



## Meningite asséptica recorrente - Meningite de *Mollaret*

Sandra Rebimbas, Raquel Guedes, Susana A. Pereira

Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar de Gaia/Espinho, EPE

### Resumo

A meningite de *Mollaret* é uma doença rara, definida por episódios recorrentes de meningite asséptica, clinicamente caracterizados por febre, cefaleias, meningismo e pleiocitose do líquido com células de *Mollaret* (células grandes de origem monocítica). Estes episódios são separados por períodos assintomáticos, têm remissão espontânea e não deixam sequelas neurológicas. Descreve-se o caso de uma criança de quatro anos, que apresentou três episódios de meningite asséptica, no período de um ano. A apresentação clínica foi similar em todos eles: cefaleias frontais, vômitos persistentes, temperatura subfebril e rigidez da nuca. Nos três episódios a avaliação laboratorial sérica e do líquido, foi compatível com meningite asséptica e o estudo em dois deles confirmou a etiologia por *enterovirus*, agente pouco frequente desta entidade.

**Palavras chave:** Meningite asséptica recorrente, meningite de *Mollaret*, enterovirus

*Acta Pediatr Port* 2011;42(1):17-9

### Recurrent aseptic meningitis – Mollaret’s meningitis

#### Abstract

Mollaret’s meningitis is a rare disease defined by recurrent episodes of aseptic meningitis clinically characterized by fever, headache, signs of meningeal irritation and cerebrospinal fluid pleocytosis with Mollaret’s cells (large cells with monocytes in origin). Episodes are separated by symptom-free periods of weeks to months, followed by spontaneous recovery. Residual neurologic deficits do not occur. We report a four-year-old patient, with three episodes of aseptic meningitis within a year. The patient’s clinical manifestations were similar in the all episodes: persistent vomiting, headache and neck stiffness. In all episodes laboratory results of blood and cerebrospinal fluid had aseptic meningitis features. In two occasions enteroviral infection was confirmed by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid.

**Key Words:** Recurrent aseptic meningitis, Mollaret’s meningitis, enterovirus

*Acta Pediatr Port* 2011;42(1):17-9

### Introdução

A meningite de *Mollaret* é uma patologia rara, de incidência desconhecida, que não deixa sequelas neurológicas permanentes<sup>1</sup>. Foi descrita pela primeira vez em 1944 por Pierre Mollaret e, em 1962, Byrum propôs como critérios de diagnóstico: episódios recorrentes de cefaleias, meningismo e febre; pleiocitose no líquido com células “endoteliais” grandes, neutrófilos e linfócitos; episódios separados por períodos assintomáticos com duração de semanas a meses com remissão espontânea dos sinais e sintomas e sem agente etiológico detectável<sup>2,3</sup>.

Com a técnica de identificação de ácido desoxirribonucleico (ADN) vírico por reacção em cadeia da polimerase (PCR) no líquido, esta entidade descrita inicialmente como idiopática, tem sido associada essencialmente ao vírus herpes simples (VHS) tipo 2, embora outros agentes como vírus *Epstein Barr*, *enterovirus* (serótipo *Coxsackie*), herpes vírus humano-6 e VHS tipo 1 tenham sido identificados. Podem sugerir meningite asséptica recorrente os tumores cranianos e espinhais (quisto dermóide/epidermóide), manifestação precoce de lúpus eritematoso, síndrome *Behcet*, sarcoidose, fármacos, síndrome *Vogt-Koyanagi*, síndrome *Harada*, febre mediterrânea familiar, infecções fúngicas, quisto hidático ou enxaqueca, devendo ser diferenciadas da meningite de *Mollaret*<sup>1,4</sup>.

As típicas células de *Mollaret* ou “endoteliais” grandes, são células de origem monocítica que entram rapidamente em lise adquirindo o aspecto de *ghost cells*<sup>5,6</sup>. As células de *Mollaret* são raramente observadas após as primeiras horas do episódio. A sua presença apoia o diagnóstico de meningite de *Mollaret* mas não são patognomónicas e na realidade a sua importância ainda não é clara<sup>1</sup>.

A terapêutica preconizada é de suporte com analgésicos e antipiréticos. Na meningite de *Mollaret* por VHS alguns autores referem que o aciclovir ou valaciclovir podem ser usados na prevenção de novos episódio<sup>8</sup>. No entanto, em nenhum dos casos relatados foi estabelecido que esta medida profiláctica altere, de facto, o curso natural da doença<sup>7</sup>.

A meningite asséptica recorrente benigna tem bom prognóstico. Ocorre em média três a dez episódios de dois a cinco

**Recebido:** 25.11.2008

**Aceite:** 28.10.2010

#### Correspondência:

Sandra Rebimbas  
Rua Bispo Florentino Andrade e Silva, N°13/3°Esq  
4520 – 290 Santa Maria da Feira  
sandrarebimbas@gmail.com

dias, durante um a onze anos, desaparece tão subitamente como surgiu não deixando sequelas neurológicas<sup>8,9</sup>.

Apresenta-se este caso com o objectivo de alertar para o reconhecimento precoce desta entidade clínica e a sua possível, embora rara, relação com o *enterovirus*.

### Relato do caso

Criança de quatro anos do sexo feminino, com evolução estatura-ponderal e desenvolvimento psicomotor adequados à idade, programa nacional de vacinação actualizado e uma dose de vacina anti-meningocócica C efectuada aos quatro anos. Antecedentes de dois episódios de meningite: aos três anos de idade no contexto de varicela foi diagnosticada meningite a *enterovirus*, confirmada por PCR do liquor e associada a linfopenia ligeira (1340 linfócitos/ $\mu$ L para N: 1500-3000); cinco meses depois apresentou meningite de provável etiologia vírica, pela apresentação clínica e pelo estudo citoquímico do liquor, não tendo, neste episódio, sido realizada a pesquisa de vírus. Eram referidos, antecedentes de enxaqueca na mãe.

A criança foi observada no serviço de urgência por apresentar quadro súbito de cefaleias frontais intensas, vômitos persistentes e dor abdominal tipo cólica com cerca de cinco horas de evolução. Ao exame objectivo, apresentava-se queixosa, com bom estado geral, hidratada, apirética, com sinais meníngeos positivos. Sem outras alterações. Considerando os dois episódios anteriores de meningite asséptica, colocou-se como primeira hipótese de diagnóstico a de meningite asséptica recorrente benigna, não podendo ser excluídas as hipóteses de enxaqueca, lesão intracraniana ocupando espaço (quisto epidermóide, dermóide ou neoplasias) ou doença do tecido conjuntivo.

Dos exames laboratoriais há a realçar: 7870 neutrófilos/ $\mu$ L, 1120 linfócitos/uL, proteína C reactiva negativa e estudo da coagulação sem alterações. O exame citoquímico do liquor revelou 15 leucócitos/ $\mu$ L, com glicose e proteínas normais, tendo sido as culturas de bactérias e *Mycobacterium tuberculosis* negativas. A pesquisa por PCR foi positiva para *enterovirus*. O estudo serológico revelou título de *Coxsackie A9* quatro vezes mais elevado durante a evolução do quadro clínico (título de 20 na fase aguda e de 80 seis semanas depois), sendo compatível com infecção por este serótipo. Foi efectuado estudo imunológico humoral: imunoglobulinas (Ig) A, M, G e subclasses de IgG; via do complemento: C3, C4 e CH50; e auto anticorpos: anticorpos antinucleares (ANA) e anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA) que posteriormente se revelaram sem alterações. A tomografia computadorizada (TC) cerebral efectuada foi normal.

A terapêutica de suporte instituída consistiu em analgésicos e fluidoterapia endovenosa com boa evolução clínica. Teve alta, assintomática, ao terceiro dia de internamento, orientada para a consulta externa com o diagnóstico de meningite asséptica recorrente - meningite de *Mollaret*. Até à data não se verificaram novos episódios de meningite.

Em ambulatório, a linfopenia apresentada no primeiro (1340/uL) e terceiro (1120/uL) episódios (para valores normais de 1500 a 3000 células/uL), justificou a contagem dos linfócitos, imunofenotipagem dos linfócitos B, T e *natural killer*, doseamento de

anticorpos anti-tetânicos e anti-pneumocócicos e estudo celular funcional com doseamento de CD119 (IFN- Interferon Gama R1) nos monócitos que se revelaram sem alterações.

### Discussão

O caso relatado cumpre os critérios de diagnóstico de meningite de *Mollaret* pela apresentação, evolução clínica e características do liquor. A criança teve três breves episódios (dois a três dias) de febre e irritação meníngea, de resolução espontânea e que alternaram com períodos assintomáticos (cinco a sete meses), e não deixaram sequelas neurológicas. Apresentava pleiocitose no liquor mas não foi possível ao laboratório pesquisar as características células de *Mollaret*, o que não inviabiliza o diagnóstico, pois a sua presença não é patognomónica nem essencial para o diagnóstico.

No caso relatado o agente isolado no liquor foi o *enterovirus* (serotipo *Coxsackie A9* no terceiro episódio), raramente mencionado na literatura como o responsável por casos de meningite recorrente.

A fisiopatologia da meningite recorrente permanece por esclarecer. Quando a infecção é por VHS, este permanece latente em gânglios sensoriais, a reactivação e consequentes manifestações clínicas variadas dependem do local de latência, do tipo de vírus e da imunocompetência do hospedeiro. Nesses casos a linfopenia à custa dos CD4 e a baixa resposta de anticorpos específicos podem estar na base da sua reactivação<sup>7,8</sup>. No caso descrito estas alterações imunológicas não se verificaram.

Em alguns casos é possível detectar um aumento de células *natural killer* no sangue periférico ou deficiência do receptor do IFN gama, os quais podem indicar a etiologia vírica neste distúrbio<sup>10,11</sup>. Outros estudos imunológicos revelam alterações da razão linfócitos T *helper* e supressor (LT<sub>H</sub>/LT<sub>S</sub>) semelhantes a outras doenças infecciosas do sistema nervoso central<sup>6</sup>. Efectuada a pesquisa nesta criança, não se detectou nenhuma destas alterações descritas.

A reinfeção por *enterovirus* nos indivíduos imunocompetentes ocorre por diferentes serotipos, sendo ainda de patogénese desconhecida. Neste caso foi identificado serotipo apenas num dos episódios. Há um caso descrito de meningite linfocítica recorrente por diferentes serotipos de *enterovirus* associada a deficiência humoral isolada por IgG<sup>12</sup>. No caso concreto, não se verificou esta associação nem foi identificado qualquer defeito na imunidade que pudesse justificar a meningite recorrente.

A meningite de *Mollaret* é uma patologia rara, por vezes associada a etiologia viral.

Numa abordagem inicial deve ser pesquisada uma causa vírica e excluídos tumores intracranianos, referidos na literatura como causas possíveis.

Os nossos dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos suportam a etiologia por *enterovirus* como uma das causas a considerar na meningite de *Mollaret*.

A identificação precoce desta entidade embora não previna os internamentos, evita a realização desnecessária de investigação extensa em cada episódio.

### Referências

1. Ruben SJ. Mollaret's meningitis. *West J Med* 1994; 160:459-62.
2. Gao B, Yang J, Zhuang S, Deng Y, Yang W, Yu Y, et al. Mollaret meningitis associated with an intraspinal epidermoid cyst. *Pediatrics* 2007; 120:e220-e224.
3. Bruyn GW, Straathof LJ, Raymakers GM. Mollaret's meningitis. Differential diagnosis and diagnostic pitfalls. *Neurology* 1962; 12: 745-53.
4. Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, Rice GP. Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. *Neurology* 1993; 43: 1722-7.
5. Chan TY, Parwani AV, Levi AW, Ali SZ. Mollaret's meningitis: cytopathologic analysis of fourteen cases. *Diagn Cytopathol* 2003; 28:227-31.
6. Stoppe G, Stark E, Patzold U. Mollaret's meningitis: CSF – immunocytological examinations. *J Neurol* 1987; 234: 103-6.
7. Tedder DG, Ashley R, Tyler KL, Levin MJ. Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 334-8.
8. Kojima Y, Hashiguchi H, Hashimoto T, Tsuji S, Shoji H, Kazuyama Y. Recurrent herpes simplex virus type 2 meningitis: a case report of Mollaret's meningitis. *Jpn J Infect Dis* 2002; 55: 85-8.
9. Tyler KL, Adler D. Twenty-eight years of benign recurring Mollaret meningitis. *Arch Neurol* 1983; 40: 42-3.
10. Listerick R. A 3-year-old boy with previous illness, signs of meningitis, and seizures. *Pediatr Ann* 2004;33: 287-94.
11. Goldstein R, Guberman A, Izaguirre CA, Karsh J. Mollaret's meningitis: a case with increased circulating natural killer cells. *Ann Neurol* 1986; 20: 359-61.
12. Snowden JA, Milford-Ward A, Cookson LJ, McKendrick MW. Recurrent lymphocytic meningitis associated with hereditary isolated IgG subclass 3 deficiency. *J Infect* 1993; 27: 285-9.