

CARTA AL EDITOR

Estado epiléptico superrefractario en el contexto de recidiva inmunomediada seronegativa tras encefalitis por virus del herpes simple tipo I

Super-refractory status epilepticus during a seronegative immune-mediated relapse after herpes simplex virus type I encephalitis

Sr. Editor,

El virus del herpes simple tipo I (VHS-I) es la causa más frecuente de encefalitis en el mundo¹. Su curso es habitualmente monofásico, pero el 12-27% desarrollan recurrencia clínica tras el episodio inicial pese a tratamiento antimicrobiano adecuado^{2,3}. En algunos casos el empeoramiento es debido a reactivación viral, pero en la mayoría la PCR de herpesvirus en líquido cefalorraquídeo (LCR) es negativa y el tratamiento con aciclovir resulta ineficaz^{2,4}. En los últimos años se ha demostrado la relación entre encefalitis herpética (EH) y el posterior desarrollo de una encefalitis inmunomediada (EI) que podría condicionar la recurrencia clínica^{5,6}. Presentamos un caso de EI tras EH.

Varón de 59 años con carcinoma epidermoide hipofaríngeo tratado con radioterapia. Ingresa por fiebre, confusión y crisis epilépticas. El análisis de sangre fue normal. La resonancia magnética (RM) encefálica evidenció una hipointensidad tómporo-insular derecha con leve captación de contraste (fig. 1A). La citobioquímica de LCR fue normal y el estudio microbiológico detectó una PCR positiva para VHS-I. Con diagnóstico de EH, se trató con aciclovir intravenoso durante 21 días y levetiracetam, alcanzándose recuperación completa. Cuatro semanas después ingresó en la unidad de cuidados intensivos por crisis epilépticas refractarias a cinco fármacos antiepilepticos (FAE). Se reinició aciclovir intravenoso sin objetivarse mejoría, y se indujo coma barbitúrico por empeoramiento de las crisis comiciales. El electroencefalograma (EEG) fue compatible con estado epiléptico y un nuevo análisis de LCR mostró leve pleocitosis linfocítica y una PCR para herpesvirus negativa. La determinación de anticuerpos de encefalitis autoinmune en LCR y suero resultó negativa. Se realizó una nueva RM ence-

fálica (fig. 1B), que demostró aumento del edema y de la captación de contraste tómporo-insular derecho. Con sospecha de EI tras EH, se instauró tratamiento inmunomodulador con megadosis de metilprednisolona intravenosa. Ante una discreta mejoría, se intensificó el tratamiento con plasmaférésis durante 7 sesiones. El EEG tras la inmunoterapia fue normal y la RM encefálica de control (fig. 1C) evidenció disminución del edema y la captación de contraste. La evolución clínica fue favorable, sin nuevas crisis y con recuperación de la situación cognitiva previa.

Ante una recurrencia clínica tras EH se recomienda repetir la PCR de VHS-I en LCR. Una vez descartada la reactivación viral es preciso valorar la etiología inmunomediada^{4,7}. La EI aparece habitualmente en los dos meses siguientes a la EH, aunque se han reportado casos de aparición tardía^{3,6}. Clínicamente es superponible a la EH, y la afectación más frecuente es el bajo nivel de conciencia, los cambios neuroconductuales y las crisis comiciales, en ocasiones, refractarias³. Ante la sospecha de esta entidad, se recomienda la determinación de anticuerpos antineuronales en LCR y suero. Los que se detectan con mayor frecuencia son los dirigidos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), presentes hasta en el 64% de los casos³. Otros autoanticuerpos, como anti-GABA_AR, AMPAR y dopamina-2R también aparecen de forma infrecuente⁸. En la mayoría de los laboratorios clínicos las pruebas de detección de anticuerpos antineuronales se realizan rutinariamente a través de kits comerciales basados en inmunofluorescencia indirecta en células transfectadas que expresan los antígenos de superficie celular más comunes. Estos kits han mostrado una baja sensibilidad en la detección de autoanticuerpos, con tasas de falsos negativos entre el 12 y el 18%⁹⁻¹¹. En la EI tras EH, hasta en el 36% de los casos el resultado de los kits es negativo^{7,8}. Una causa frecuente de falsos negativos es la omisión de antígenos infrecuentes o recientemente descubiertos¹⁰⁻¹². Sin embargo, hasta en el 50% de falsos negativos se detectan anticuerpos habitualmente incluidos en los kits tras reevaluación de las muestras en laboratorios especializados mediante técnicas de inmunohistoquímica en tejido murino (IHC) y confirmación posterior con ensayos basados en células (CBAs) y Western-Blot^{9-11,13}. Estos errores son más frecuentes en LCR que en suero y se han relacionado principalmente con anticuerpos contra LGI1, GABA_AR y AMPAR^{10-12,14}. Por tanto, los resultados negativos en los kits comerciales no exclu-

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2025.501926>

0213-4853/© 2025 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: I. García Díaz, E. Ortegón Aguilar, M. Recuerda Núñez et al., Estado epiléptico superrefractario en el contexto de recidiva inmunomediada seronegativa tras encefalitis por virus del herpes simple tipo I, Neurología, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2025.501926>

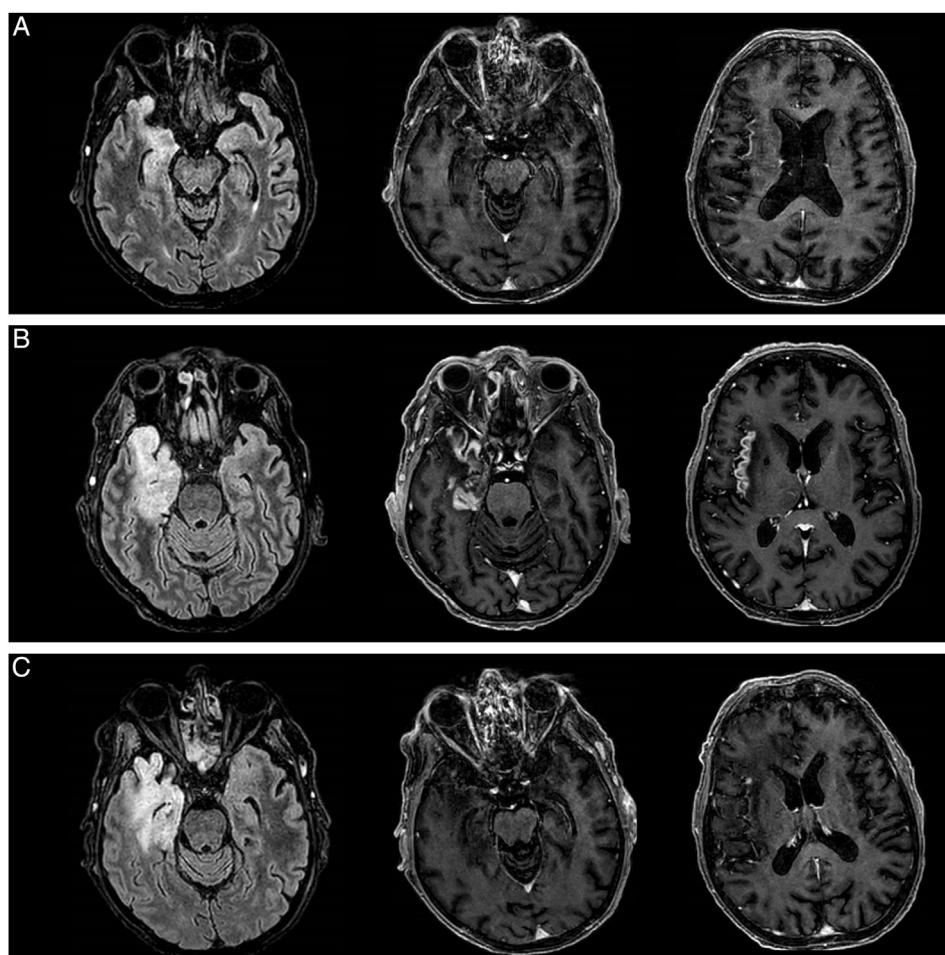


Figura 1 Comparación de los hallazgos en resonancia magnética durante la encefalitis herpética (A), la recidiva por encefalitis autoinmune (B) y tras el tratamiento inmunomodulador (C). Evolución del edema en lóbulo temporal derecho —secuencia FLAIR— (izquierda) y de la captación de contraste leptomenígeo en lóbulo temporal (centro) e insula (derecha).

yen el diagnóstico, y ante una alta sospecha clínica, se recomienda realizar estudios de IHC y CBAs en laboratorios especializados⁷⁻¹³. Los hallazgos de neuroimagen también pueden ayudar al diagnóstico. La RM encefálica durante la recurrencia inmunomediada muestra aumento de edema y captación de contraste leptomenígeo en la mayoría de los casos, que disminuye o desaparece tras inmunoterapia^{3,6}. Estos hallazgos radiológicos se han sugerido como potenciales biomarcadores de recidiva autoinmune⁶, y podrían ayudar al diagnóstico, en especial en casos seronegativos.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

No hay conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Matthews E, Beckham JD, Piquet AL, Tyler KL, Chauhan L, Pastula DM. Herpesvirus-associated encephalitis: An update. *Curr Trop Med Rep.* 2022;9:92–100, <http://dx.doi.org/10.1007/s40475-022-00255-8>. PMID: 36186545; PMCID: PMC9510386.
2. Sköldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, Sabri F, Forsgren M, Andersson B, et al. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *J Neurol.* 2006;253:163–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-0941-6>. PMID: 16222428.
3. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárcelés-Cordon M, Martínez-Heras E, et al., Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: A prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018;17:760–72, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30244-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30244-8). PMID: 30049614; PMCID: PMC6128696.
4. Titulaer MJ, Leypoldt F, Dalmau J. Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-herpes virus encephalitis. *Mov Disord.* 2014;29:3–6, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25716>. PMID: 24458319; PMCID: PMC5823977.
5. Linnola J, Pulli B, Armangué T, Planagumà J, Narsimhan R, Schob S, et al. Mouse model of anti-

- NMDA receptor post-herpes simplex encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;6:e529, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000529>. PMID: 30697582; PMCID: PMC6340334.
6. Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, Conde CE, Rostasy K, Erro ME, et al., Spanish Prospective Multicentric Study of Autoimmunity in Herpes Simplex Encephalitis. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015;85:1736–43, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002125>. PMID: 26491084; PMCID: PMC4653102.
7. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: Manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:327–33, <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000445>. PMID: 28234798.
8. Linnoila JJ, Binnicker MJ, Majed M, Klein CJ, McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3:e245, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000245>. PMID: 27308306; PMCID: PMC4897981.
9. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:e1014, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014>. PMID: 34006622; PMCID: PMC8237398.
10. McCracken L, Zhang J, Greene M, Crivaro A, Gonzalez J, Kamoun M, et al. Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4:e404, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000404>. PMID: 29075658; PMCID: PMC5639462.
11. Ruiz-García R, Muñoz-Sánchez G, Naranjo L, Guasp M, Sabater L, Saiz A, et al. Limitations of a commercial assay as diagnostic test of autoimmune encephalitis. *Front Immunol.* 2021;12:691536, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.691536>. PMID: 34267758; PMCID: PMC8276168.
12. Fernández-Fournier M, Lacruz L, Nozal P, Chico JL, Tallón Barranco A, Otero-Ortega L, et al. The study of neural antibodies in neurology: A practical summary. *Front Immunol.* 2022;13:1043723, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1043723>. PMID: 36569884; PMCID: PMC9768545.
13. Woodhall M, Mgbachi V, Fox H, Irani S, Waters P. Utility of live cell-based assays for autoimmune neurology diagnostics. *J Appl Lab Med.* 2022;7:391–3, <http://dx.doi.org/10.1093/jalm/jfab133>. PMID: 34996083; PMCID: PMC8741325.
14. Muñoz-Sánchez G, Planagumà J, Naranjo L, Couso R, Sabater L, Guasp M, et al. The diagnosis of anti-LGI1 encephalitis varies with the type of immunodetection assay and sample examined. *Front Immunol.* 2022;13:1069368, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1069368>. PMID: 36591253; PMCID: PMC9798107.

I. García Díaz^{a,*}, E. Ortegón Aguilar^a, M. Recuerda Núñez^b
y G. Rivera Rubiales^b

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iagogd@gmail.com (I. García Díaz).