

*Simpozyum – 20*

Herpes Viruslarının Santral Sinir Sistemine Uzun Dönem Etkileri

HSV

**PROF DR ULUHAN SİLİ**

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

26 NİSAN 2025

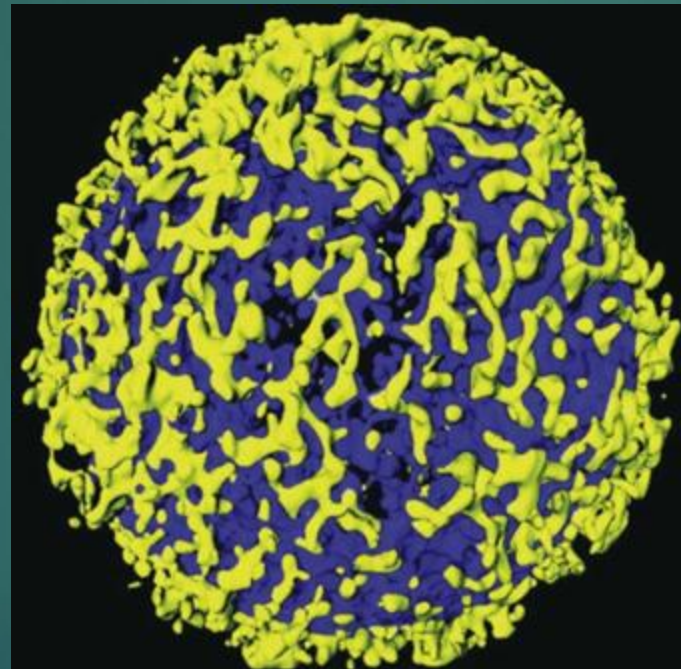
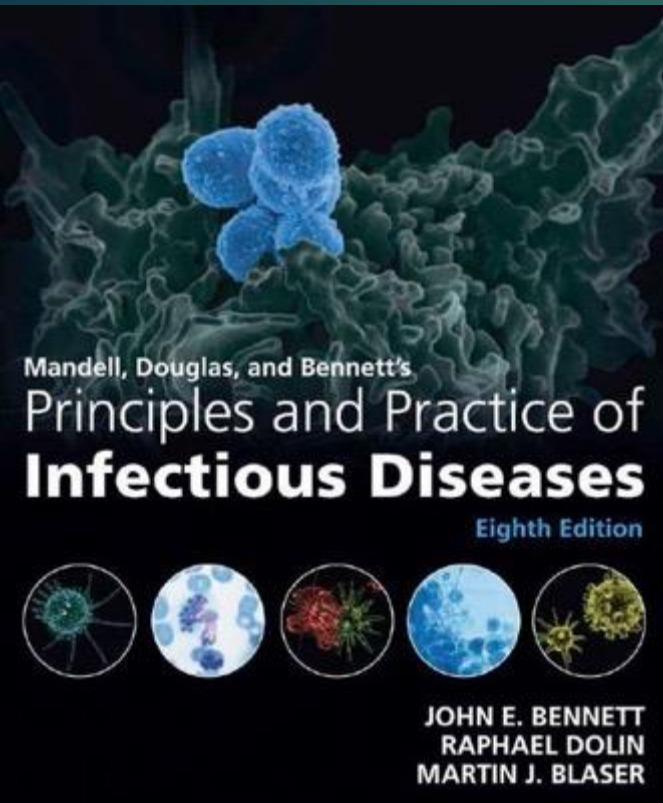


**Tıp Fakültesi**

# Introduction to Herpesviridae

Jeffrey I. Cohen\*

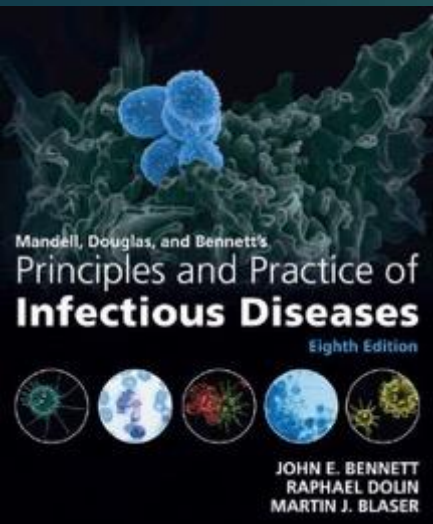
# 137



| VIRUS                                         | GENOME     |            |                                                                                             | SITES OF LATENCY                                |
|-----------------------------------------------|------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                               | Subfamily* | Size (kbp) | Receptor(s)                                                                                 |                                                 |
| Human Virus                                   |            |            |                                                                                             |                                                 |
| HSV-1 (HHV-1)                                 | Alpha      | 152        | Nectin-1, nectin-2<br>TNFRSF14, 3-OS-HS                                                     | Sensory and cranial nerve ganglia               |
| HSV-2 (HHV-2)                                 | Alpha      | 152        | Nectin-1, nectin-2<br>TNFRSF14                                                              | Sensory and cranial nerve ganglia               |
| Varicella-zoster virus (HHV-3)                | Alpha      | 125        |                                                                                             | Sensory and cranial nerve ganglia               |
| Cytomegalovirus (HHV-5)                       | Beta       | 229        | PDGFR $\alpha$ , EGFR<br>Integrin $\alpha_2\beta_1$ , $\alpha_6\beta_1$ , $\alpha_v\beta_3$ | Monocytes, macrophages, CD34 <sup>+</sup> cells |
| HHV-6                                         | Beta       | 165        | CD46, CD134                                                                                 | CD34 <sup>+</sup> cells, monocytes, macrophages |
| HHV-7                                         | Beta       | 145        |                                                                                             | CD4 cells                                       |
| Epstein-Barr virus (HHV-4)                    | Gamma      | 172        | CD21, MHC class II,<br>Integrins $\alpha_v\beta_6$ , $\alpha_v\beta_8$                      | Memory B cells                                  |
| Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8) | Gamma      | 165        | Integrin $\alpha_v\beta_3$<br>$\alpha_v\beta_5$ , $\alpha_v\beta_1$ , XCT, DC-SIGN, EphA2   | B cells                                         |
| Simian Virus                                  |            |            |                                                                                             |                                                 |
| Herpes B virus (Macacine herpesvirus 1)       | Alpha      | 150        | Nectin-1                                                                                    | Sensory and cranial nerve ganglia               |

# Introduction to Herpesviridae

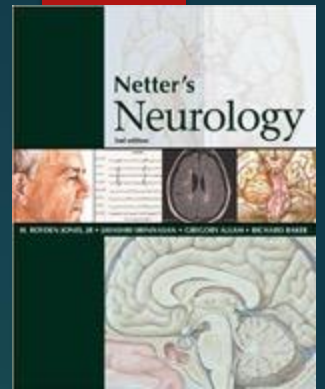
Jeffrey I. Cohen\*



| SYNDROME             | HSV-1 | HSV-2 | VZV | CMV | EBV | HHV-6 | HHV-7 | KSHV | HERPES B VIRUS |
|----------------------|-------|-------|-----|-----|-----|-------|-------|------|----------------|
| Gingivostomatitis    | +     | +     | -   | -   | -   | -     | -     | -    | -              |
| Genital lesions      | +     | +     | -   | -   | -   | -     | -     | -    | -              |
| Keratoconjunctivitis | +     | +     | +   | -   | -   | -     | -     | -    | -              |
| Cutaneous lesions    | +     | +     | +   | -   | -   | -     | -     | +    | +              |
| Neonatal infection   | +     | +     | +   | +   | -   | -     | -     | -    | -              |
| Retinitis            | +     | +     | +   | +   | -   | -     | -     | -    | -              |
| Esophagitis          | +     | +     | +   | +   | -   | -     | -     | -    | -              |
| Pneumonitis          | +     | +     | +   | +   | +   | +     | -     | -    | -              |
| Hepatitis            | +     | +     | +   | +   | +   | +     | -     | -    | -              |
| Meningitis           | -     | +     | +   | -   | -   | +     | -     | -    | -              |
| Encephalitis         | +     | +     | +   | +   | +   | +     | +     | -    | +              |
| Myelitis             | +     | +     | +   | +   | +   | -     | -     | -    | +              |
| Mononucleosis        | -     | -     | -   | +   | +   | +     | -     | +    | -              |
| Hemolytic anemia     | -     | -     | +   | +   | +   | -     | -     | -    | -              |
| Leukopenia           | -     | -     | +   | +   | +   | +     | -     | -    | -              |
| Thrombocytopenia     | -     | -     | +   | +   | +   | +     | -     | -    | -              |

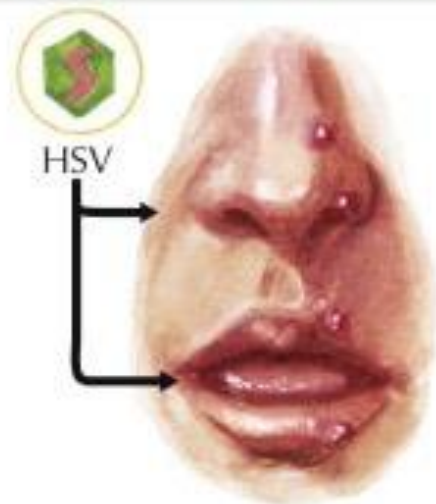
# Patogeneze

Daniel P. McQuillen, Donald E. Craven and H. Royden Jones  
Netter's Neurology, 49, 426-439



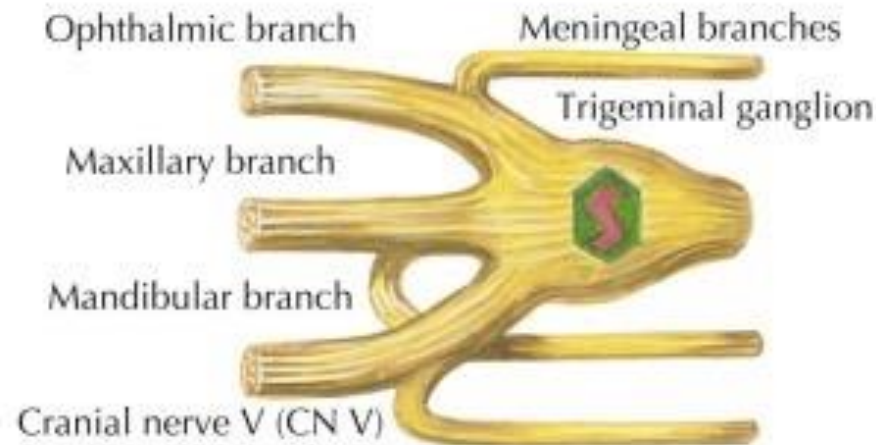
## Herpes Simplex Encephalitis

### Possible route of transmission in herpes simplex encephalitis



#### Primary infection

Virus enters via cutaneous or mucosal surfaces to infect sensory or autonomic nerve endings with transport to cell bodies in ganglia



#### Latent phase

Virus replicates in ganglia before establishing latent phase



#### Reactivation (lytic phase)

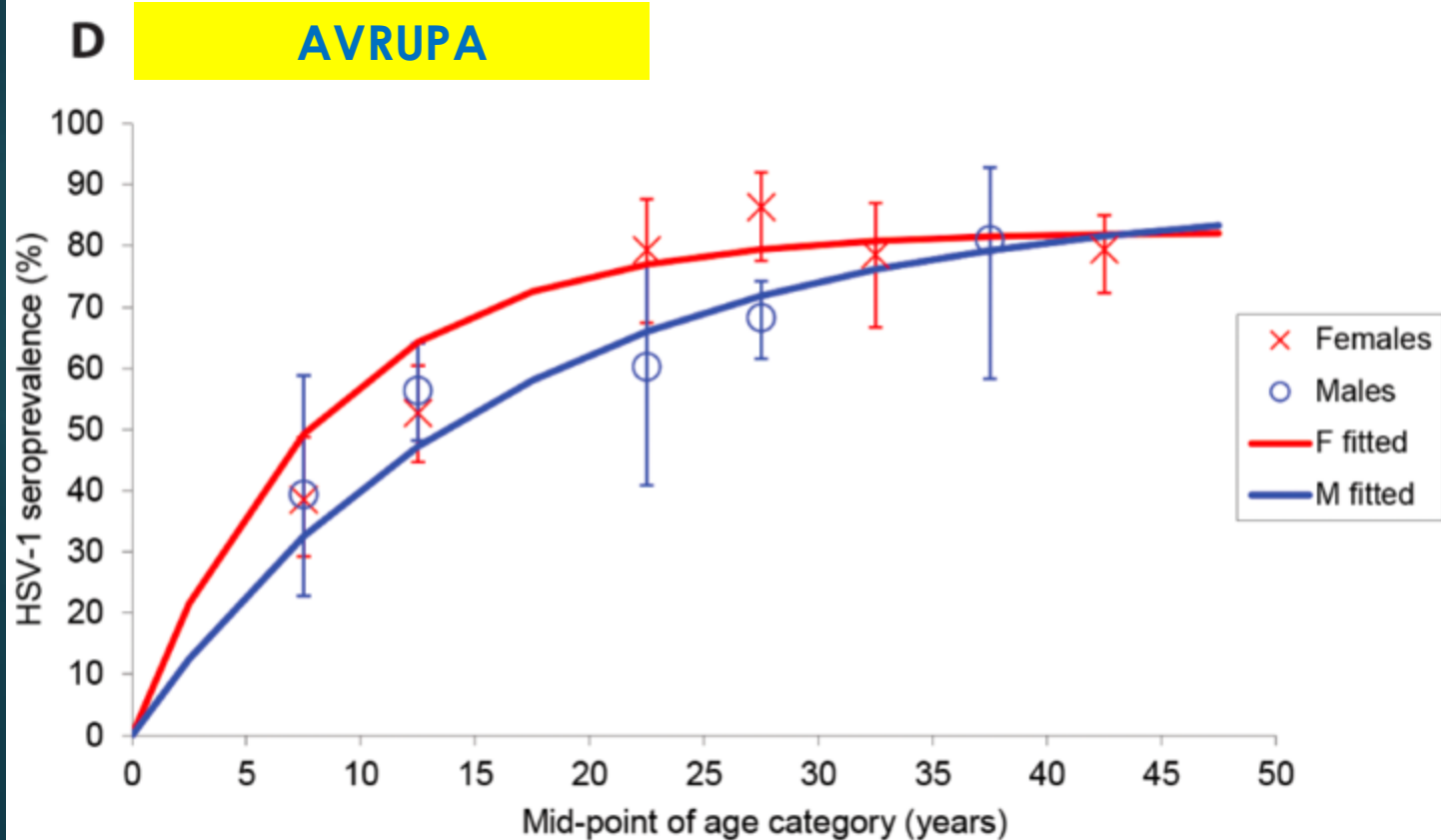
Reactivation of HSV in trigeminal ganglion can result in spread to brain (temporal lobe) via meningeal branches of CN V

# Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012

Katharine J. Looker<sup>1\*</sup>, Amalia S. Magaret<sup>2</sup>, Margaret T. May<sup>1</sup>, Katherine M. E. Turner<sup>1</sup>, Peter Vickerman<sup>1</sup>, Sami L. Gottlieb<sup>3</sup>, Lori M. Newman<sup>3</sup>



October 28, 2015



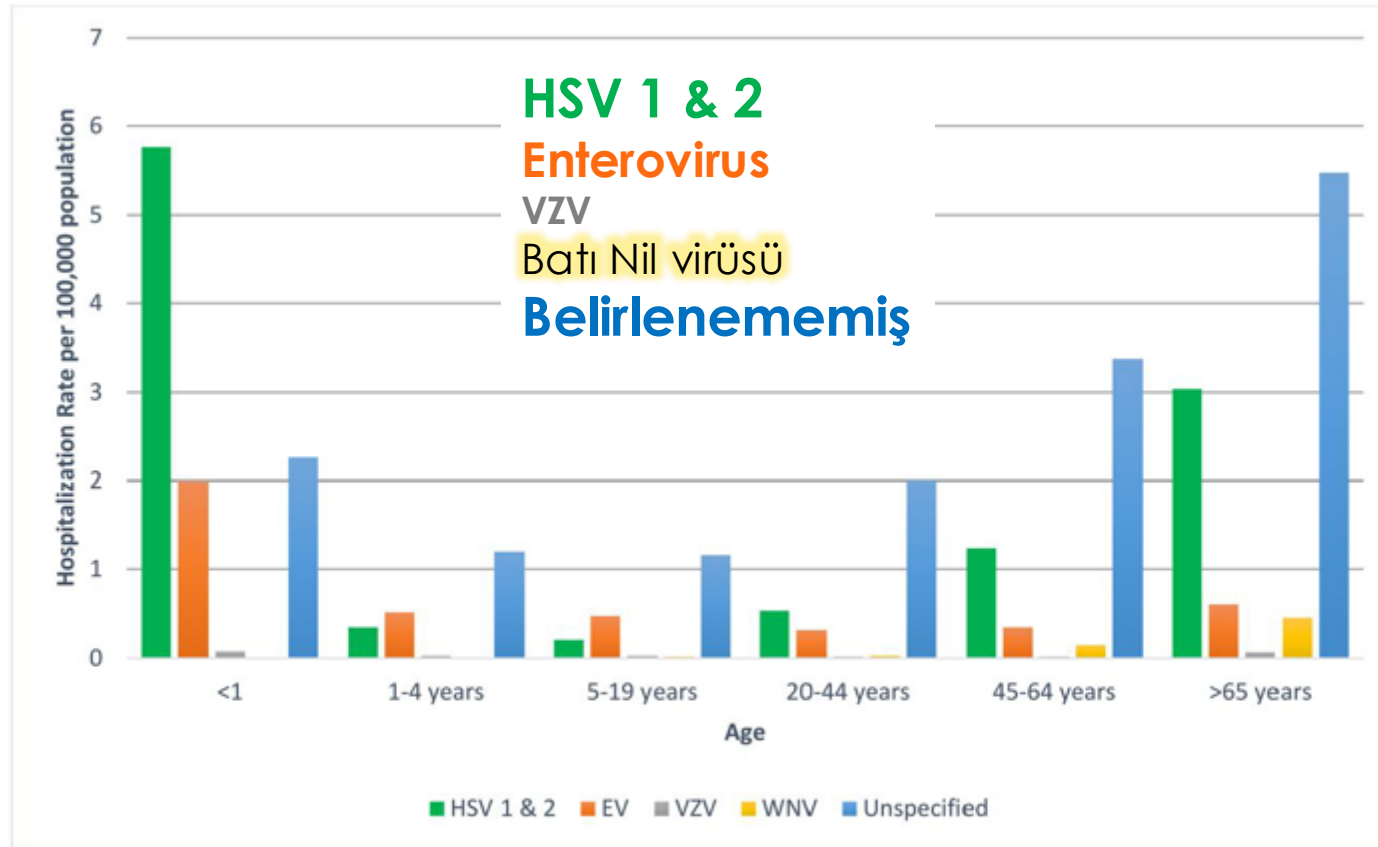
- ▶ Global Burden of Disease 2012 çalışması – WHO ve CDC destekli
- ▶ Dünya genelinde 0–49 yaş arası HSV-1 prevalansı: **%67 (3.7 milyar)**
- ▶ Türkiye'deki prevalans oranı: %85-%100
- ▶ Aşı ihtiyacı?

# State of the Art: Acute Encephalitis

Karen C. Bloch,<sup>1</sup> Carol Glaser,<sup>2</sup> David Gaston,<sup>3</sup> and Arun Venkatesan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA; <sup>2</sup>California Department of Public Health, Richmond, California, USA; <sup>3</sup>Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA; and <sup>4</sup>Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Clinical Infectious Diseases® 2023;77(5):e14–33



**Figure 1.** Encephalitis hospitalizations by age and cause, United States, 2000–2010. Abbreviations: EV, enterovirus; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella zoster virus; WNV, West Nile virus. Adapted from reference [2].

- ▶ 2000 – 2015 arası yayınlara bakıldığında ensefalit olgularının %21 - %72'sinde **etioloji belirlenememiş**
- ▶ HSV ensefaliti insidansı: 1,000,000'da 2 – 4 olgu
- ▶ Her iki cins **eşit** etkilenir
- ▶ Bimodal:  $\leq 3$  yaş ve  $> 50$  yaş
- ▶ Mevsimsel özelliği yoktur, **sporadik**

# Klinik belirtiler

- ▶ ateş
- ▶ konfüzyon/dezoryantasyon
- ▶ bilinç/ kişilik değişikliği, anormal davranış
- ▶ baş ağrısı
- ▶ nöbetler
- ▶ fokal nörolojik defisitler
- ▶ bulantı ve kusma
- ▶ afazi/konuşma bozukluğu
- ▶ koma
- ▶ meningeal irritasyon bulguları



**Fatigue**



**Headache**



**High fever**



**Neck stiffness**



**Confusion**



**Drowsiness**



**Memory issues**



**Loss of consciousness**



**Nausea and vomiting**



**Speech issues**



**Personality changes**



**Weakness in parts of your body**



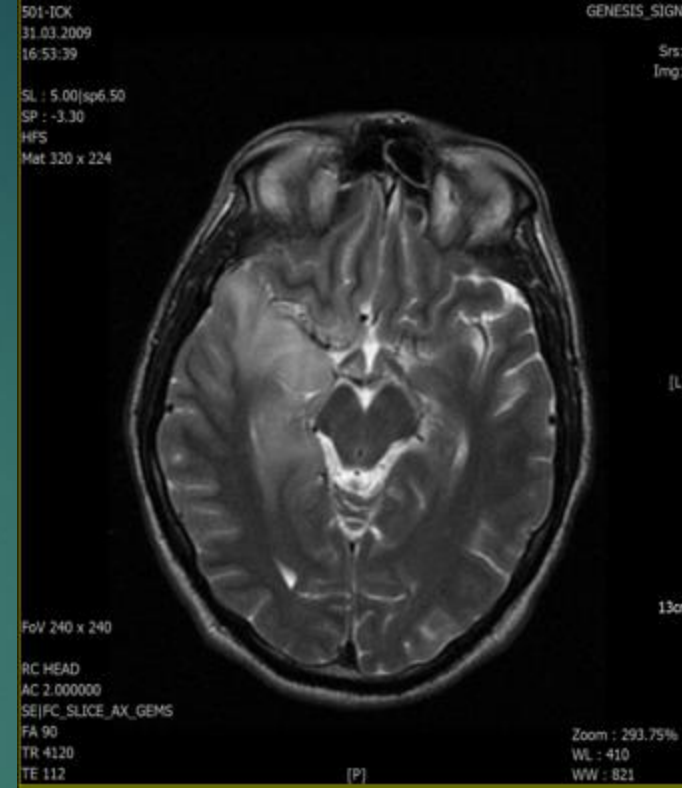
**Seizure**



Cleveland Clinic

# Tanı

- ▶ **Manyetik rezonans görüntüleme**
  - ▶ diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI)
  - ▶ T2-FLAIR (hiperintensite)
  - ▶ medial temporal lob ve limbik sistemde ödem ve kanama
- ▶ **Beyin omurilik sıvısı (BOS)**
  - ▶ lenfositik pleositoz  
5 – 500 hücre/mm<sup>3</sup>; %60-98 lenfosit
  - ▶ artmış protein  
50– 200 mg/dL
  - ▶ normal glukoz  
60 – 75 mg/dL



- ▶ **Mikrobiyoloji**
  - ▶ BOS'ta HSV-DNA'sının saptanması
    - ▶ sendromik moleküler PCR paneli
    - ▶ tekli patojeni hedefleyen PCR
    - ▶ ilk test negatifse 3-7 gün sonra tekrarlanmalı
  - ▶ intratekal anti-HSV IgM

# Tedavi

## ► Asiklovir

- 8 saatte bir 10 mg/kg iv
  - BMI  $\geq 30$  ise düzeltilmiş (adjusted) vücut ağırlığını kullan
- 14-21 gün
  - tedavi sonunda PCR negatifliğini teyit et

## ► Steroid

- Rutin önerilmemekte
- Beyin ödemi varsa düşünülebilir

Clinical Infectious Diseases

STATE-OF-THE-ART REVIEW

 IDSA  
Infectious Diseases Society of America

 hivma  
hiv medicine association

 OXFORD

## State of the Art: Acute Encephalitis

Karen C. Bloch,<sup>1</sup> Carol Glaser,<sup>2</sup> David Gaston,<sup>3,4</sup> and Arun Venkatesan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA; <sup>2</sup>California Department of Public Health, Richmond, California, USA; <sup>3</sup>Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA; and <sup>4</sup>Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Clinical Infectious Diseases® 2023;77(5):e14–33

What is the role of corticosteroids in HSV encephalitis?

Recommendations

**Britanya Viral Ensefalit  
Klavuzu 2012**

- Whilst awaiting the results of a randomised placebo-controlled trial corticosteroids **should not be used routinely** in patients with HSV encephalitis (B, III)
- Corticosteroids may have a role in patients with HSV encephalitis under specialist supervision, but data establishing this are needed and the results of **a prospective RCT** are awaited (C, III)

**Table 1** Selected HSVE case series

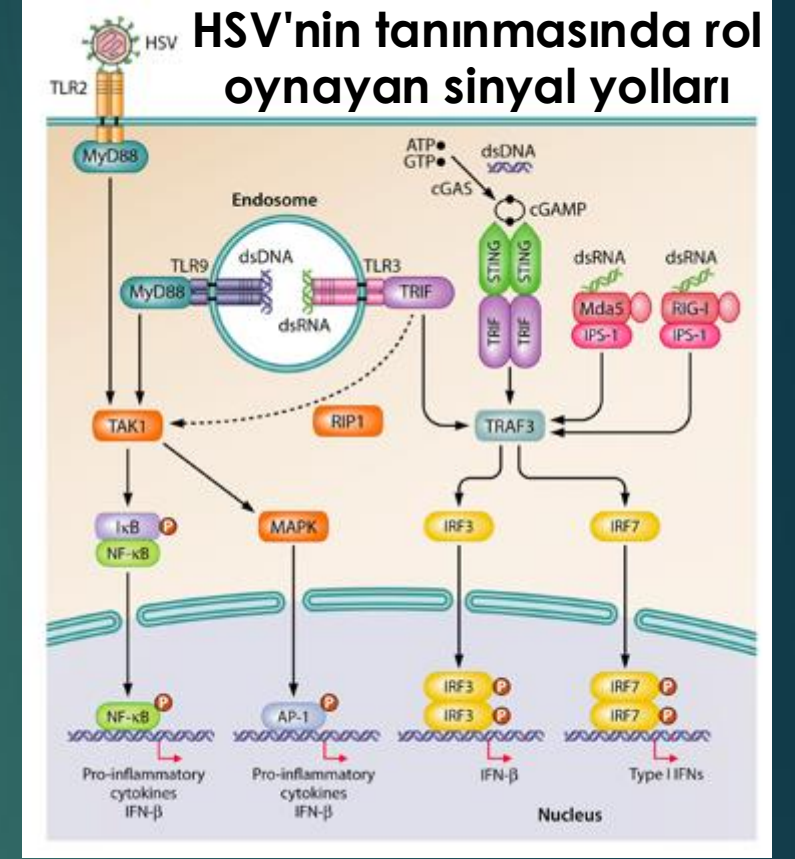
| Author<br>Publication year                    | McGrath et al. 1997                                                                                                                             | Raschilas et al. 2002                                                                                    | Kamei et al. 2005                                                                                           | Hjalmarsson<br>et al. 2007                                                                                | Stahl et al.<br>2012                                                                            | Sili et al. 2014                                                                                                            | Erdem et al. 2015                                                                                                      | Singh et al. 2016                                                                                                  |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reference                                     | [11]                                                                                                                                            | [12]                                                                                                     | [13]                                                                                                        | [9]                                                                                                       | [14]                                                                                            | [15]                                                                                                                        | [16•]                                                                                                                  | [17]                                                                                                               |
| Country                                       | New Zealand                                                                                                                                     | France                                                                                                   | Japan                                                                                                       | Sweden                                                                                                    | France                                                                                          | Turkey                                                                                                                      | Multinational                                                                                                          | USA                                                                                                                |
| Study years                                   | 1983–1995                                                                                                                                       | 1991–1998                                                                                                | 1996–2004                                                                                                   | 1990–2001                                                                                                 | 2007                                                                                            | 2001–2012                                                                                                                   | 2000–2013                                                                                                              | 1995–2013                                                                                                          |
| No. of patients                               | 42                                                                                                                                              | 93                                                                                                       | 45                                                                                                          | 236                                                                                                       | 55                                                                                              | 106                                                                                                                         | 501                                                                                                                    | 45                                                                                                                 |
| Patients’ age<br>(years)                      | Median, 47<br>3 months to<br>91 years                                                                                                           | Mean ± SD,<br>53.5 ± 17.4<br>Range, 16–88                                                                | Median, 45<br>Range, 17–77                                                                                  | Male: median,<br>62 (IQR,<br>40–74)<br>Female:<br>median, 66<br>(IQR, 46–74)                              | Median, 58<br>Range, 1 month to<br>85 years                                                     | Mean ± SD, 43.9 ± 15.2<br>Range, 18–83                                                                                      | Mean ± SD, 50.58 ± 18.27                                                                                               | Median, 66<br>IQR, 53.5–78                                                                                         |
| Method of<br>diagnosis                        | Brain biopsy<br>and culture,<br>CSF PCR,<br>or antibody<br>synthesis                                                                            | PCR                                                                                                      | CSF PCR,<br>chemiluminescence<br>assay, or antibody<br>synthesis                                            | CSF PCR                                                                                                   | CSF PCR                                                                                         | MRI and/or CSF PCR                                                                                                          | CSF PCR                                                                                                                | CSF PCR                                                                                                            |
| Mortality, <i>n/N</i><br>(%)                  | 8/42 (19)                                                                                                                                       | 13/85 (15)                                                                                               | 5/45 (11)                                                                                                   | 33/236 (14)                                                                                               | 3/55 (5)                                                                                        | 8/97 (8)                                                                                                                    | 44/438 (10)                                                                                                            | 7/45 (16)                                                                                                          |
| Outcome, <i>n/N</i><br>(%)                    | Favorable: 29/42 (69)<br>Poor: 13/42 (31)<br>Survived with<br>moderate<br>to severe sequelae:<br>14/42 (42)                                     | Favorable: 55/85 (65)<br>Poor: 30/85 (35)<br>Survived with moderate<br>to severe sequelae:<br>43/85 (50) | Favorable: 34/45 (76)<br>Poor: 11/45 (24)<br>Survived with<br>moderate<br>to severe sequelae:<br>14/45 (31) | Neuropsychiatric sequelae:<br>45/203 (22)<br>Epilepsy:<br>49/203 (24)<br>Readmission to<br>hospital: (87) | Favorable: 29/55 (53)<br>Poor: 26/55 (47)<br>Persistent neurological<br>symptoms: 48/52<br>(92) | Favorable: 71/97 (73)<br>Poor: 26/97 (27)<br>Survived with moderate<br>to severe sequelae:<br>36/97 (37)                    | Favorable: 206/438 (47)<br>Poor: 232/438 (53) (>80%<br>among the geriatric)<br>Survived with sequelae:<br>188/438 (43) | Favorable: 27/41 (66)<br>Poor: 14/41 (34)<br>Epilepsy: 10/22 (46)                                                  |
| Factors<br>associated<br>with poor<br>outcome | Older age<br>Stupor or coma before<br>acyclovir initiation<br>Delay between<br>admission and<br>initiation of<br>acyclovir<br>Abnormal brain CT | SAPS II ≥27 at admission<br>Delay of >2 days between<br>admission and initiation<br>of acyclovir         | Older age<br>Lower GCS score at<br>initiation of<br>acyclovir<br>No administration of<br>corticosteroids    |                                                                                                           | Older age                                                                                       | Longer duration of<br>main symptom<br>before<br>hospital admission<br>Extensive brain<br>involvement on MRI<br>at admission | Older age<br>Lower GCS score<br>>2 days until the<br>initiation of acyclovir                                           | Older age<br>Coma<br>Restricted diffusion on<br>MRI<br>Acyclovir initiation<br>after the first day<br>of admission |

# HSVE sonrası uzun dönem etkiler

- ▶ Asiklovir tedavisi ile mortalite: %70 → %10
- ▶ Yaşayanların %70'inde farklı derecelerde nörolojik sekel
  - ▶ Rachilas F et al. 2002: HSVE sonrası 6. ay değerlendirmesi
    - %15 mortalite
    - %85 yaşayan
    - %14 sekelsiz**; %23 hafif, %28 orta, %20 ağır sekelle iyileşmiş
- ▶ Sekel neye bağlı?
- ▶ Sekel oranlarını azaltmak mümkün mü?
- ▶ Nüks oranları?
  - ▶ Gerçek nüks mü, otoimmünite mi?
- ▶ Virolojik ve immün modülatör yaklaşımlar (Piret J et al. 2020)

# İmmün patogeneze

- ▶ MSS'ne olfaktör (trigeminal) sinir yolu ile ulaşım
- ▶ Nöron ve glial hücrelerde **viral replikasyon**
- ▶ İlk savunma yanıtı: **doğal bağışıklık, microglia**
- ▶ Daha sonra **adaptif immün yanıt**: CD8+ sitotoksik T hücreleri
  - ▶ enfekte nöronların apoptoza sürüklenmesi (granzyme B ve FasL)
- ▶ **"collateral"** hasar
- ▶ Akut inflamasyon → ödem ve konjesyon → **akut iskemi**
  - ▶ tutulu bölgelerde (temporal lob, limbik sistem) hasar
- ▶ **Viral antijenler**: temporal lob, amigdala, hipkampus, insula, singulat girus
- ▶ İlk 2-3 günde nötrofil, 10.-15. günlerde lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, 3. hafta itibariyle **nekroz** → inflamasyonun gerilemesi ve **gliosis** ile iyileşme



# Düşük düzeyde sebat eden viral replikasyon?

- ▶ **Asiklovir doz arttırımı** (8 saatte bir 15 mg/kg, 14-21 gün) sonucu etkilemedi
- ▶ İntravenöz tedavi sonrası 3 ay oral valasiklovir (günde 3 kez 2 gr) ile **tedavi uzatılması** uzun dönem sekelleri azaltmadı

> *Epidemiol Infect.* 2012 Feb;140(2):372-81. doi: 10.1017/S0950268811000483. Epub 2011 Apr 7.

## **Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis patients in France**

J P Stahl <sup>1</sup>, A Mailles, T De Broucker; Steering Committee and Investigators Group

Randomized Controlled Trial > *Clin Infect Dis.* 2015 Sep 1;61(5):683-91.

doi: 10.1093/cid/civ369. Epub 2015 May 8.

## **Herpes Simplex Encephalitis: Lack of Clinical Benefit of Long-term Valacyclovir Therapy**

John W Gnann Jr <sup>1</sup>, Birgit Sköldenberg <sup>2</sup>, John Hart <sup>3</sup>, Elisabeth Aurelius <sup>2</sup>, Silvia Schliamser <sup>4</sup>, Marie Studahl <sup>5</sup>, Britt-Marie Eriksson <sup>6</sup>, Daniel Hanley <sup>7</sup>, Fred Aoki <sup>8</sup>, Alan C Jackson <sup>9</sup>, Paul Griffiths <sup>10</sup>, Lil Miedzinski <sup>11</sup>, Diane Hanfelt-Goade <sup>12</sup>, Daniel Hinthorn <sup>13</sup>, Clas Ahlm <sup>14</sup>, Allen Aksamit <sup>15</sup>, Salvador Cruz-Flores <sup>16</sup>, Ilet Dale <sup>1</sup>, Gretchen Cloud <sup>1</sup>, Penelope Jester <sup>1</sup>, Richard J Whitley <sup>1</sup>;

National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group

# HSVE sonrası nüks oranları

► %5-27

► Gerçek nüks: viral DNA'nın saptanması

► görüntülemeye yeni tutulum

► Otoimmün ensefalit gelişimi

► viral DNA negatif ve otoimmün antikorlar serum ve BOS'ta pozitif

Review > Trends Microbiol. 2020 Oct;28(10):808-820. doi: 10.1016/j.tim.2020.03.003.

Epub 2020 May 5.

## Herpes Simplex Virus-1 in the Brain: The Dark Side of a Sneaky Infection

Maria Elena Marcocci<sup>1</sup>, Giorgia Napoletani<sup>1</sup>, Virginia Protto<sup>1</sup>, Olga Kolesova<sup>1</sup>, Roberto Piacentini<sup>2</sup>, Domenica Donatella Li Puma<sup>2</sup>, Patrick Lomonte<sup>3</sup>, Claudio Grassi<sup>2</sup>, Anna Teresa Palamara<sup>4</sup>, Giovanna De Chiara<sup>5</sup>

Editorial > Neurology. 2015 Nov 17;85(20):1730-1. doi: 10.1212/WNL.0000000000002132.

Epub 2015 Oct 21.

## Relapse in herpes simplex virus encephalitis: It's not just about the virus

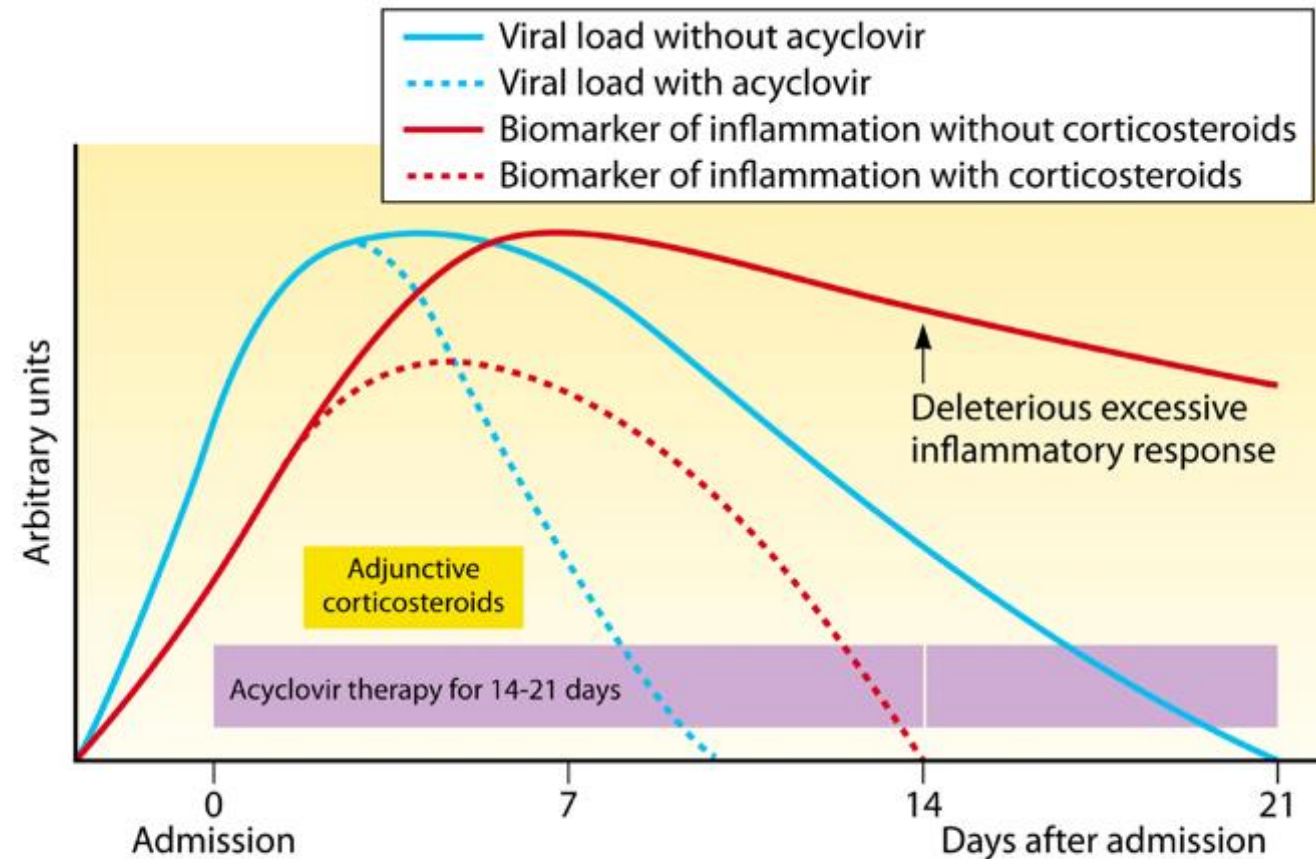
James F Bale Jr<sup>1</sup>, Renaud Du Pasquier<sup>1</sup>

# Immunomodulatory Strategies in Herpes Simplex Virus Encephalitis

Jocelyne Piret,<sup>a</sup> Guy Boivin<sup>a</sup>

Clinical Microbiology Reviews

April 2020



## Clinical evaluation

CSF testing  
MRI  
EEG

# İmmün modölatuar tedaviler

- ▶ Güncel rehberlerde rutin **kortikosteroid** önerisi yok
  - ▶ **beyin ödemi**ni veya intrakranyal basıncı azaltmak gerektiğinde öneriliyor
  - ▶ **faydalı olduğunu** bildiren randomize olmayan, retrospektif olgu serileri var
- ▶ Hayvan modellerinde yapılan deneylerde erken dönemde başlandığında viral yükü arttırmadan **morbiditeyi önlemekte** faydası gösterilmiş

Comparative Study > J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Nov;76(11):1544-9.  
doi: 10.1136/jnnp.2004.049676.

## Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis

S Kamei <sup>1</sup>, T Sekizawa, H Shiota, T Mizutani, Y Itoyama, T Takasu, T Morishima, K Hirayanagi

> J Neurovirol. 2003 Feb;9(1):118-25. doi: 10.1080/13550280390173373.

## Experimental herpes simplex virus encephalitis: a combination therapy of acyclovir and glucocorticoids reduces long-term magnetic resonance imaging abnormalities

Uta K Meyding-Lamadé <sup>1</sup>, Christoph Oberlinner, Philipp R Rau, Sonja Seyfer, Sabine Heiland, Johann Sellner, Brigitte T Wildemann, Wolfram R Lamadé

## The German trial on Aciclovir and Corticosteroids in Herpes-simplex-virus-Encephalitis (GACHE): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

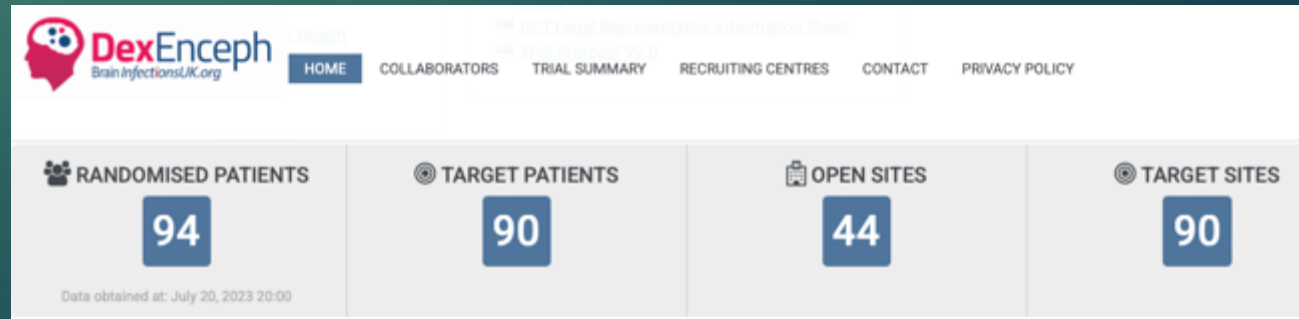
U Meyding-Lamadé <sup># 1, 2</sup>, C Jacobi <sup># 1</sup>, F Martinez-Torres <sup>1, 2</sup>, T Lenhard <sup>2</sup>, B Kress <sup>3</sup>, M Kieser <sup>4</sup>, C Klose <sup>5</sup>, K Einhäupl <sup>4</sup>, J Bösel <sup>6</sup>, M-B Mackert <sup>7</sup>, V Homberg <sup>8</sup>, C Koennecke <sup>9</sup>, G Weißheit <sup>9</sup>, D Claus <sup>10, 11</sup>, B Kieseier <sup>12</sup>, J Bardutzky <sup>13</sup>, T Neumann-Haefelin <sup>14</sup>, M W Lorenz <sup>1, 12</sup>, H Steinmetz <sup>12</sup>, C Gerloff <sup>15</sup>, D Schneider <sup>16</sup>, A Grau <sup>17</sup>, M Klein <sup>18</sup>, R Dziewas <sup>19</sup>, U Bogdahn <sup>20</sup>, W Jakob <sup>19</sup>, R Linker <sup>19</sup>, K Fuchs <sup>19</sup>, A Sander <sup>5</sup>, S Luntz <sup>21</sup>, T Hoppe-Tichy <sup>20</sup>, D F Hanley <sup>22</sup>, R von Kummer <sup>23</sup>, E Craemer <sup>1</sup>

- ▶ erken sonlandırılmış (2007-2012)
  - ▶ ender bir hastalıkta hasta bulma zorluğu
- ▶ 372 hasta planlanmış, 41 alınabilmiş
  - ▶ 21 hasta (+deksametazon)
    - ▶ 40 mg/gün 4 gün
  - ▶ 20 hasta (+plasebo)
- ▶ 1° veya 2° sonlanım noktalarında fark yok
  - ▶ 1° sonlanım: 6. ayda değerlendirilen ikili fonksiyonel (modifiye Rankin skoru) sonuç
- ▶ Soruya kesin yanıt veremiyor

## Protocol for DexEnceph: a randomised controlled trial of dexamethasone therapy in adults with herpes simplex virus encephalitis

Thomas Whitfield <sup>1</sup>, Cristina Fernandez <sup>1</sup>, Kelly Davies <sup>2</sup>, Sylviane Defres <sup>1, 3, 4</sup>, Michael Griffiths <sup>1, 5</sup>, Cory Hooper <sup>1</sup>, Rebecca Tangney <sup>6</sup>, Girvan Burnside <sup>7</sup>, Anna Rosala-Hallas <sup>7</sup>, Perry Moore <sup>8</sup>, Kumar Das <sup>9</sup>, Mark Zuckerman <sup>10</sup>, Laura Parkes <sup>11</sup>, Simon Keller <sup>6</sup>, Neil Roberts <sup>12</sup>, Ava Easton <sup>13</sup>, Saber Touati <sup>14</sup>, Rachel Kneen <sup>15, 16</sup>, J P Stahl <sup>17</sup>, Tom Solomon <sup>18, 19</sup>

- ▶ UK/ Fransa
- ▶ 2018 → ...
- ▶ hedef toplamda 90 hasta (82'si alınmış)
- ▶ denek grubu: +deksametazon günde 4 defa 10 mg iv
- ▶ 1° sonlanım noktası: 26. haftada bakılan sözel bellek puanı



# İmmün modülatuar tedaviler

## ► Diğer **deneysel immünmodülatör** ajanlar arasında

- TLR (toll-like receptör) agonist/antagonistleri
- artesunat
- rapamisin
- etanersept
- reaktif oksijen türü (ROS) inhibitörleri
- matriks metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri

## ► Tedavi etkinliği, BOS veya serum **biyobelirteçleri** ile izlenebilir

### ► **immünolojik** biyobelirteçler

IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2R, CCL2  
IL-1 $\beta$ /IL-1RA oranı  
neopterin,  $\beta_2$ -mikroglobulin  
çözünür Fas

### ► **nöronal** biyobelirteçler

nöron-spesifik enolaz, nörofilament, glial fibriller asidik protein, astrosit S-100B

# HSV ensefalitine bağlı otoimmün ensefalit

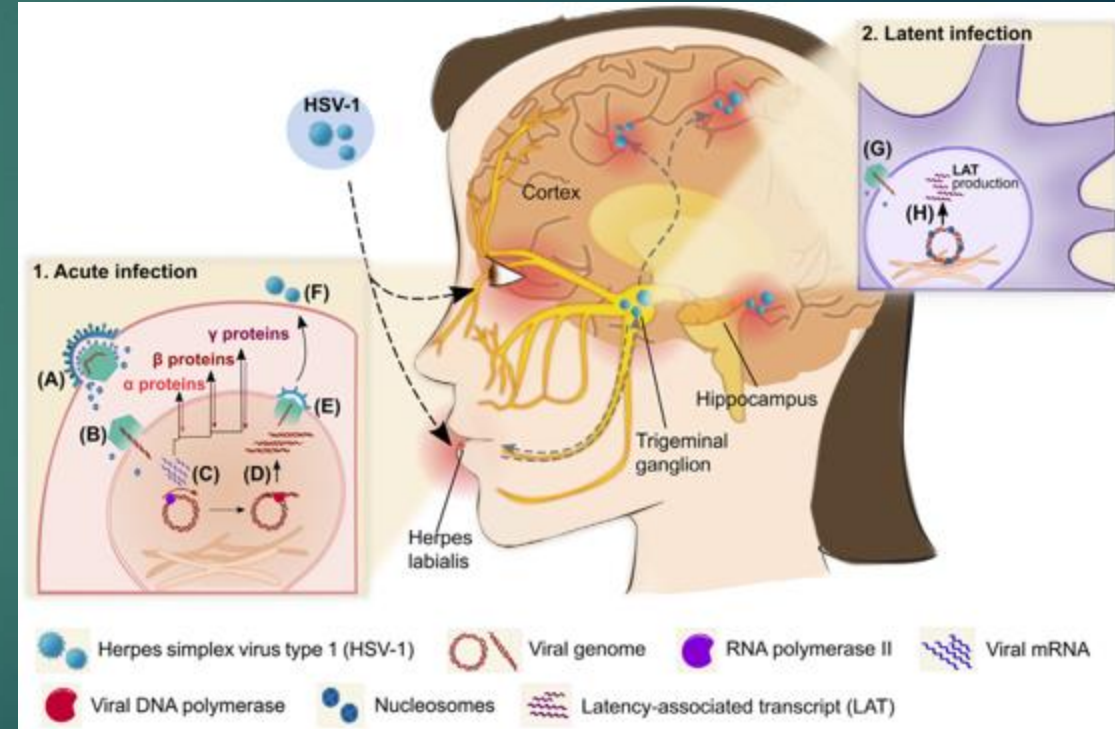
- ▶ HSVE hastalarının %27'sinde 5 hafta içerisinde **anti-N-metil-D-aspartat (NMDAR)** ve diğer nöronal yüzey proteinlere karşı antikor gelişimi [gamma-aminobutyric acid b receptor (GABAbR) antikor]
- ▶ nörolojik semptomlar (koreoateatoz, bilinç bozukluğu, nöbet, kognitif ve psikiyatrik bozukluk)
- ▶ Patogenez
  - ▶ Virüsün tetiklediği nöronal yıkım → nöronal antijenlerin salınımı ve immünolojik **toleransın kırılması** → otoimmünite
  - ▶ Multiple sklerozda da gözlenen non-spesifik **B lenfosit aktivasyonu**
  - ▶ NMDAR ile viral proteinler arasındaki **moleküler benzerlik** (molecular mimicry)
- ▶ kortikosteroid, intravenöz immunoglobulin (IVIG), plazmaferez ve gerekirse rituksimab veya siklofosfamid
- ▶ immün yanıt viral replikasyondan bağımsız sebat edebilir
  - ▶ HSV-DNA negatif olsa da intratekal inflamatuvar yanıtın devam etmesi
  - ▶ PET veya MRG'ye de yansıyan inatçı mikrogliya aktivasyonu → nörodejenerasyonun devamı

Armangue T et al. 2018  
Alexopoulos H et al. 2018  
Stahl JP et al. 2019  
Piret J et al. 2020

# Herpes Simplex Virus-1 in the Brain: The Dark Side of a Sneaky Infection

Maria Elena Marcocci <sup>1</sup>, Giorgia Napoletani <sup>1</sup>, Virginia Protto <sup>1</sup>, Olga Kolesova <sup>1</sup>,  
Roberto Piacentini <sup>2,3</sup>, Domenica Donatella Li Puma <sup>2,3</sup>, Patrick Lomonte <sup>4</sup>,  
Claudio Grassi <sup>2,3</sup>, Anna Teresa Palamara <sup>1,5,\*</sup> and Giovanna De Chiara <sup>6</sup>

- ▶ HSV-1 ve Alzheimer Hastalığı: Olası Bir Bağlantı
- ▶ HSV-1 genomu, **HSE belirtisi olmayan bireylerin** SSS dokularında da saptanmıştır
- ▶ **Anti-HSV IgG düzeyleri** (reaktivasyon göstergesi) ile Alzheimer riski arasında pozitif ilişki
- ▶ Hayvan modellerinde **tekrarlayan HSV-1 reaktivasyonları** → Alzheimer-benzeri fenotip
- ▶ HSV-1, nöronlarda Alzheimer'a özgü **nörotoksik yolları** aktive edebilir
- ▶ Bu ilişkinin mekanistik temellerinin anlaşılması ve insanlarda doğrulanması için **daha fazla çalışma** gereklidir

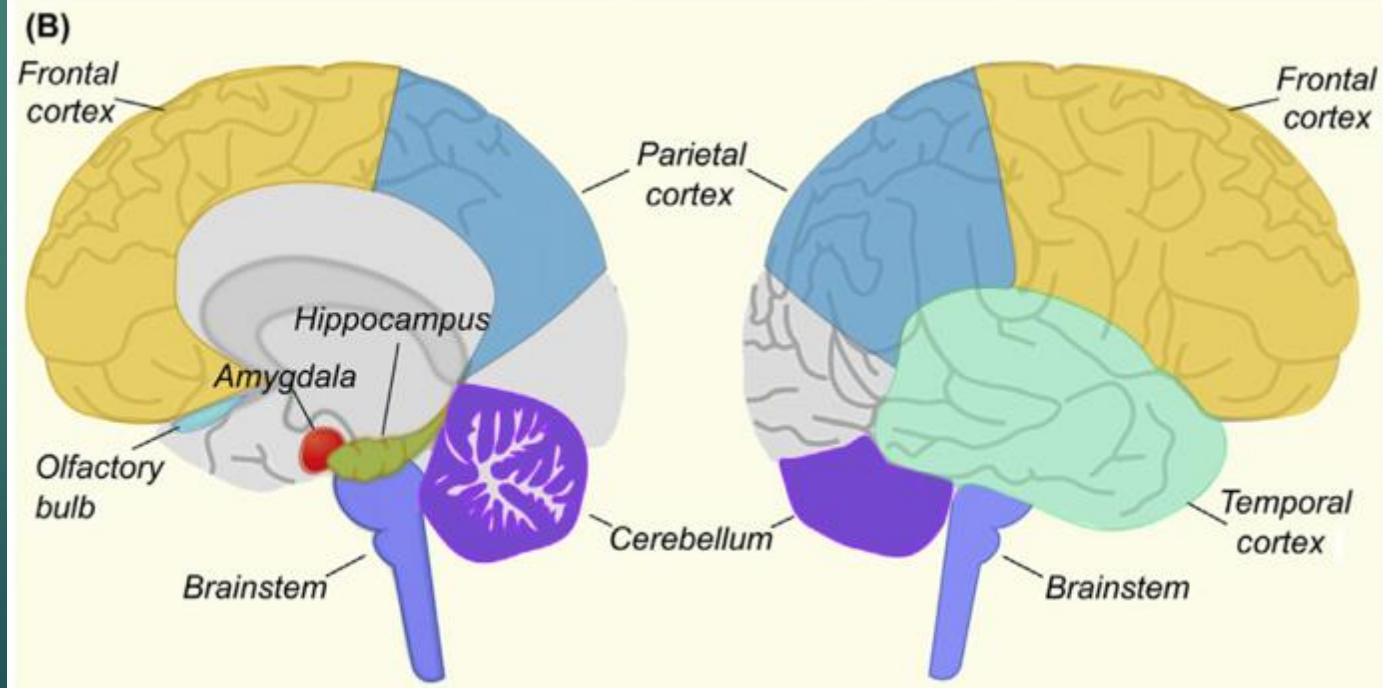
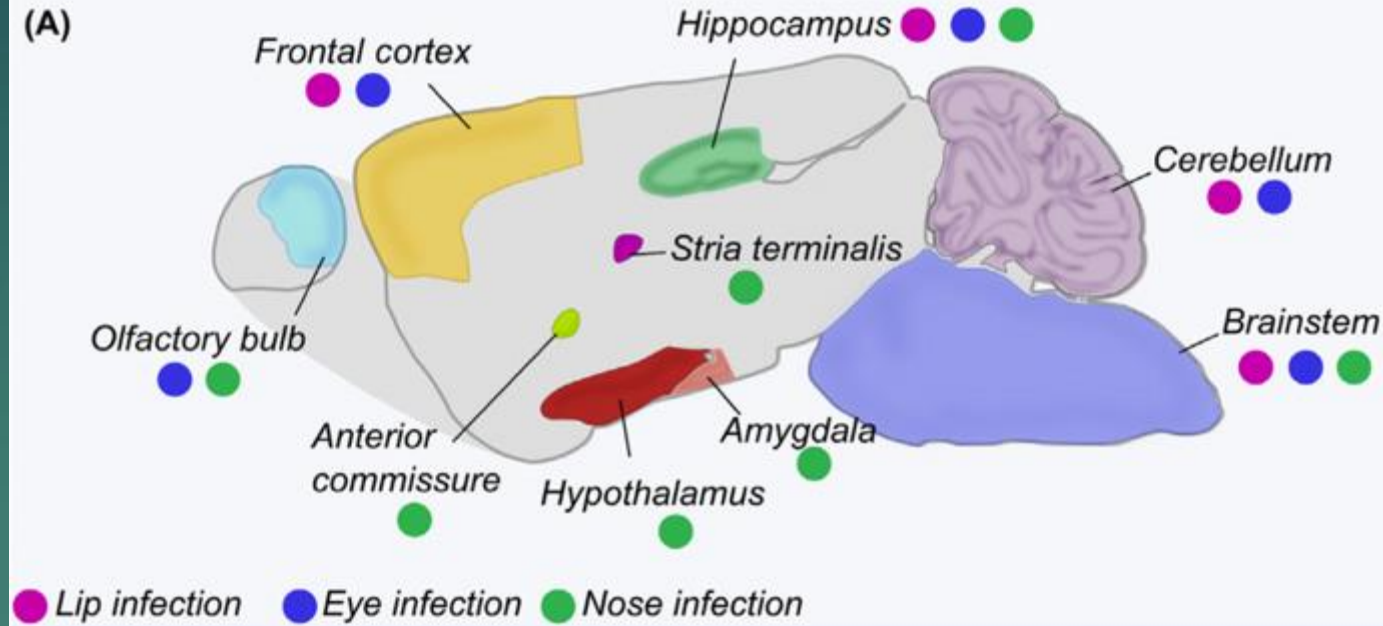


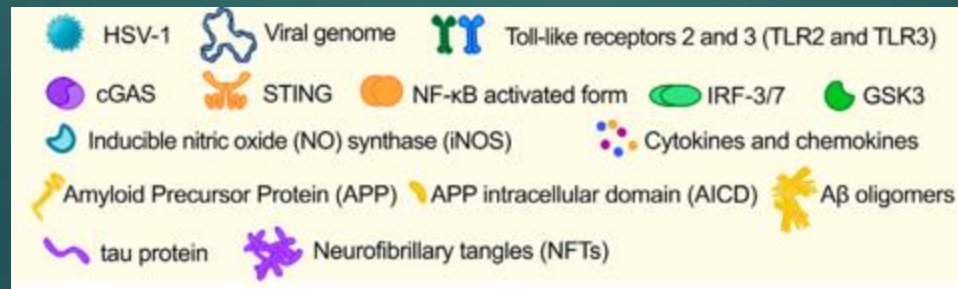
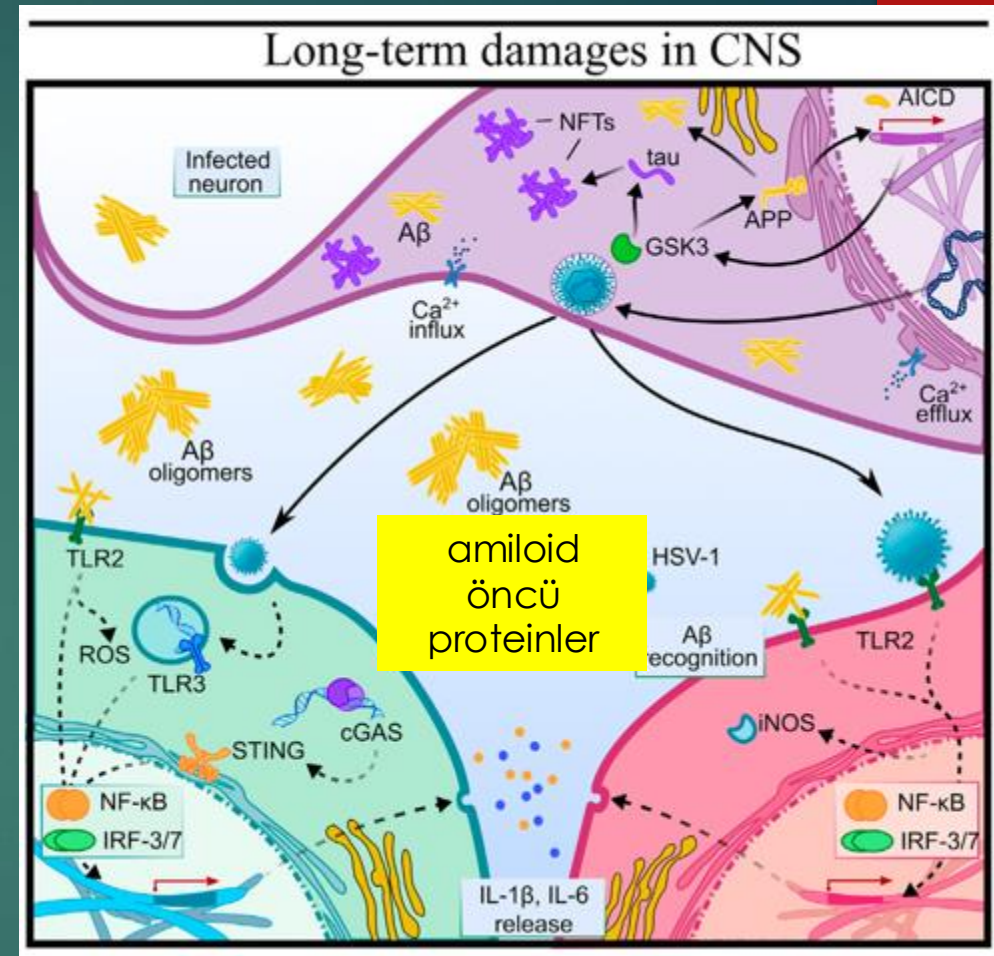
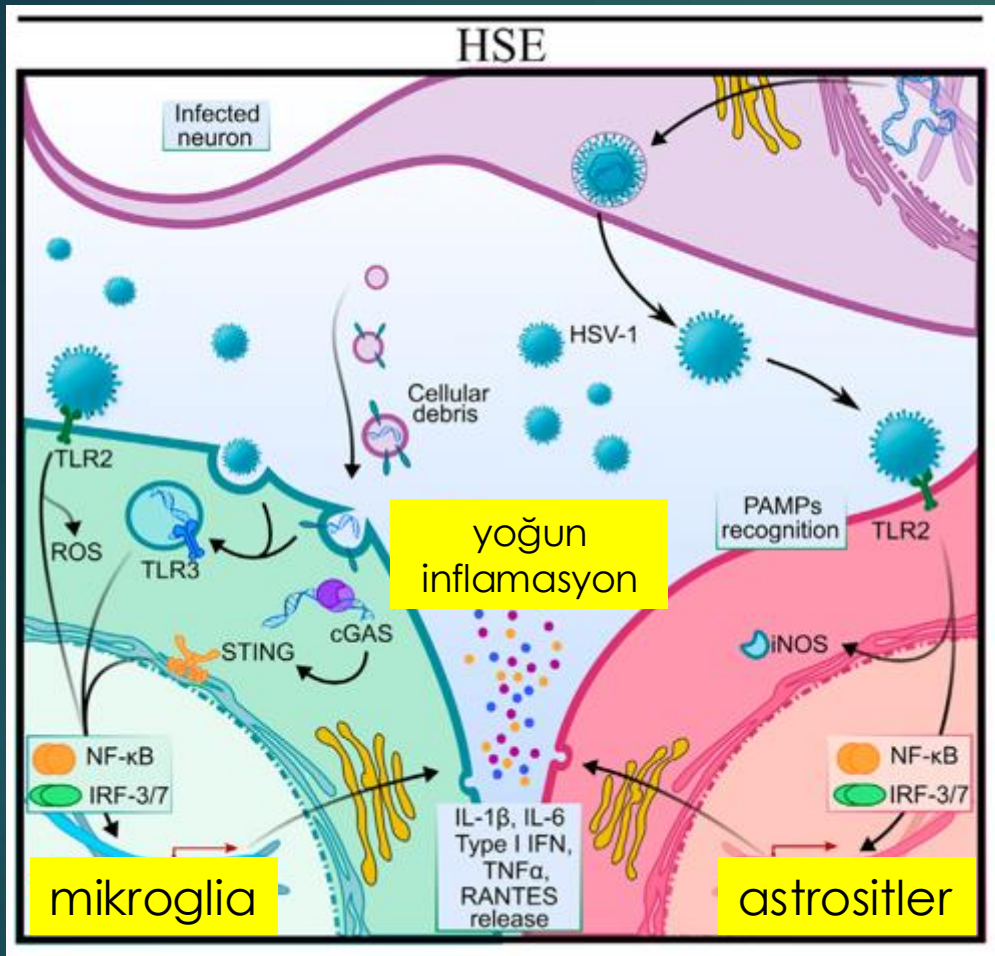
# Herpes Simplex Virus-1 in the Brain: The Dark Side of a Sneaky Infection

Maria Elena Marcocci<sup>1</sup>, Giorgia Napoletani<sup>1</sup>, Virginia Protto<sup>1</sup>, Olga Kolesova<sup>1</sup>, Roberto Piacentini<sup>2,3</sup>, Domenica Donatella Li Puma<sup>2,3</sup>, Patrick Lomonte<sup>4</sup>, Claudio Grassi<sup>2,3</sup>, Anna Teresa Palamara<sup>1,5,\*</sup> and Giovanna De Chiara<sup>6</sup>

Trends in Microbiology, October 2020, Vol. 28, No. 10

- ▶ Alzheimer hastalığının başlangıcı ve ilerleyişinde rol oynadığı düşünülen birkaç **patojenik mekanizma** öne sürülmüştür; bunlar arasında:
  - ▶ Amiloid beta (A $\beta$ ) ve fosfo-Tau (pTau) oligomerlerinin birikimi
  - ▶ Oksidatif stres
  - ▶ Mitokondriyal disfonksiyon
  - ▶ Nöroenflamasyon
- ▶ Epidemiyolojik ve deneysel veriler → **mikrobiyal etken hipotezi**
  - ▶ HSV-1'in ömür boyu tekrarlayan enfeksiyonlara neden olması
- ▶ Beyin kesitlerinde resmedilen renkli alanlar otopsi ile HSV ensefaliti olmayan beyinde saptanan HSV-1 DNA varlığını gösteriyor





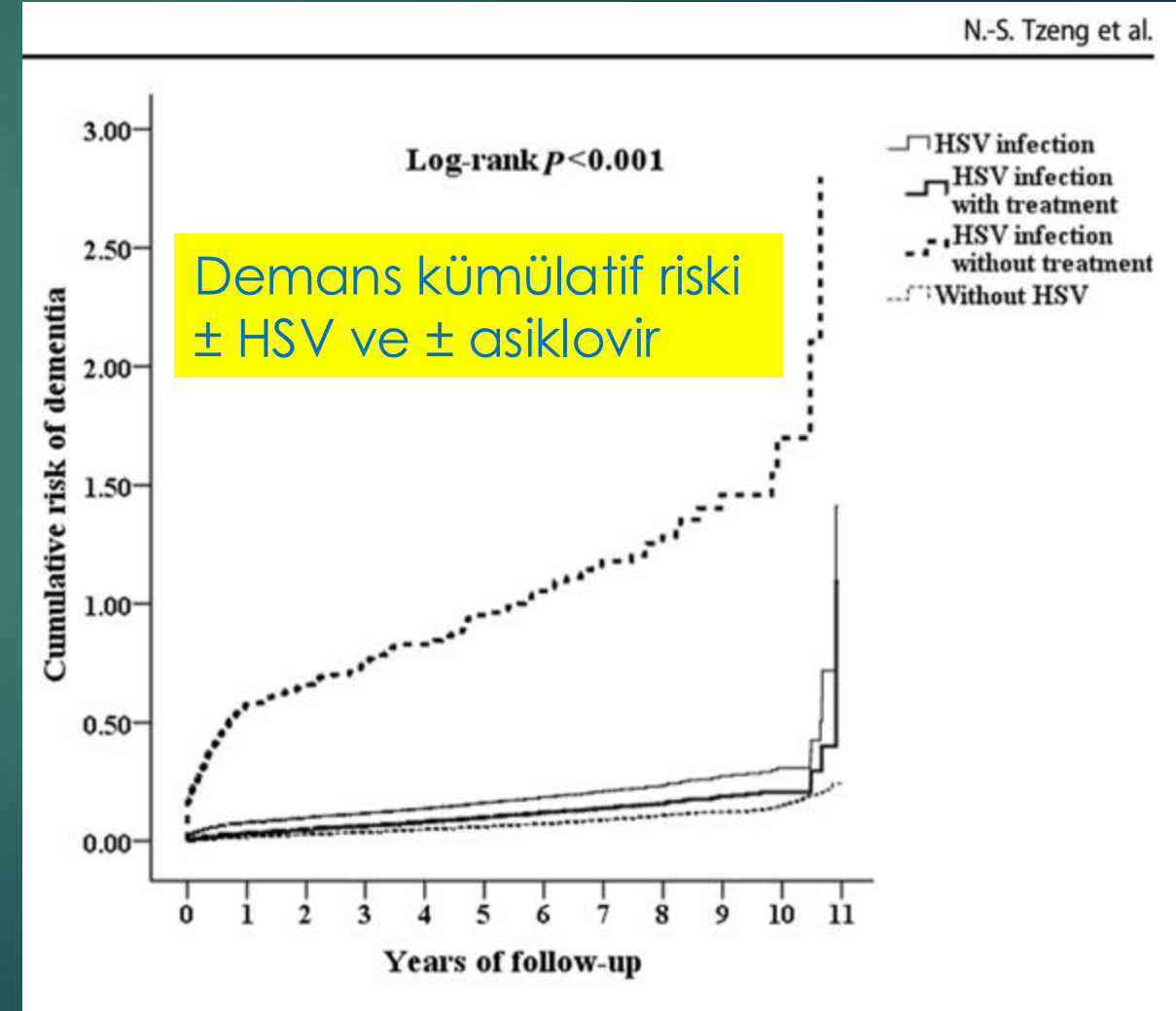
# Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections—a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan

Neurotherapeutics (2018) 15:417–429

Nian-Sheng Tzeng<sup>1,2</sup> • Chi-Hsiang Chung<sup>3,4,5</sup> • Fu-Huang Lin<sup>4</sup> • Chien-Ping Chiang<sup>6</sup> • Chin-Bin Yeh<sup>1,7</sup> • San-Yuan Huang<sup>1,7</sup> • Ru-Band Lu<sup>1,8,9,10,11,12</sup> • Hsin-An Chang<sup>1,2</sup> • Yu-Chen Kao<sup>1,13</sup> • Hui-Wen Yeh<sup>1</sup> • Wei-Shan Chiang<sup>1,14</sup> • Yu-Ching Chou<sup>4</sup> • Chang-Huei Tsao<sup>5</sup> • Yung-Fu Wu<sup>5</sup> • Wu-Chien Chien<sup>4,5</sup> 

## HSV ve Demans Riski: Tayvan Kohort Çalışması Özeti

- ▶ Retrospektif kohort, ulusal veri tabanı
  - ▶ 8362 yeni HSV tanılı birey (≥50 yaş) vs 25.086 eşleştirilmiş kontrol
  - ▶ Takip süresi: 10 yıl (2001–2010)
- ▶ HSV enfeksiyonu, **demans riskini 2,56 kat** artırdı
- ▶ Anti-herpetik ilaç kullananlarda **risk anlamlı azaldı**
  - ▶ HR = 0.092 (95% GA: 0.079–0.108, P < 0.001)
- ▶ HSV enfeksiyonları, demans için potansiyel risk faktörü
- ▶ Antiviral tedavi, koruyucu etki gösterebilir
- ▶ Bulgular nedensellik göstermez
- ▶ Mekanizmayı aydınlatacak ileri çalışmalar gerekli



# ÖZET

- ▶ HSV reaktivasyonu sonucu oluşan ensefalit antiviral tedaviye yanıt vermekle birlikte yaşayanlarda **nörolojik morbidite sık** görülüyor
- ▶ Akut dönemde verilecek **immün modülatuar** tedaviler morbiditeyi azaltabilir mi? Otoimmünite gelişimini önleyebilir mi?
- ▶ HSV enfeksiyonu ile **nörodejeneratif hastalık** arası ilişki?

*Simpozyum – 20*

Herpes Viruslarının Santral Sinir Sistemine Uzun Dönem Etkileri

**HSV**

***İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER!***

**PROF DR ULUHAN SİLİ**

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

26 NİSAN 2025

uluhan@hotmail.com



**Tıp Fakültesi**