

Herpes simplex Enzephalitis

Volker Wahn, Leiter der Sektion Infektionsimmunologie, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Die Herpes simplex Enzephalitis wurde in der Vergangenheit als schicksalhaft angesehen. Diese Infektion entwickelt sich nun eben einmal. Bei bestimmten Zuständen von Immundefizienz (HIV-Infektion, immunsuppressive Therapie) war das Risiko für HSV-Infektion erhöht. Erkenntnisse der letzten Jahre haben nun gezeigt, dass es spezifische genetische Voraussetzungen gibt, die das Risiko auch in Abwesenheit o.g. Faktoren erhöhen.

So etwa war das Risiko bei Mutationen von NEMO [s. vorausgegangener Beitrag dieser Serie: Wahn V, Störungen der natürlichen Mykobakterienabwehr, Päd. Allergologie 16; 1/2013, 27–28] für HSV-Infektion erhöht. Neue Erkenntnisse gab es in den letzten Jahren über Erkrankungen, die eines gemeinsam haben: Die natürliche Immunantwort auf HSV, bei der es zu einer Produktion von Typ I Interferonen kommt (IFN- α , IFN- β , IFN- λ), ist auf Basis genetischer Defekte gestört. Dabei besteht keine allgemeine pathologische Infektneigung, sondern ein selektiv erhöhtes Risiko für eine HSV Enzephalitis.

Über T-Zell-Funktion und Antikörperbildung wird in der Pädiatrischen Allergologie regelmäßig diskutiert. Unsere Vorstellungen, wie der Organismus nach Kontakt mit HSV die Synthese von Typ I Interferonen initiiert, sind in Abb. 1 verdeutlicht.

TLR3 Defekt

Die Erstbeschreibung dieses Defekts stammt von Zhang et al. [10]. Die Autoren beschrieben dabei Kinder, die keine allgemeine Infektanfälligkeit aufwiesen, aber eine HSV-Enzephalitis entwickelt hatten. Nachdem in dieser Arbeit ein autosomal dominanter Erbgang belegt

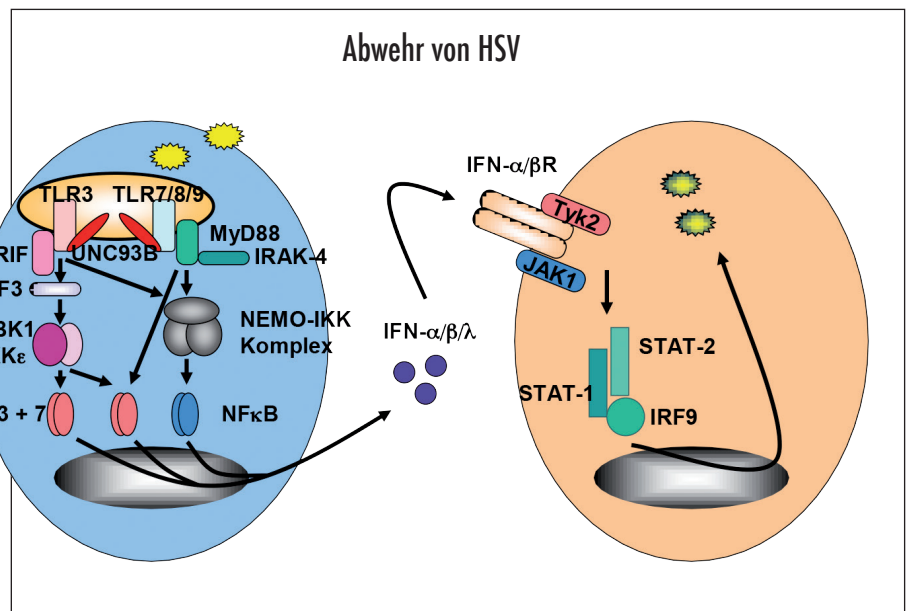


Abb. 1: Viren wie hier das Herpes simplex Virus (HSV) dringen über spezifische Rezeptoren in eine Zelle (dendritische Zelle, Astrozyt) ein, wo ihre RNA von im endoplasmatischen Retikulum lokalisierten Toll-like-Rezeptoren (TLR) erkannt werden, so etwa TLR3, 7 und 8. Dieser Erkennungsvorgang induziert die Aktivierung von IRF-3, IRF-7 (IRF = interferon regulatory factor) und des NfκB-Transduktionswegen (nuclear factor kappa B) über UNC-93B, TRIF (= Toll/IL-1R (TIR) domain-containing adaptor inducing IFN- β), TRAF3 (Tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 3) und MyD88. Nach weiteren Schritten werden schließlich Typ-I-Interferone gebildet. Bei verschiedenen Defekten dieser Signalkette kommt es zu einer Störung der Bildung von Typ-I-Interferonen, insbesondere im Rahmen der HSV-Infektion. Diese Interferone binden an spezifische Rezeptoren, wo sie die Phosphorylierung der Rezeptor-assoziierten Tyrosinkinase JAK1 (JAK = Janus-Kinase) und TYK-2 (TYK = Tyrosin-Kinase) bewirken. Diese wiederum aktivieren STAT-1 (STAT = signal transducer and activator of transcription), STAT-2 und IRF9, welche dann einen heterotrimeren Komplex bilden, der in den Zellkern transloziert werden kann. Dort hat er DNA-bindende Funktion im Promotorbereich und initiiert die Transkription IFN-induzierbarer Gene. Deren Produkte haben dann antivirale Funktionen. Modifiziert nach [2].

wurde, fand dieselbe Arbeitsgruppe bei einem Erwachsenen mit HSV-Enzephalitis auch einen TLR3-Defekt mit autosomal-rezessivem Erbgang [4]. Im Tiermodell konnte später gezeigt werden, dass TLR3 auf Astrozyten exprimiert ist und dazu beiträgt, die HSV-Infektion lokal zu begrenzen [8].

Eine besondere Variante von TLR3 (kein „Defekt“), L412F, ist mit kutaner Candi-

diasis, erhöhtem Risiko für CMV-Infektion und Autoimmunität assoziiert [6]. Ein Grund für diese Assoziation ist bisher nicht gefunden worden.

UNC-93B Defekt

Der Defekt wurde initial von Casrouge A et al. [3] beschrieben. Bei der molekularen Analyse von Patienten mit HSV-Enzephalitis fanden sie zwei Kinder mit autosomal-

rezessivem Defekt von UNC-93B, einem Protein des endoplasmatischen Retikulums. Wie bei den anderen Defekten auch kommt es nach HSV Infektion zu einer insuffizienten Produktion von Typ I Interferonen.

TRIF Defekt

Sancho-Shimizu V et al. beschrieben 2011 den Defekt des nächsten Moleküls in der Signalkaskade, TRIF (= Toll/IL-1R (TIR) domain-containing adaptor inducing IFN- β), bei mehreren nicht verwandten Kindern mit HSV-Enzephalitis. Sie konnten dabei eine autosomal-rezessive Form mit homozygoter Nonsense-Mutation finden wie auch eine dominante Form mit heterozygoter Missense-Mutation, bei der ein dysfunktionelles Protein gebildet wurde.

TRAF3 Defekt

Es war fast voraus zu sehen, dass auch der TRAF3 (Tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 3) Defekt gefunden würde. Perez de Diego S et al. [7] gelang ein entsprechender Nachweis bei einem sonst gesunden Erwachsenen mit HSV-Enzephalitis in der Kindheit. Die gefundene Mutation hatte einen dominant-negativen Effekt. Damit war auch die Bedeutung von TRAF3 bei der HSV-Abwehr etabliert.

TBK1 Defekt

Herman M et al. [5] beschrieben erstmals einen partiellen heterozygoten Defekt bei TBK1 (TANK-binding kinase 1) bei 2 unverwandten Kindern mit HSV Enzephalitis. Dabei wirkten sich die mutierten Allele unterschiedlich aus: Die eine Mutation führte zur Instabilität des kodierten Proteins, die andere zu einem Verlust der Kinase-Aktivität. Beide Defekte sind autosomal-dominant vererbt.

Tyk2 und STAT-1 (nur autosomal rezessiv) Defekte

Der Tyk2-Defekt wurde zunächst als Variante des autosomal-rezessiven Hyper-IgE-Syndroms beschrieben [s. Renner E et al., Erhöhtes Serum-IgE und Ekzem – eine allergische Erkrankung oder ein angeborener Immundefekt? Päd. Allergolo-

gie 13; 1/2010, 32–37]. Später wurde allerdings ein weiterer Fall mit Tyk2-Mutation bekannt, bei dem kein Hyper-IgE-Phänotyp vorlag. Der STAT-1-Defekt mit gain-of-function Mutation führt zur chronisch mukokutanen Candidiasis und wurde in dieser Serie bereits diskutiert. Bei loss-of-function Mutationen entsteht besondere Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien [s. Wahn V, Störungen der epithelialen Candidaabwehr, Päd. Allergologie 15; 4-2012, 20–22] und Viren, allerdings nicht nur ge-

genüber HSV. Diese Defekte seien nur aus dd Gründen hier erwähnt. Auf einen aktuellen Review sei verwiesen [1].

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Leiter der Sektion Infektionsimmunologie, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin E-Mail: Volker.Wahn@charite.de

Weiterführende Informationen finden sich in diesem VIDEO

Literatur

[1] Boisson-Dupuis S, Kong XF, Okada S, Cypowyj S, Puel A, Abel L, Casanova JL. Inborn errors of human STAT1: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Curr Opin Immunol* 2012 Aug; 24 (4): 364–78

[2] Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, Casanova JL. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 2008 Feb; 20 (1): 39–48.

[3] Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K, Alcais A, Picard C, Mahfoufi N, Nicolas N, Lorenzo L, Plancoulaine S, Sénéchal B, Geissmann F, Tabeta K, Hoebe K, Du X, Miller RL, Héron B, Mignot C, de Villemeur TB, Lebon P, Dulac O, Rozenberg F, Beutler B, Tardieu M, Abel L, Casanova JL. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006 Oct 13; 314 (5797): 308–12.

[4] Guo Y, Audry M, Ciancanelli M, Alsina L, Azevedo J, Herman M, Anguiano E, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, Pauwels E, Philippe PB, Pérez de Diego R, Cardon A, Vogt G, Picard C, Andrianirina ZZ, Rozenberg F, Lebon P, Plancoulaine S, Tardieu M, Valérie Doireau, Jouanguy E, Chaussabel D, Geissmann F, Abel L, Casanova JL, Zhang SY. Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 2011 Sep 26; 208 (10): 2083–98.

[5] Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, Lorenzo L, Klaudel-Dreszler M, Pauwels E, Sancho-Shimizu V, Pérez de Diego R, Abhyankar A, Israelsson E, Guo Y, Cardon A, Rozenberg F, Lebon P, Tardieu M, Heropolitanska-Pliszka E, Chaussabel D, White MA, Abel L, Zhang SY, Casanova JL. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med* 2012 Aug 27; 209 (9): 1567–82.

[6] Nahum A, Dadi H, Bates A, Roifman CM. The L412F variant of Toll-like receptor 3 (TLR3) is associa-

ted with cutaneous candidiasis, increased susceptibility to cytomegalovirus, and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Feb; 127 (2): 528–31.

[7] Pérez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, Puel A, Plancoulaine S, Picard C, Herman M, Cardon A, Durandy A, Bustamante J, Vallabhapurapu S, Bravo J, Warnatz K, Chaix Y, Cascarrigny F, Lebon P, Rozenberg F, Karin M, Tardieu M, Al-Muhsen S, Jouanguy E, Zhang SY, Abel L, Casanova JL. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity* 2010 Sep 24; 33 (3): 400–11.

[8] Reinert LS, Harder L, Holm CK, Iversen MB, Horan KA, Dagnæs-Hansen F, Uthøi BP, Holm TH, Mogensen TH, Owens T, Nyengaard JR, Thomsen AR, Paludan SR. TLR3 deficiency renders astrocytes permissive to herpes simplex virus infection and facilitates establishment of CNS infection in mice. *J Clin Invest* 2012 Apr 2; 122 (4): 1368–76.

[9] Sancho-Shimizu V, Pérez de Diego R, Lorenzo L, Halwani R, Alangari A, Israelsson E, Fabrega S, Cardon A, Maluenda J, Tatematsu M, Mahvelati F, Herman M, Ciancanelli M, Guo Y, AlSum Z, Alkhamis N, Al-Makadma AS, Ghadiri A, Boucherit S, Plancoulaine S, Picard C, Rozenberg F, Tardieu M, Lebon P, Jouanguy E, Rezaei N, Seya T, Matsumoto M, Chaussabel D, Puel A, Zhang SY, Abel L, Al-Muhsen S, Casanova JL. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest*. 2011 Dec; 121 (12): 4889–902.

[10] Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, Smahi A, Elain G, Romero P, Segal D, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, Puel A, Picard C, Chappier A, Plancoulaine S, Titeux M, Cagnet C, von Bernuth H, Ku CL, Casrouge A, Zhang XX, Barreiro L, Leonard J, Hamilton C, Lebon P, Héron B, Vallée L, Quintana-Murci L, Hovnanian A, Rozenberg F, Vivier E, Geissmann F, Tardieu M, Abel L, Casanova JL. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007 Sep 14; 317 (5844): 1522–7.