**Meningitis de Mollaret: reporte de caso.**

**Mollaret Meningitis: a case report.**

Luz Clemencia Zárate C.

Departamento de Medicina Interna. Fundación Clínica Valle del Lili.

Juan Diego Vélez L.

Departamento de Infectología. Fundación Clínica Valle del Lili.

Autor responsable para el envío de correspondencia:

Luz Clemencia Zárate Correa.

Residente de segundo año.

Departamento de Medicina Interna. Fundación Clínica Valle del Lili.

Teléfono: (57) 3104043533

Dirección: Carrera 43 No. 6 A-115. Cali. Valle del Cauca. Colombia.

clemenciazarate@gmail.com

**Resumen**

La meningitis de Mollaret es una enfermedad rara, descrita por Pierre Mollaret en 1944, que se caracteriza por episodios recurrentes y autolimitados de meningitis linfocítica. Se considera una enfermedad benigna que se ha asociado con infecciones víricas por herpes simple, más frecuente el tipo 2, utilizando el cultivo, la amplificación con PCR o por inmunoblot (Western blot). A continuación, describimos un caso de meningitis de Mollaret por virus de herpes simple tipo 2.

**Palabras clave:** meningitis linfocítica, meningitis de Mollaret, virus del herpes simplex tipo 1 y tipo 2, PCR, Western blot.

**Abstract**

Mollaret meningitis is a rare disease described by Pierre Mollaret in 1944, characterized by recurrent and self-limited episodes of lymphocytic meningitis. It is considered a benign disease related to viral infections with herpes simplex virus (VHS), type 2 most frequently, using culture, expansion with PCR, and inmunoblot (Western blot). Here we describe a case of Mollaret meningitis

**Key words:** lymphocytic meningitis, Mollaret meningitis, herpes simplex virus type 1 and type 2, PCR, Western blot.

**Introducción**

La meningitis de Mollaret es una enfermedad rara caracterizada por episodios recurrentes y autolimitados de meningitis linfocítica. Su etiología es generalmente desconocida, aunque se ha asociado con fenómenos autoinmunes, con meningitis química causada por quistes epidermoides y con reactivación de infección por virus de herpes simplex (VHS) principalmente tipo 2.

**Caso clínico**

Mujer de 27 años quien consulta por cuadro de 24 horas de cefalea intensa hemicraneal y pulsátil asociada a rigidez de nuca. Sin fiebre ni alteraciones neurológicas. Antecedentes personales de síndrome de intestino irritable, candidiasis vulvovaginal recurrente y dos episodios de meningitis aséptica (hace uno y dos años).

En la exploración física tenía una temperatura de 36.4°C, presión arterial 97/61 mmHg, TAM 73 mmHg y frecuencia cardiaca de 92 latidos por minuto. Se destacaba la rigidez de nuca y el resto era normal. Los laboratorios séricos mostraban una proteína C reactiva de 0.13 mg/dl (valor normal de 0- 0.5 mg/dl), creatinina 0.55 mg/dl, Na 139 mmol/L y potasio de 3.69 mmol/L. El hemograma estaba dentro de límites normales, con 6.73 x 103 /uL leucocitos con un diferencial normal, hemoglobina de 14.1 g/dl, Hto 41.1% y plaquetas de 197.000 K/ul. El líquido cefalorraquídeo (LCR) era claro, con una presión de apertura de 19 cm de H20 y presentaba un recuento total de 66 cel/mm3, leucocitos de 61 cel/mm3 con 87% polimorfonucleares, glucosa 41.7 mg/dl, LDH 14 U/L y proteínas 61 mg/dl. Los cultivos en sangre y en LCR para bacterias, hongos y micobacterias fueron negativos. Las otras pruebas en el líquido cefalorraquídeo, tinciones (KOH, Gram, baciloscopia y tinta china), antígenos capsulares, antígeno para criptococo, serología y el test de adenosin deaminasa, fueron negativos. Las pruebas en sangre de VIH y DNA cualitativo para el virus de Epstein Barr y citomegalovirus fueron negativas. La resonancia magnética cerebral con contraste no presentaba lesiones y la técnica de ampliación de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el LCR detectó el DNA del VHS-2 en el LCR. Con el diagnóstico de meningitis de Mollaret por VHS-2, se inició tratamiento con Aciclovir intravenoso, consiguiendo que al tercer día la paciente estuviera asintomática. Se dio alta médica con manejo con Valaciclovir diariamente.

**Discusión**

La meningitis benigna recurrente de Mollaret fue descrita por Pierre Mollaret (1898 – 1987), científico Francés, alumno emérito de Georges Charles Guillain (quien describió el síndrome de Guillain Barré), quien realizó numerosos aportes a la neurología y a las enfermedades infecciosas([1](#_ENREF_1)). En 1931, describió el triángulo de Guillain-Mollaret, compuesto del núcleo dentado contralateral, el núcleo rojo ipsilateral y el núcleo olivar inferior ipsilateral, implicado en las mioclonías palatinas y en los tics. En 1944, describió tres pacientes con un síndrome de meningitis aséptica recurrente caracterizado por episodios recurrentes de cefaleas severas con remisión espontánea, rigidez de nuca y fiebre; el cual apareció en la literatura médica hasta 1972([1](#_ENREF_1), [2](#_ENREF_2)).

En 1961, Fredericks y Bruyn([3](#_ENREF_3)) revisaron todos los casos publicados hasta ese momento y establecieron los criterios clínicos diagnósticos de meningitis de Mollaret:

1. Episodios recurrentes de fiebre asociados a síntomas y signos de irritación meníngea.

2. Episodios de varios días de duración que pueden estar acompañados de mialgias generalizadas, con períodos asintomáticos de semanas o meses.

3. Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo que incluye células endoteliales, leucocitos y linfocitos. Estas células no son patognomónicas.

4. Resolución completa y sin lesiones residuales.

La meningitis de Mollaret consiste en una meningitis linfocítica, de episodios recurrentes, de inicio agudo y autolimitados (2 a 5 días), de etiología desconocida y asociada con infecciones por el virus de herpes simplex, principalmente tipo 2([4](#_ENREF_4)). En 1991, Tamamoto *et al* ([5](#_ENREF_5)) reportaron el primer caso de meningitis de Mollaret con la confirmación del DNA del VHS tipo 1 por reacción en cadena de polimerasa (PCR) y desde entonces, se ha detectado el DNA del VHS tipo 2 en más del 85% de los casos([4](#_ENREF_4), [6](#_ENREF_6))

El curso de la enfermedad es generalmente benigno. Los signos y síntomas alcanzan su máxima intensidad en pocas horas, pueden persistir hasta tres semanas, tienden a recurrir en un periodo de 3- 5 años y los periodos de remisión pueden ser de hasta más de una década, existiendo un reporte de más de 28 años([6](#_ENREF_6)). Generalmente, no existe compromiso a largo plazo.

Al examen físico puede presentarse fiebre, cefalea y/o signos meníngeos. Puede haber manifestaciones neurológicas transitorias como alucinaciones, convulsiones, compromiso de pares craneales o reflejos anormales pero también se ha asociado con mielitis trasversa, radiculopatía sacra o tumores epidermoides([1](#_ENREF_1)). Los episodios de meningitis pueden no estar asociados con lesiones herpéticas activas en piel o mucosas([6](#_ENREF_6)).

La patogénesis aún no está entendida completamente pero se considera que el VHS (tipo 1 o tipo 2) alcanza el sistema nervioso central desde el sitio de la infección primaria, donde ha permanecido latente o con bajo nivel de infectividad (diseminación neural desde el ganglio sensorial); pudiendo también causar herpes mucocutáneo recurrente([7](#_ENREF_7)). En 1998, Venot *et al* ([8](#_ENREF_8)) demostraron, por medio de análisis por PCR y enzimas de restricción, la presencia del mismo virus VHS tipo 2 como causa de meningitis en una paciente con herpes genital recurrente.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), piedra angular en el diagnóstico de meningitis, presenta en la fase aguda (dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas y hasta sietes días después) una elevación de proteínas, glucosa normal o baja y pleocitosis con predominio de polimorfonucleares, con células mononucleares, también llamadas células de Mollaret. Estas células están usualmente presentes durante las primeras 24 horas. La reacción en cadena de polimerasa en el líquido cefalorraquídeo permite identificar la presencia del virus herpes simplex tipo 2 como agente causal sin requerir procedimientos adicionales([7](#_ENREF_7)).

El diagnóstico es de exclusión y debe distinguirse de las otras causas infecciosas o no infecciosas de meningitis asépticas agudas. Su comportamiento recurrente debe diferenciarse de otras condiciones como la enfermedad de Behçet, sarcoidosis y otras enfermedades autoinmunes([4](#_ENREF_4)).

**CARACTERÍSTICAS DE MENINGITIS DE MOLLARET**

1. Episodios recurrentes de meningitis.
2. Episodios separados de periodos libres de síntomas.
3. Remisión espontánea de los síntomas.
4. Fiebre (no siempre está presente).
5. Síntomas neurológicos transitorios (hasta en el 50% de los casos)
6. Generalmente, sin secuelas neurológicas permanentes.
7. Síntomas genitales ausentes en la mitad de los casos.

Ya que la meningitis de Mollaret es una condición generalmente benigna y autolimitada, no existe un tratamiento específico recomendado. Ante la identificación de un agente causal como el VHS, se indica terapia antiviral específica con Aciclovir o Valaciclovir([7](#_ENREF_7)). La preferencia del Valaciclovir sobre el Aciclovir es debida a sus características farmacocinéticas (biodisponibilidad tres a cinco veces superior y mayores niveles séricos) y a la mayor comodidad en la posología (una versus dos veces al día)([9](#_ENREF_9))

Aunque su curso hacia la resolución espontánea de los síntomas hace difícil evaluar la eficacia de la terapia farmacológica, el tratamiento con Aciclovir lleva, usualmente, a la resolución de los síntomas en 48 horas y el uso de Aciclovir o Valaciclovir como tratamiento supresivo, a diferencia del tratamiento episódico, puede prevenir hasta el 70-80% de los episodios futuros([10](#_ENREF_10)). El uso de otros tratamientos que han incluido estrógenos, esteroides, antihistamínicos, fenilbutazona y colchicina no ha mostrado ningún beneficio([4](#_ENREF_4), [7](#_ENREF_7)).

En el caso descrito se diagnosticó meningitis de Mollaret gracias a la clínica de meningitis linfocítica recurrente y al aislamiento del VHS tipo 2 por medio de técnica de PCR en el líquido cefalorraquídeo.

**Referencias**

1. Rodríguez Silva Diego Fernando OMJ, Vásquez Zapata Gustavo Adolfo. Meningitis crónica asociada a quiste epidermoide: Revisión de la literatura y reporte de un caso Neurocien Colom. 2011;18(2):163-9.

2. P. M. La méningite endothélio-leukocytaire multi-récurrente bénigne. Rev Neurol (Paris). 1944;76:57–67.

3. Bruyn GW, Straathof LJ, Raymakers GM. Mollaret's meningitis. Differential diagnosis and diagnostic pitfalls. Neurology. 1962 Nov;12:745-53.

4. Farazmand P, Woolley PD, Kinghorn GR. Mollaret's meningitis and herpes simplex virus type 2 infections. Int J STD AIDS. 2011 Jun;22(6):306-7.

5. Yamamoto LJ, Tedder DG, Ashley R, Levin MJ. Herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid of a patient with Mollaret's meningitis. N Engl J Med. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1991 Oct 10;325(15):1082-5.

6. Tyler KL, Adler D. Twenty-eight years of benign recurring Mollaret meningitis. Arch Neurol. [Case Reports]. 1983 Jan;40(1):42-3.

7. 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. [Case Reports]. 2002 Jun;55(3):85-8.

8. Venot C, Beby A, Bourgoin A, Giraudeau G, Becq-Giraudon B, Agius G. Genital recurrent infection occurring 6 months after meningitis due to the same herpes simplex virus type 2 (HSV-2) strain evidence by restriction endonuclease analysis. J Infect. [Case Reports]. 1998 Mar;36(2):233-5.

9. Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. 11th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2009.

10. Johnston C, Saracino M, Kuntz S, Magaret A, Selke S, Huang ML, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. Lancet. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. 2012 Feb 18;379(9816):641-7.