



HSV-1 encefalitída u detí – diagnostika a liečba

MUDr. Mgr. Eva Dická¹, doc. MUDr. Miriam Kolníková, PhD.¹, prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.²

¹Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Herpetická encefalitída (HSE) spôsobená HSV-1 je najčastejšou príčinou sporadickej vírusovej encefalitídy v detskom aj dospelom veku. Ide o urgentné ochorenie, pri ktorom je rozhodujúce včasné rozpoznanie, rýchle začatie empirickej antivírusovej liečby a správne využitie diagnostických metód. Článok sa zameriava na klinický obraz, diagnostiku a liečbu HSV-1 encefalitídy u detí s dôrazom na praktické aspekty manažmentu ochorenia. Problematika HSV-2 a neonatálnej encefalitídy je spomenutá len okrajovo.

Kľúčové slová: HSV-1, herpetická encefalitída, diagnostika herpetickej encefalitídy, likvorový nález, PCR, intratekálna tvorba HSV-1 protilátok, Mollaretova benígna aseptická meningitída

HSV-1 encephalitis in children – diagnosis and treatment

Herpetic encephalitis (HSE) caused by HSV-1 is the most common cause of sporadic viral encephalitis in both childhood and adulthood. It is an emergency disease in which early recognition, rapid initiation of empirical antiviral therapy, and proper use of diagnostic methods are crucial. The article focuses on the clinical picture, diagnosis, and treatment of HSV-1 encephalitis in children with an emphasis on practical aspects of disease management. The issue of HSV-2 and neonatal encephalitis is only mentioned in passing.

Key words: HSV-1, herpetic encephalitis, diagnosis of herpetic encephalitis, cerebrospinal fluid findings, PCR, intrathecal HSV-1 antibody production, Mollaret's benign aseptic meningitis.

Pediatr. prax, 2026;27(3):125-130

■ ÚVOD

Herpetická encefalitída (HSE) zapríčinená vírusom herpes simplex patrí medzi najzávažnejšie sporadické vírusové encefalitídy v detskom aj dospelom veku. Pôvodcom ochorenia je vírus herpes simplex typu 1 (HSV-1) alebo typu 2 (HSV-2) (1, 2). Primárna HSV-1 infekcia prebieha najčastejšie v detskom veku, zvyčajne ako mukokutánne ochorenie. Po prekonaní primárnej infekcie vírus perzistuje v latentnej forme v senzorických gangliách, predovšetkým v ganglion trigeminale. Reaktivácia latentnej infekcie môže viesť k recidivujúcim mukokutánnym prejavom, ale aj k iným formám HSV infekcie, zriedkavo aj k postihnutiu centrálného nervového systému (2, 3). HSV-1 je najčastejšou príčinou fatálnej sporadickej encefalitídy. Celosvetová incidencia sa udáva 2 – 4 prípady na milión obyvateľov ročne, pričom tretina prípadov sa vyskytuje u detí a dospievajúcich (4, 5). Bibliometrická analýza pediatrických publikácií za obdobie rokov 1975 – 2024 poukazuje na incidencia 0,7 – 13,8 prípadov na 100 000 osôb ročne (6). Pred zavedením liečby aciklovirom dosahovala mortalita HSV encefalitídy 70 – 82 %. Napriek liečbe zostáva mortalita významná (až 20 – 30 %) a mnohí preživší majú dlhodobé neurologické, epileptické či kognitívne následky (1).

Patogenéza HSE nie je úplne objasnená. Na poškodení CNS má podiel priamy účinok vírusu aj imunitne sprostredkovaný zápal (6, 7). Predpokladá sa šírenie HSV do CNS retrográdnym axonálnym transportom cez trigeminálnu alebo olfaktorickú dráhu, menej často hematogénnou cestou. Ochorenie môže vzniknúť pri primárnej infekcii CNS, reaktivácii latentného HSV v trigeminálnom gangliu alebo reaktivácii latentného vírusu priamo v mozgovom parenchýme po prekonanej neuroinfekcii. HSV perzistuje latentne najmä v trigeminálnom gangliu, avšak vírusová DNA bola preukázaná aj v ďalších senzorických a autonómnych gangliách vrátane cervikálnych ganglií a ganglií n. vagus, ktoré môžu predstavovať

potenciálny zdroj reaktívácie infekcie. Presné spúšťače nie sú známe. Predpokladá sa stres, trauma, UV žiarenie, febrilné stavy či imunosupresia (1). Významnú úlohu v patogenéze zohráva bunková imunita a genetická predispozícia, najmä mutácie TLR3 receptora, ktoré sú spojené so zvýšeným rizikom relapsu HSE (až 66 %), poruchy v dráhach RIPK3, Fas/FasL, mTORC2, TRIF a Stat1 (7, 8). Replikácia vírusu a následná zápalová odpoveď vedú k vzniku mozgového edému, nekróz, hemoragických lézií a poškodeniu hematoencefalickej bariéry, devastáčnemu poškodeniu mozgového tkaniva, a tým aj k progresívnemu zhoršovaniu funkcií postihnutých oblastí mozgu (7, 9).

Klinický obraz HSE je variabilný a u detí nemusí byť v úvode plne vyjadrený. Ochorenie sa zvyčajne začína náhle až fulminantne, horúčkou, bolesťou hlavy, alteráciou celkového stavu, zmenou správania a rozvojom neurologických príznakov (1, 2). Niekedy môže mať dvojfázový priebeh s nešpecifickými „flu-like“ chrípkou podobnými príznakmi. U približne 90 % pacientov dominujú horúčka a kvantitatívna alebo kvalitatívna porucha vedomia. Novovzniknuté epileptické záchvaty sa vyskytujú u 51 – 62 % pacientov, častejšie ako fokálne záchvaty, zriedkavejšie generalizované alebo status epilepticus. Ložiskové neurologické príznaky závisia od lokalizácie zápalového procesu v mozgu. Prejavom môže byť hemiparéza, ataxia, poruchy reči, postihnutie hlavových nervov či extrapyramídové prejavy. Časté sú kognitívne a behaviorálne zmeny vrátane porúch pamäti, zmien správania, emočnej lability, psychotických prejavov či čuchových halucinácií, najmä pri postihnutí temporálnych lalokov.

Klinický obraz u detí sa pohybuje od nenápadnej alterácie vedomia, horúčky s bolesťou hlavy, vracania, zmien správania a kognitívnych funkcií až po epileptické záchvaty. U novorodencov a dojčiat bývajú prejavy často nešpecifické, napr. dráždivosť, hypotónia, poruchy príjmu potravy, apnoické



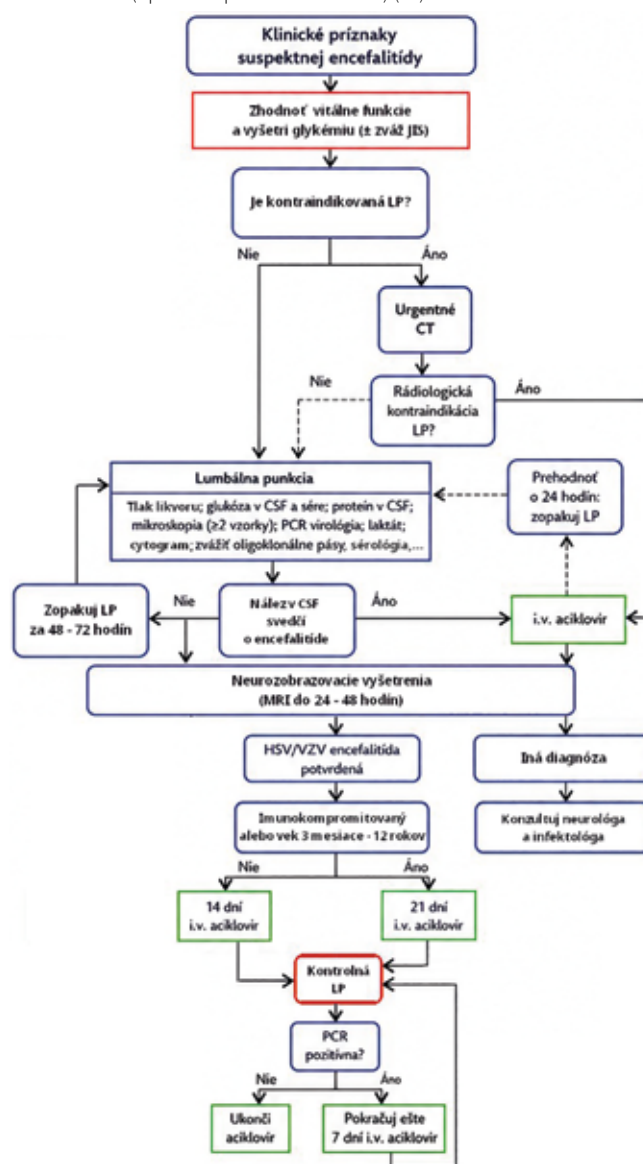
pauly alebo sepsa-like obraz. Môžu byť prítomné poruchy spánku, zmeny nálady a strata emocionálnej kontroly. Menej často sa opisuje inkontinencia moču alebo stolice, dermatomový exantém či Guillainov-Barrého syndróm. Typické herpetické mukokutánne lézie nemusia byť prítomné. Diagnostiku komplikuje aj to, že HSE môže imitovať psychiatrické, toxické alebo metabolické ochorenie (1, 2).

DIAGNOSTIKA

Diagnostika HSV-1 encefalitídy je založená na súčasnem hodnotení klinického obrazu, likvorologického nálezu, dôkazu HSV v likvore (PCR a intratekálna syntéza protilátok), neurovizuálnych metód a EEG. Diagnostický proces nesmie oddialiť začatie liečby. Pri dôvodnom podozrení sa má intravenózne aciklovir podať okamžite, ešte pred potvrdením HSV DNA v mozgovomiechovom moku (obrázok 1).

Lumbálna punkcia s analýzou mozgovomiechového moku (CSF) je základným diagnostickým vyšetrením. Prehľad jednotlivých likvorologických náleзов uvádza tabuľka 1 (10). Pri herpetickej encefalitíde až u 85 % pacientov očakávame v likvore formulu seróznej meningitídy. V cytograme CSF v úvodnej fáze ochorenia často býva zmiešaná pleocytóza s prevahou neutrofilov, ktorá môže imitovať včasnú bakteriálnu neuroinfekciu. Neskôr môže prejsť do pleocytózy (počet elementov 10 – 500/μl) s prevahou mononukleárov, najmä lymfocytov, typickej pre seróznú neuroinfekciu. Tento náález však môže imitovať aj naliečenú purulentnú meningitídu, ak pacient pred odberom likvoru užíval antibiotickú liečbu. Pri fulminantnom priebehu môže mať približne 8 % pacientov normálny likvorologický náález (1, 11). Diagnosticky problematická je patologická oligocytóza. Prechodná granulocytová oligocytóza alebo nevýrazná pleocytóza s prevahou granulocytov môže pri HSE pretrvávajúť aj dlhšie obdobie, čo môže sťažiť interpretáciu likvorologického nálezu a oddialiť stanovenie diagnózy. V neskorších štádiách ochorenia sa môže pridružiť monocytová pleocytóza až oligocytóza, prípadne pretrvávajúca lymfocytová oligocytóza s fagocytovou aktivitou a postupnou normalizáciou cytologického nálezu (11). V cytograme sa často nachádzajú makrofágy, lipofágy, reaktívne monocyty, erytrofágy, hematogénne pigmenty a erytrocyty,

Obrázok 1. Algoritmus manažmentu pacientov so suspektou vírusovou encefalitídou (upravené podľa Kneen et al.) (15)

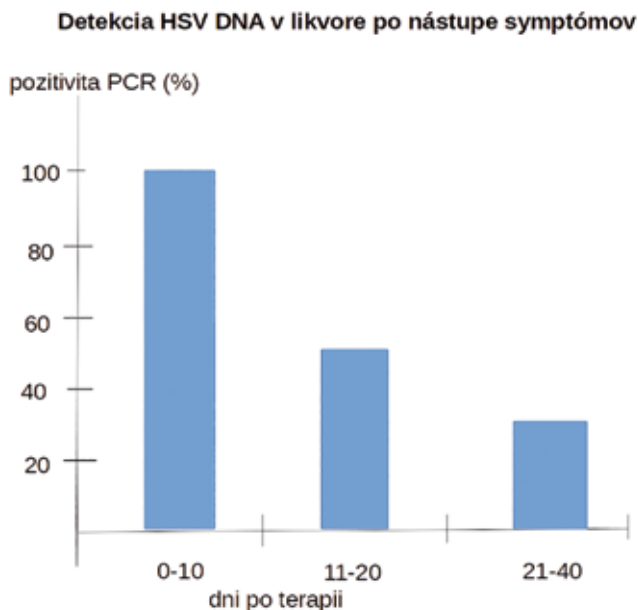


Skratky: CSF - likvor; CT - výpočtová tomografia; JIS - jednotka intenzívnej starostlivosti; GCS - Glasgow coma scale; LP - lumbálna punkcia; MRI - magnetická rezonancia

Tabuľka 1. Prehľad najčastejších likvorologických náleзов v akútnych štádiách seróznych a purulentných meningitíd (16)

Parametre likvoru	Normálny náález	Serózná meningitída	Purulentná meningitída
Tlak (kPa)	0,7 – 2,5	zvýšený	zvýšený
Vzhľad	číry	číry	skalený až hnisový
Pandyho reakcia	negatívna	(+) – (+++)	(+) – (++++)
Leukocyty (počet/3 μl) 1 μl zodpovedá 1 mm ³	novorodenci <90/3 μl ostatní <10/3 μl	desiatky až tisíce	tisíce až desaťtisíce
Cytológia	MN	prevažne MN *	prevažne PMN
Bielkoviny (g/l)	novorodenci do 1,3 ostatní 0,2 – 0,45	↑ – ↑↑	↑↑ – ↑↑↑
Q glu (glukózový kvocient)	0,55 – 0,65	N, ↓	↓↓ – ↓↓↓
Laktát (mmol/l)	1,2 – 2,1	N, ↑ (≤3)	↑↑ – ↑↑↑ (>10)
Chloridy (mmol/l)	116 – 130	N	N, ↓

*V prvých dňoch vírusovej meningoencefalitídy býva pleocytóza s prevahou polymorfonukleárov, neskôr prevládnu mononukleáre; patologická oligocytóza vírusovou meningoencefalitídou nevylučuje. Normálny cytogram: lymfocyty : monocyty = 7 : 3, toleruje sa do 10 % aktivovaných lymfocytov.

**Obrázok 2.** Detekcia HSV DNA v likvore po nástupe symptómov (1)

ktoré svedčia o hemoragicko-nekrotickom charaktere zápalu. Makroskopicky môže byť likvor číry až xantochrómny. Pri správne vykonanej LP bez arteficiálnej kontaminácie krvou je prítomnosť erytrocytov v CSF (10 – 500/ μ l) pri HSE akceptovateľná a poukazuje na hemoragickú zložku neuroinfekcie (1, 10). Malý počet elementov v likvore nevylučuje závažný priebeh encefalitídy (4).

PCR metóda sa využíva na priamu diagnostiku HSV infekcie s vysokou citlivosťou (98 %) a špecifickosťou (99 %) (1, 12). Pri vyšetrení likvoru PCR metódou v prvých 72 hodinách ochorenia môže byť výsledok falošne negatívny, preto pri pretrvávajúcom klinickom podozrení treba lumbálnu punkciu opakovať (1, 12). V likvore býva PCR pozitívna najčastejšie 7 – 30 dní, niekedy aj dlhšie (obrázok 2). V klinických štúdiách sa nepotvrdila jednoznačná súvislosť medzi vyššou vírusovou záťažou HSV v CSF a závažnosťou poškodenia mozgového tkaniva (12). Zavádzajúco negatívny PCR výsledok môže byť spôsobený najmä veľmi skorým odberom likvoru, nízkou vírusovou záťažou, dlhšie trvajúcou antivírusovou liečbou pred odberom alebo prítomnosťou inhibítorov PCR v likvore. Inhibítorom môžu byť aj degradačné produkty hemoglobínu pri výrazne krvavom likvore a jeho neskoršom spracovaní (1). Pri vysokej klinickej suspekcii nemožno liečbu ukončiť len na základe jedného negatívneho PCR výsledku z úvodnej fázy ochorenia.

Pri primoinfekcii HSV sú prítomné IgM aj IgG protilátky, kým pri reaktivácii dominujú IgG protilátky s dynamikou vzostupu titra a nízkymi až negatívnymi IgM. Súčasné sérologické vyšetrenie HSV IgM/IgG protilátok a PCR HSV v sére a likvore môže pomôcť odlíšiť primoinfekciu od reaktivácie HSV. Zároveň môže upozorniť na možnú falošnú pozitivitu PCR HSV v likvore s arteficiálnou prímiesou krvi, keď pozitívny nález pochádza z kontaminácie periférnou krvou bez primárnej neuroinfekcie.

Kvantitatívny dôkaz intratekálnej syntézy celkových IgG a intratekálna syntéza špecifických protilátok proti HSV majú význam najmä v neskoršej fáze ochorenia, pri nejednoznač-

nom PCR náleze alebo pri retrospektívnom potvrdení diagnózy (11, 13).

Na výpočet intratekálnej syntézy celkových IgG protilátok sa v súčasnosti za najpresnejšiu metódu považuje Reiberova rovnica, ktorá opisuje vzťah medzi albumínovým kvociantom a kvociantom imunoglobulínov a vyjadruje sa imunoglobulínovým indexom.

Koncentrácia špecifických protilátok IgM/IgG v sére a likvore sa zvyčajne stanovuje metódou ELISA. Intratekálna tvorba špecifických protilátok sa hodnotí pomocou špecifického protilátkového indexu (AI, antibody index), ktorý umožňuje odlíšiť patologickú, intratekálne syntetizovanú frakciu špecifických protilátok v likvore od špecifických protilátok sérového pôvodu prestupujúcich cez hematoencefalickú bariéru (13, 14). Intratekálna syntéza IgG môže byť prítomná pri porušenej aj neporušenej hematoencefalickej bariére a nemusí vždy znamenať akútne ochorenie. Pozitivita intratekálnej syntézy protilátok proti jednému etiologickému agensu podporuje akútnu neuroinfekciu. Polyšpecifická intratekálna syntéza IgG protilátok môže pretrvávať po prekonanom zápalovom ochorení CNS alebo pri chronických autoimunitných zápaloch CNS. V diferenciálnej diagnostike má významný prínos MRZ reakcia (morbili-rubeola-varicella-zoster). Pozitivita MRZ reakcie poukazuje na intratekálnu syntézu polyšpecifických IgG protilátok, ktoré skrížene reagujú s neuronálnymi antigénmi. Prítomnosť kombinácie dvoch typov protilátok alebo všetkých troch v MRZ reakcii považujeme za dôkaz prítomnosti chronického autoimunitného ochorenia CNS a vylučuje iné akútne infekčné ochorenie, prípadne ko-incidenciu dvoch alebo viacerých infekčných ochorení (11, 14). Avšak pri reaktivácii HSV pri autoimunitných procesoch CNS nevylučuje aj možnú HSE.

Pri hodnotení tejto metódy je dôležité mať na pamäti, že HSE nemusí vždy prebiehať ako fatálna nekrotizujúca encefalitída s typickým nálezom na neurozobrazovacích vyšetreniach, ale môže mať aj ľahší priebeh, napríklad ako rekurentná aseptická (Mollaretova) meningitída.

Diagnózu HSE spochybňuje opakovane negatívny PCR nález HSV v likvore v správnom časovom odstupe, negatívna intratekálna tvorba špecifických HSV protilátok 10 – 14 dní od začiatku príznakov a neprítomnosť klinického, MRI alebo EEG korelátu ochorenia (2, 15). Aj v takom prípade však musí ísť o komplexné klinické rozhodnutie, nie o mechanické vyhodnotenie jedného laboratórneho parametra.

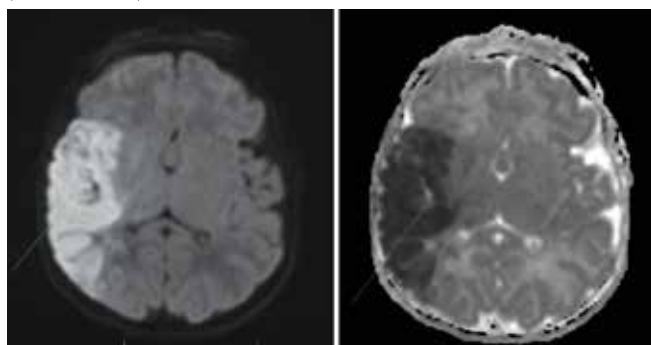
V nejasných prípadoch pri pretrvávajúcej suspekcie HSE je možné vykonať **biopsiu mozgového tkaniva** s vyšetrením HSV kultivačne, imunohistochemicky alebo detekciou vírusovej DNA in situ hybridizáciou. Pre svoju invazívnosť sa však rutinne nepoužíva.

MRI mozgu je najcitlivejšou zobrazovacou metódou pri podozrení na HSV encefalitídu. Zmeny v mozgu môžu byť prítomné už v prvých 48 hodinách ochorenia (obrázok 3). Typické sú známky edému, nekróz, hemorágií a zápalových zmien, neskôr atrofia, encefalomalácia a glióza. U novorodencov býva častejšie postihnutá periventrikulárna biela hmota.

Pri typickej forme HSE sú postihnuté najmä temporálne laloky, menej často frontálne a parietálne oblasti. Atypické formy môžu zasahovať mozgový kmeň, bazálne gangliá alebo



Obrázok 3. MR mozgu, akútne zmeny temporo-parietálne vpravo pri HSE (archív NÚDCH)



vľavo: MR DWI – známky reštrikcie difúzie,
vpravo: MR ADC mapy – potvrdenie akútneho procesu

miechu a niekedy prebiehajú ako difúzna encefalitída bez postihnutia temporálnych lalokov (1, 10). Ochorenie môže mať recidivujúci priebeh s kognitívnymi či psychotickými prejavmi a znakmi aseptickými meningitídami. Normálny MRI nález HSE encefalitídu nevylučuje (10, 16).

CT mozgu môže byť počas prvého týždňa nešpecifické alebo normálne. Neskôr sa môžu vyskytnúť známky edému, temporálne hypodenzity, hemorágie alebo mas efekt. Význam CT spočíva najmä v urgentnom vylúčení kontraindikácií včasnej lumbálnej punkcie (11).

EEG je pomocné, pri HSV encefalitíde síce nešpecifické, ale klinicky prínosné vyšetrenie. Abnormality sa nachádzajú u 87 – 96 % detí (1). V prvých 5 – 7 dňoch býva prítomná aktivita pomalých vln nad postihnutou oblasťou mozgu, neskôr sa môžu pridať paroxysmálne aktivity, temporálna epileptiformná aktivita alebo periodické lateralizované epileptiformné výboje (1). EEG má význam najmä pri poruche vedomia, podozrení na nekonvulzívny status epilepticus, nejasnom klinickom obraze a pri monitorovaní epileptickej aktivity počas ochorenia.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Z najčastejších infekčných príčin treba myslieť na enterovírusy, VZV, EBV, CMV, HHV-6, arbovírusy a boréliu. Vylúčiť treba bakteriálne príčiny (najmä *Listeria monocytogenes*), mykotické a tuberkulózne meningitídy, toxoplazmózu, maláriu a kryptokokovú infekciu. Z neinfekčných príčin prichádzajú do úvahy najmä autoimunitné encefalitídy, ADEM, vaskulitídy, systémové autoimunitné ochorenia, metabolické a mitochondriálne encefalopatie, intoxikácie, nádory CNS, subdurálny hematóm, adrenoleukodystrofia, neuro-Behçetova choroba a paraneoplastické syndrómy (1). Poddiagnostikovaným ochorením je Mollaretova meningitída (rekurentná benígna aseptická lymfocytová meningitída), najčastejšie asociovaná s HSV-2, menej často s HSV-1, VZV, EBV, HHV-6 alebo enterovírusmi. Typicky sa prejavuje opakovanými spontánne ustupujúcimi 2 – 7-dňovými epizódami meningitídy s bolesťami hlavy, horúčkou, meningizmom a fotofóbiou. U časti pacientov sa môžu vyskytnúť aj neurologické prejavy vrátane epileptických záchvatov, diplopie, halucinácií, myelitídy alebo radikulitídy. Medzi jednotlivými atakami bývajú pacienti spravidla asymptomatickí. Likvorologický nález je cha-

Tabuľka 2. Kontraindikácie lumbálnej punkcie (18)

Absolútne kontraindikácie

- Intrakraniálna hypertenzia
- Poruchy dýchania
- Hemodynamická instabilita, šokový stav
- Infekcia kože a mäkkých tkanív v mieste vpichu LP
- Nekorigovaná hemoragická diatéza (poruchy hemostázy)
- Meningokoková septikémia s purpurou

Relatívne kontraindikácie

- Trombocytopénia, antikoagulačná a antiagregačná liečba
- Klinické stavy vyžadujúce MR/CT mozgu pred LP (poruchy vedomia, abnormálne polohy tela, vrodené vývojové chyby mozgu a chrbtice, edém papily optického nervu, status epilepticus, imunodeficit)

rakterizovaný lymfocytovou pleocytózou; v úvode ochorenia možno prechodne zachytiť tzv. Mollaretove bunky – veľké aktivované mononukleárne bunky. Prognóza býva väčšinou priaznivá, hoci u časti pacientov môžu pretrvávajúť únava, cefalea alebo kognitívne a psychické ťažkosti. Pri častých recidívach možno individuálne zvážiť antivírusovú profylaxiu, jej efekt však nie je jednoznačne potvrdený (1, 17).

TERAPIA

Pri podozrení na HSV encefalitídu (obrázok 3) začíname okamžite intravenóznou liečbu aciklovírom (ACV) bez čakania na výsledok PCR HSV v likvore alebo ďalších vyšetrení (1, 15). Ak nie je možné vykonať okamžitú lumbálnu punkciu pre kontraindikácie (tabuľka 2), po odbere hemokultúr a kultivačných vyšetrení sa začína empirická kombinovaná liečba ACV a antibiotikami až do objasnenia etiológie vyšetrením likvoru (15, 18). Začatie liečby nesmie oddialiť ani realizácia CT alebo MRI vyšetrenia. Včasné podanie ACV v prvých dňoch ochorenia nevedie k falošne negatívnemu PCR HSV v likvore. Naopak, rozpad vírusových častíc môže prechodne zvýšiť množstvo detegovateľnej vírusovej DNA, keďže PCR metóda hodnotí prítomnosť genetického materiálu, nie viabilitu vírusu. Prínos liečby bol preukázaný aj pri neskoršom začatí ochorenia (19, 20).

Dávkovanie aciklovíru závisí od veku, hmotnosti a renálnych funkcií. U novorodencov sa podáva 20 mg/kg á 8 hodín, u detí od 3 mesiacov do 12 rokov 15 – 20 mg/kg ($\approx 500 \text{ mg/m}^2$) á 8 hodín a u starších detí 10 mg/kg á 8 hodín (15). Pri závažnom alebo zhoršujúcom sa priebehu možno dávku prechodne zvýšiť až na 30 mg/kg á 8 hodín (19, 21). Počas liečby je potrebné monitorovať renálne funkcie, zabezpečiť dostatočnú hydratáciu a následne upraviť dávkovanie vzhľadom na riziko kryštaliúrie a nefrotoxicity. Súčasťou manažmentu pacientov s poruchou vedomia alebo epileptickými záchvatmi je aj liečba intrakraniálnej hypertenzie, antikonvulzívna terapia a intenzívna podporná starostlivosť vrátane stabilizácie vnútorného prostredia, výživy a prevencie sekundárnych komplikácií.

Liečba intravenóznym ACV sa odporúča minimálne 21 dní a pri pretrvávajúcej pozitívnej PCR HSV v likvore pokračuje až do negatívneho výsledku. Skrátene liečby na 14 dní možno zvážiť len výnimočne, pri negatívnej PCR HSV, negatívnej intratekálnej syntéze HSV protilátok, stabilnom klinickom stave a bez patologického nálezu na MRI a EEG. Takéto rozhodnutie má byť individuálne a ideálne po konzultácii s infektoló-



gom a detským neurológom. Kratšia liečba je spojená s vysokým rizikom skorého relapsu HSE a závažného poškodenia mozgu (5, 15).

Rezistencia na ACV je veľmi zriedkavá. V takom prípade možno v liečbe použiť foscarnet v dávke 90 mg/kg každých 12 hodín alebo 60 mg/kg každých 8 hodín, prípadne ganciklovir 5 mg/kg každých 12 hodín. Perorálne antivirotiká (ACV a valaciklovir) sa v akútnom štádiu HSE neodporúčajú, pretože nedosahujú dostatočné koncentrácie v likvore. Valaciklovir bol výnimočne použitý po 10. – 14. dni intravenózneho liečby, jeho koncentrácie v likvore boli však nižšie než pri intravenóznom ACV (7, 15). U detí je jeho použitie skúmané najmä pri HSV infekciách mimo CNS (22).

U pacientov s nejednoznačným klinickým obrazom, normálnym alebo minimálne patologickým likvorom a negatívnym PCR nálezom je rozhodovanie o ukončení empirickej liečby náročné. Empirickú liečbu ACV možno ukončiť až vtedy, keď bol likvor odobratý po viac ako 72 hodinách od začiatku príznakov, HSV PCR je opakovane negatívna, v likvore nie je pleocytóza, dieťa nemá poruchu vedomia a MRI mozgu je negatívna (15). Aj v takejto situácii je vhodné ďalšie klinické pozorovanie počas hospitalizácie, pretože predčasné ukončenie liečby pri nerozpoznaní HSE môže mať závažné následky.

Úloha kortikosteroidov a intravenózných imunoglobulínov pri HSV encefalitíde nie je jednoznačná. Zvažujú sa najmä pri imunitne sprostredkovanom poškodení, demyelinizačných léziách na MRI alebo sekundárnej autoimunitnej encefalitíde po HSV infekcii (1). Liečba má byť individuálna a multidisciplinárna.

RELAPS

Relaps HSV encefalitídy predstavuje závažnú diagnostickú aj terapeutickú výzvu. U detí sa vyskytuje častejšie ako u dospelých, je opísaný približne u 5 – 29 % pacientov (5, 15). Najvyššie riziko relapsu HSE je u detí vo veku 3 mesiace až 12 rokov. Najčastejšie vzniká počas prvých troch mesiacov až jedného roka po liečbe, ale môže nastať aj po rokoch, výnimočne môže byť aj počas antivírusovej terapie (5, 15). Riziko relapsu zvyšuje aj duálna infekcia *Coxsackie* vírusmi (5). Mechanizmus relapsu nie je jednoznačný. Môže ísť o skutočnú reaktiváciu alebo perzistenciu vírusu, nedostatočnú kontrolu vírusovej replikácie, krátku antivírusovú liečbu, geneticky podmienenú poruchu vrodennej antivírusovej imunity alebo o imunitne sprostredkovaný postinfekčný proces. Významnú

úlohu majú najmä defekty TLR3 signálizačnej dráhy a ďalších génov zapojených do interferónovej odpovede, ako sú *TLR3*, *UNC93B1*, *TRIF*, *TRAF3*, *TBK1* a *IRF3*, kde bol relaps zaznamenaný až v 66 % prípadoch (8). V ostatných rokoch sa zdôrazňuje význam sekundárnej autoimunitnej encefalitídy po HSV infekcii CNS, najčastejšie anti-NMDAR encefalitídy (5). Odlíšenie HSE od postinfekčnej autoimunitnej encefalitídy je často náročné, pretože obe môžu spôsobovať zhoršenie neurologického stavu, epileptické záchvaty či psychické zmeny. Negatívna PCR a intratekálna tvorba IgG HSV v likvore relaps nevylučuje, ale pri zhoršení stavu po prekonaní HSE treba vždy myslieť aj na autoimunitnú etiológiu a vyšetriť autoprotilátky v sére i likvore (9, 15).

Dlhodobá antivírusová profylaxia po HSE sa zvažuje najmä u novorodencov, imunokompromitovaných pacientov, pri poruchách antivírusovej imunity alebo opakovaných relapsoch. U starších detí a dospelých však nebol preukázaný jednoznačný benefit dlhodobého podávania valacikloviru po štandardnej liečbe (23), preto je rozhodnutie o profylaxii individuálne.

PROGNÓZA A DLHODOBÉ NÁSLEDKY

Prognóza HSE závisí od veku pacienta, imunitného profilu, stupňa poruchy vedomia, rozsahu poškodenia CNS a najmä od včasného začatia antivírusovej liečby. Kľúčovým ovplyvňujúcim faktorom prognózy je čo najskoršie začatie liečby ACV. Každé oddialenie terapie zvyšuje riziko trvalého neurologického poškodenia a úmrtia (1, 15). Aj pri včasnej antivírusovej liečbe môže približne u jednej tretiny preživších ochorenie viesť k závažným neurologickým následkom vrátane kognitívnych porúch, motorického deficitu a epileptických záchvatov (5, 20). Fyzioterapia, logopédia, kognitívna rehabilitácia a psychologická či špeciálno-pedagogická podpora môžu významne zlepšiť funkčný stav dieťaťa. Vysoká náročnosť ochorenia a riziko dlhodobých neurologických následkov predstavujú významnú psychickú, finančnú aj zdravotnícku záťaž.

ZÁVER

HSV-1 encefalitída je urgentný stav, pri ktorom rozhoduje včasné klinické podozrenie a okamžité začatie intravenózneho liečby aciklovirom. Negatívny PCR nález v prvých 72 hodinách ani normálny alebo len minimálne patologický likvorový nález diagnózu nevylučujú. Pri pretrvávajúcom klinickom podozrení je potrebné pokračovať v liečbe, opakovať vyšetrenie likvoru a doplniť MRI mozgu a EEG podľa klinického

Take-home messages

- HSV-1 encefalitída je urgentný stav, pri ktorom sa liečba nesmie odkladať do laboratórneho potvrdenia diagnózy.
- Negatívna PCR HSV v likvore v prvých 72 hodinách ochorenia diagnózu nevylučuje.
- Normálny alebo minimálne patologický likvorový nález v úvode ochorenia nevylučuje HSV encefalitídu.
- Absencia herpetických kožných alebo slizničných prejavov nie je diagnostickým kritériom.
- Pri pretrvávajúcom klinickom podozrení je potrebné pokračovať v liečbe aciklovirom a lumbálnu punkciu opakovať.
- Po prekonaní HSV encefalitídy treba myslieť na relaps aj sekundárnu autoimunitnú encefalitídu.
- Dlhodobé neurologické, neuropsychologické a rehabilitačné sledovanie je nevyhnutnou súčasťou manažmentu.



stavu. Po prekonanej HSE je nevyhnutné dlhodobé neurologické, neuropsychologické a rehabilitačné sledovanie, keďže relaps a sekundárna autoimunitná encefalitída môžu významne ovplyvniť ďalšiu prognózu dieťaťa.

Praktické klinické aspekty manažmentu HSE sú zhrnuté v tabuľke 3.

Konflikt záujmov: Autori (spoluautori) deklarujú, že nemajú potenciálny konflikt záujmov.

MUDr. Mgr. Eva Dická

Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
eva.dicka@nudch.eu

Literatúra

1. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004;1(2):57-64.
2. Sedláček D, Štruncová V, Pizingerová K, et al. Herpetická encefalitída. *Pediatr praxi* 2004;7:226-230.
3. Opavský R, Herzig R, Kaňovský P. Herpetické infekce centrální nervové soustavy. *Neurol praxi*. 2008;9(2):87-90.
4. Wang Z, et al. Research trends on herpes simplex encephalitis in children: a bibliometric analysis from 1975 to 2024. *Transl Pediatr*. 2025;14(11):2928-2942.
5. Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, et al. Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with aciclovir. *Clin Infect Dis*. 2000;30:185-187.
6. Hosseini PS, Golfirooz S, et al. Herpes simplex (HSV-1) encephalitis in an infant: a case report study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 May 8;86(6):3674-3678.
7. Solovyova YT, Nekrasova NO, et al. Herpesvirus-associated encephalitis: A literature review with an update on pathophysiology and treatment. *BOHR Int. J. Neurology Neurosci*. 2025;3(1):25-31.
8. Lim HK, Seppänen M, Hautala T, et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology* 2014; Nov 18;83(21):1888-97.
9. Rodríguez A. Herpes Encephalitis: Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Prognosis, and Future Perspectives. *J Neuroinfect Dis*. 2023;14:458.
10. Dická E, Kolníková M. Základy likvorológie v praxi. *Pediatr. prax*. 2025;26(4):172-175.
11. Duniewicz M, Adam P, et al. Neuroinfekce. Praha: Maxdorf; 1999.
12. Růžek D, Piskunova N, Žampachová E. High variability in viral load in cerebrospinal fluid from patients with herpes simplex and varicella-zoster infections of the central nervous system. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:1217-1219.
13. Kala M, Mareš J. Lumbální punkce a mozkomíšni mok. Praha: Galén; 2008: s. 81-108.
14. Bertová D. Likvorová diagnostika ochorení postihujících nervový systém. *NewsLab*. 2016;7(1):12-16.
15. Kneen R, et al. Management of suspected viral encephalitis in children – Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. *J Infect*. 2012;64(5): 449-477.
16. Hatipoglu HG, Sakman B, Yuksel E. Magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings of herpes simplex encephalitis. *Herpes*. 2008;15:13-17.
17. Gabrielli L, Banchini I, et al. Mollaret's Meningitis due to Herpes Simplex Virus 2: A Case Report and Review of the Literature. *Microorganisms*. 2024;12:1363.
18. Dická E, Kolníková M. Indikácie a kontraindikácie lumbálnej punkcie v detskom veku. *Pediatr prax*. 2023;24(4):153-158.
19. Dická E, Podracká L, Pavlovičová Z. Nikdy nie je neskoro – herpetická encefalitída vyvolaná vírusom HSV-1. *Čes-slov Pediat*. 2020;75(1):34-39.
20. AL-Shami R, et al. Herpes Simplex Encephalitis in Young Children: A Report from Qatar. *J Neuroinfect Dis*. 2014;5:137.
21. Kendrick JG, Ensom MHH, Steer A, et al. Standard-dose versus high-dose acyclovir in children treated empirically for encephalitis: A retrospective cohort study of its use and safety. *Pediatr Drugs*. 2014;16(3):229-234.
22. Szenborn L, Kraszewska-Głomba B, et al. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. *J Infect Chemother*. 2016;22:65-71.
23. Gnann Jr JW, Sköldenberg B, et al. Herpes Simplex Encephalitis: Lack of Clinical Benefit of Long-term Valacyclovir Therapy. *Clin Infect Dis*. 2016 Jan 22;62(4):530.