt het vooral voor bij neonaten waarbij het

virus tijdens de geboorte wordt overgedragen. Het veroorzaakt op deze leeftijd vaak een encefalitis gekenmerkt door epileptische insulden. Wanneer het wel op oudere leeftijd voorkomt, veroorzaakt het vaker een meningitis dan een encefalitis.^{5,10}

PATHOGENESE

HSV-1 behoort tot de familie van humane herpesvirussen (HHV) en is een gekapseld, dubbelstrengs DNA-virus. Tot 67% van de Nederlandse populatie heeft een besmetting doorgemaakt met het virus.¹¹ Vaak is infectie asymptomatisch, bij een symptomatische ziekte is het typische klinische verschijnsel herpes labialis, oftewel de koortslip.⁴ Via de mucosa of de beschadigde huid dringt het virus de gastheer binnen. Vervolgens infecteert het sensibele neuronen via interacties met bepaalde eiwitten op het celoppervlak en gaat het via snel retrograad axonaal transport naar het sensibele ganglion. Aldaar blijft het levenslang latent aanwezig en kan regelmatig reacteren.^{4,12} Hoe het virus het centraal zenuwstelsel (CZS) binnenkomt wordt echter nog niet volledig begrepen.

Het virus blijft vaak in het ganglion trigeminale latent aanwezig, van waaruit het reactiveert. Een theorie is dat het via deze weg het CZS binnendringt. De n. trigeminus innerveert een deel van de meningen en delen van de frontaal- en temporaalkwabben, waarmee de voorkeur van HSV voor deze lokalisatie verklaard kan worden. In veel gevallen blijkt de stam van HSV-1 in het ganglion trigeminale echter te verschillen van de stam die in de liquor kan worden aangetoond, wat pleit voor een tweede primaire infectie als oorzaak van HSE.^{4,10}

Via een tweede primaire infectie zou het virus zich via de n. olfactorius kunnen verspreiden, waarbij het virus via de orofarynx het gastlichaam binnendringt. De bulbus olfactorius heeft ook een directe relatie met de frontale en mesiotemporaalkwabben. In postmortem studies is HSV-1 aangetoond in de olfactoire mucosa van besmette patiënten en in dierstudies wordt HSE na besmetting via de tractus olfactorius gezien.^{13,14} Bij mensen is deze pathogenese nog niet definitief aangetoond.

Er zijn ook aanwijzingen dat het virus vanuit de hersenen zelf reactiveert. HSV-1 is postmortem aangetoond in de hersenen van mensen die geen klinische verschijnselen hadden gedurende hun leven.¹⁵

KLINISCH BEELD

Herkenning van het ziektebeeld is niet makkelijk, omdat het veel overlap kent met vaker voorkomende aandoe-

ningen. Ook in de beschreven casus werd in eerste instantie niet gedacht aan een encefalitis maar aan een delier bij een onderliggende systemische infectie.

Ten eerste moet een encefalopathie van encefalitis worden onderscheiden. Encefalopathie betekent een veranderd bewustzijn, dat zich uit als verwardheid, desoriëntatie, gedragsverandering of andere cognitieve stoornissen, met of zonder ontsteking van het hersenweefsel. Dit kan veroorzaakt worden door encefalitis, maar ook door een aantal andere oorzaken, bijvoorbeeld een delier bij systemische infectie, metabole ontregeling, paraneoplastische of autoimmuunaandoeningen.¹⁶ Bij encefalitis is er wel sprake van ontsteking van hersenweefsel. Criteria voor encefalitis omvatten veranderde mentale status (veranderd bewustzijn, lethargie of persoonlijkheidsverandering) gedurende meer dan 24 uur zonder duidelijke andere oorzaak; en ten minste twee van de volgende criteria: koorts, (nieuwe) insulden, nieuwe focale neurologische uitval, pleiocytose in de liquor, radiologische veranderingen en/of typische EEG veranderingen.¹⁶ Bij een patiënt met koorts en veranderd gedrag, moet laagdrempelig de mogelijkheid van een encefalitis overwogen worden als er geen andere goede verklaring is voor de koorts.

Patiënten met HSE presenteren zich met symptomen die zijn terug te leiden naar de voorkeurslokalisatie van het virus voor de frontotemporale kwabben. Ze presenteren zich met desoriëntatie (76%), koorts (70%), dysfasie (59%), veranderd bewustzijn (58%), gedragsverandering (41%) en geheugenverlies. Verder komen hoofdpijn (34%) en insulden (33%) vaak voor.^{17,18}

DIAGNOSTIEK

Snelle behandeling is essentieel en de diagnostiek mag de behandeling niet vertragen. Vaak wordt deze al gestart voor de diagnostiek rond is.

Routine bloedonderzoek kan een leukocytose en verhoogd CRP tonen, maar dit hoeft niet bij alle patiënten aanwezig te zijn. HSV-serologie in serum heeft weinig toegevoegde waarde. Bij alle patiënten met een verdenking op encefalitis moet liquor worden verkregen, tenzij er contra-indicaties voor een lumbaalpunctie bestaan. De openingsdruk is meestal normaal tot licht verhoogd. De samenstelling van de liquor is typisch een pleiocytose met normaal glucose en mild verhoogd eiwit. Waar vroeger het hersenbiopt gouden standaard was om HSV-1 aan te tonen, wordt tegenwoordig PCR in de liquor gebruikt om HSV-1 aan te tonen. Dit heeft een sensitiviteit van 98% en specificiteit van 94% en hiermee wordt de diagnose doorgaans gesteld. De optimale timing van

de PCR is twee tot tien dagen na begin van symptomen. Er zijn echter casus bekend waarbij de liquor in eerste instantie negatief was, ondanks een compatibel klinisch beeld en suggestieve bevindingen op beeldvorming. Het advies is bij een hoge verdenking ondanks negatieve PCR, toch behandeling te starten en opnieuw liquoronderzoek in te zetten binnen 3-7 dagen.^{4,19}

Naast liquoronderzoek is ook beeldvorming een belangrijk diagnosticum. Doorgaans wordt eerst een CT-scan verricht, met name om andere oorzaken die eenzelfde presentatie kunnen hebben uit te sluiten. Op deze scan kan bij gevorderde ziekte al wel een hypodensiteit gezien worden in het aangedane gebied, soms is er sprake van oedeem of aankleuring na toediening van contrast. Qua beeldvormende technieken is MRI echter superieur. De frontotemporale gebieden zijn vaak bilateraal aangedaan. De gebieden die typisch zijn aangedaan, zijn hypointens op de T1- en hyperintens op de T2-gewogen en FLAIR-sequenties. In de vroege fase is 'diffusion weighted imaging' (DWI) vaak al afwijkend, wat duidt op diffusie-restrictie bij cytotoxisch oedeem. De aangedane gebieden zijn hyperintens op deze sequenties.²⁰

Op het EEG kunnen afwijkingen gezien worden die met HSE geassocieerd worden. Dit zijn bijvoorbeeld periodieke ontladingen, een diffuus of focaal vertraagd EEG en epileptische activiteit. Deze afwijkingen zijn niet pathognomonisch en de diagnose wordt doorgaans op basis van liquoronderzoek en beeldvorming gesteld.⁴

BEHANDELING EN PROGNOSE

HSE wordt behandeld met aciclovir driemaal daags 10 mg/kg. In de initiële studies waarop dit is gebaseerd werd gedurende tien dagen behandeld, maar met deze behandeling werden fatale terugvallen gezien. Daarna werd het advies de behandeling 14-21 dagen te continueren. Sommige auteurs adviseren een herhaling van de PCR in de liquor aan het einde van de behandelduur, waarbij de behandelduur verlengd wordt tot de PCR voor HSV negatief is.²¹⁻²³ In de vroege fase van de ziekte is het niet altijd mogelijk een virale van een bacteriële meningoencefalitis te onderscheiden. Daarom wordt vaak in eerste instantie ook gestart met breed-spectrum antibiotica. Dit kan gestaakt worden zodra de liquorkweken negatief zijn.^{22,24}

Onbehandelde HSE heeft een mortaliteit van circa 70%. Behandeling met aciclovir verlaagt de mortaliteit, waarbij percentages gerapporteerd worden van 11-15%.^{17,18} Zelfs met adequate en tijdige behandeling is de mortaliteit dus nog hoog. Van de mensen die overleven komt 97% nooit meer op het oude niveau van

functioneren, neurologische restverschijnselen zijn ernstig en veel voorkomend. Circa 20% van de patiënten is ernstig geïnvalideerd. Op lange termijn worden het vaakst geheugenstoornissen gerapporteerd (69%), verder komen frequent psychiatrische symptomen voor, zoals persoonlijkheidsverandering, gedrag- en angststoornissen, prikkelbaarheid en slapeloosheid (20-45%). Zeventien procent wordt behandeld voor een depressie. Sommige patiënten houden epileptische insulden, of klachten van dysfasie, anosmie en krachtsverlies.^{17,18,25} De beschreven patiënte had ook een hyponatriëmie. Riancho et al rapporteert hyponatriëmie bij HSE als mogelijk prognostische factor voor een slechte uitkomst, hoewel de getallen niet significant zijn. Gespeculeerd wordt dat dit op basis is van een SIADH door falen van homeostase. De getallen zijn echter zeer klein wat duiding van deze bevinding moeilijk maakt.¹⁸

De belangrijkste prognostische factor geassocieerd met gunstige uitkomst is het tijdig starten van de behandeling. Hoe eerder behandeld wordt, hoe beter de cognitieve uitkomst.¹⁷ De belangrijkste reden voor vertraging in de behandeling is het niet herkennen van het ziektebeeld en daardoor vertraging in de diagnostiek.

CONCLUSIE

Herpes encefalitis is een moeilijk te herkennen ernstig ziektebeeld. De diagnose moet laagdrempelig worden overwogen bij patiënten met koorts en veranderd gedrag en zeker als deze patiënten ook hoofdpijn, insulden en focale neurologische uitval hebben. De diagnose wordt gesteld middels een positieve PCR voor HSV in de liquor; beeldvorming kan het diagnostisch proces ondersteunen. Tijdige behandeling middels aciclovir is essentieel. De behandeling moet worden gestart in afwachting van de definitieve diagnose, aangezien de mortaliteit hoog is en de restverschijnselen ernstig.

REFERENTIES

1. Huppatz C, Durrheim DN, Levi C, et al. Etiology of Encephalitis in Australia, 1990-2007. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1359-65.
2. Khetsuriani N, Holman RC, Anderson LJ. Burden of Encephalitis-Associated Hospitalizations in the United States, 1988-1997. *Clin Infect Dis* 2002;35(2):175-82.
3. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes Simplex Encephalitis in Sweden, 1990-2001: Incidence, Morbidity, and Mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 45(7):875-80.
4. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics*. 2016;1-16.
5. Piquet AL, Cho TA. The Clinical Approach to Encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(5):1-8.
6. Meyding-Lamadé U, Strank C. Herpesvirus infections of the central nervous

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Overweeg de mogelijkheid van een herpes simplex-encefalitis bij patiënten met koorts en veranderd gedrag indien geen direct aanwijsbare andere oorzaak bestaat.**
- 2 Het niet herkennen van het ziektebeeld is de belangrijkste reden voor vertraging van de behandeling.**
- 3 Vroege behandeling met aciclovir is essentieel aangezien de mortaliteit hoog is en de restverschijnselen ernstig.**
- 4 De diagnostiek mag de behandeling niet vertragen.**

system in immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5(5):279-96.

7. Chakraborty S, Donner M, Colan D. Fatal Herpes Encephalitis in a Patient with Small Cell Lung Cancer Following Prophylactic Cranial Radiation - A Case Report with Review of Literature. *Anticancer Res* 2013;33(8):3263-8.

8. Sermer DJ, Woodley JL, Thomas CA, et al. Herpes Simplex Encephalitis as a Complication of Whole-Brain Radiotherapy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* 2014;7(3):774-9.

9. Tan IL, McArthur JC, Venkatesan A, et al. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology* 2012;79(21):2125-32.

10. Steiner I, Benninger F. Update on Herpes Virus Infections of the Nervous System. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(12):1-7.

11. Kramer M, Uitenbroek D, Ujic-Voortman J, et al. Ethnic differences in HSV1 and HSV2 seroprevalence in Amsterdam, the Netherlands. *Euro Surveill* 2008;13(24).

12. Smith G. Herpesvirus Transport to the Nervous System and Back Again. *Annu Rev Microbiol* 2012;66(1):153-76.

13. Twomey JA, Barker CM, Robinson G, et al. Olfactory mucosa in herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42(11):983-7.

14. Jennische E, Eriksson CE, Lange S, et al. The anterior commissure is a pathway for contralateral spread of herpes simplex virus type 1 after olfactory tract infection. *J Neurovirol* 2015;21(2):129-47.

15. Fraser NW, Lawrence WC, Wroblewska Z, et al. Herpes simplex type 1 DNA in human brain tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(10):6461-5.

16. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013;57(8):1114-28.

17. 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(3):254-60.

18. Riancho J, Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, et al. Herpes simplex encephalitis: clinical presentation, neurological sequelae and new prognostic factors. Ten years of experience. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2013;34(10):1879-81.

19. Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, et al. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *Eur J Neurol* 2012;19(10):1278-91.

20. Kiroglu Y, Calli C, Yurten N, et al. Diffusion-weighted MR imaging of viral encephalitis. *Neuroradiology* 2006;48(12):875-80.

21. Skelly MJ, Burger AA, Adekola O. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis: A Review of Current Disease Management with Three Case Reports. *Antivir Chem Chemother* 2012;23(1):13-8.

22. 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 Aug 1;47(3):303-27.

23. Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults – Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect* 2012;64(4):347-73.

24. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral Therapy for Herpesvirus Central Nervous System Infections: Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, Herpes Simplex Encephalitis, and Congenital Cytomegalovirus Infection. *Antiviral Res* 2009;83(3):207-13.

25. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, et al. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(3):321-6.

ONTVANGEN 8 JANUARI 2017, GEACCEPTEERD 4 APRIL 2017.

ALLE GEPUBLICEERDE ARTIKELN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:
WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.