

# Meningite recorrente de Mollaret: uma revisão

## *Mollaret's recurrent meningitis: an overview*

Abelardo Q. C. Araujo<sup>1</sup>, Tiago C. Soares<sup>1</sup>

### RESUMO

A meningite recorrente linfocítica benigna ou meningite de Mollaret, inicialmente descrita pelo neurologista francês Pierre Mollaret em 1944, é uma condição relativamente rara, benigna mas incapacitante durante os seus períodos de agudização. Trata-se de quadro inflamatório meníngeo recorrente devido a reativação de infecção pelo herpes simplex vírus, particularmente o herpesvirus do tipo 2 (HSV-2). Pode ser reconhecida a partir do seu quadro clínico de meningismo agudo, perfil liquórico linfocítico e identificação do genoma viral por PCR no líquido. Aciclovir e seus derivados podem ser utilizado no seu tratamento ou na sua profilaxia. Sua identificação é importante no sentido de se excluir outras causas de quadros meníngeos recorrentes.

**Palavras-chave:** Meningite, meningites recorrentes, herpes simplex

### ABSTRACT

Benign recurrent lymphocytic meningitis or Mollaret's meningitis (MM) was first described by the French neurologist Pierre Mollaret in 1944. MM is a relatively rare, benign but disabling condition. MM is a recurrent meningeal inflammatory illness due to reactivation of herpes simplex virus infection, particularly herpesvirus type 2 (HSV-2). It can be recognized from its clinical picture of acute meningism, lymphocytic CSF profile and by the identification of the viral genome in the CSF by PCR. Acyclovir and its derivatives may be used for its treatment or prophylaxis. The identification of MM is important in order to exclude other causes of recurrent meningeal conditions.

**Key-words:** Meningitis, recurrent meningitis, herpes simplex

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (INI), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

**Endereço para correspondência:** Prof. Araujo. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Laboratório de Pesquisa Clínica em Neuroinfecção, Av. Brasil 4365, Rio de Janeiro, RJ, 21040-360, Brazil. Phone/Fax: +55-21-3865-9565. E-mail: abelardo@ufrj.br

## INTRODUÇÃO E HISTÓRICO

A meningite recorrente linfocítica benigna foi inicialmente descrita pelo neurologista francês Pierre Mollaret em 1944<sup>1,2</sup> sendo doravante referida como meningite de Mollaret (MM).

Pierre Mollaret (Figura 1) nasceu em Auxerre, França, em 1898. Durante a faculdade de medicina, o seu interesse no sistema nervoso foi especialmente instigado por um dos seus professores, Georges Charles Guillain (1876–1961), com quem veio a trabalhar posteriormente por mais de 20 anos. De 1928 a 1946, Mollaret esteve no comando das conferências das doenças do sistema nervoso em Salpêtrière, em Paris, e em 1938 ele foi nomeado secretário geral da prestigiosa revista *Revue Neurologique*. Em 1931, Guillain e Mollaret localizaram as lesões responsáveis pelo tremor palatal dentro do triângulo anatômico desde então ligado aos seus nomes. Essa via funcional, composta pelo núcleo dentado contralateral, pelo núcleo vermelho ipsilateral e pelo núcleo olivar inferior ipsilateral é referida como o “triângulo de Guillain-Mollaret”<sup>3</sup>.

Em 1944, três pacientes chamaram a atenção de Pierre Mollaret, todos eles apresentaram recorrência de curta duração de ataques de febre, mialgia generalizada, cefaléia, vômitos e irritação meníngea causada por uma

meningite asséptica. Mollaret também observou nesses indivíduos células particulares no líquido cefalorraquiano (LCR) que ele chamou de “fantomes cellulaires”. Tratava-se de grandes células mononucleares com pseudópodes curtos e núcleos bilobados em forma de feijão. Mollaret descrevia assim, pela primeira vez, uma síndrome de ataques recorrentes de meningite de causa desconhecida.

## ASPECTOS CLÍNICOS

A MM é uma doença rara que se manifesta como uma meningite asséptica recorrente benigna. Caracteriza-se por de três a 10 episódios de febre e meningismo, de duração entre dois a cinco dias, seguidos de remissão espontânea. O intervalo de recorrência é bastante variável entre os pacientes – de semanas a anos. Aparentemente a medida que o tempo passa este espaço de tempo vai se alargando de forma que as recorrências tornam-se cada vez menos frequentes<sup>4-6</sup>.

O quadro costuma ter início com cefaléia aguda, que pode ser intensa, febre, fotofobia e sinais meníngeos. A clínica atinge o máximo de intensidade em poucas horas. Cada episódio dura poucos dias, embora haja relatos de pacientes com quadros se prolongando por até três semanas. Apesar do quadro meníngeo predominar, em cerca de metade dos pacientes podem-se associar outras manifestações neurológicas transitórias como convulsões, alucinações, diplopia e paralisia de outros nervos cranianos, além de rebaixamento do nível de consciência. De todo modo esses sintomas, como os sinais meníngeos, também são transitórios. Caso persistam, o diagnóstico de MM deve ser questionado<sup>5-7</sup>.

Revedo 41 casos de MM publicados na literatura Shalabi e Whitley<sup>5</sup> observaram um predomínio de pacientes do sexo feminino (26:15) com idade média em torno de 35 anos e número de episódios de meningite variando entre três (o número mínimo exigido para se firmar o diagnóstico) a oito.

## ETIOLOGIA

Yamamoto et al<sup>8</sup> em 1991 foram os primeiros a associar a MM a infecção pelo vírus herpes simples (HSV). Trabalhos subsequentes associam a MM mais frequentemente a infecção pelo HSV-2 do que ao HSV-19.

## PATOGÊNESE

O HSV-2 coloniza os gânglios sensitivos das raí-

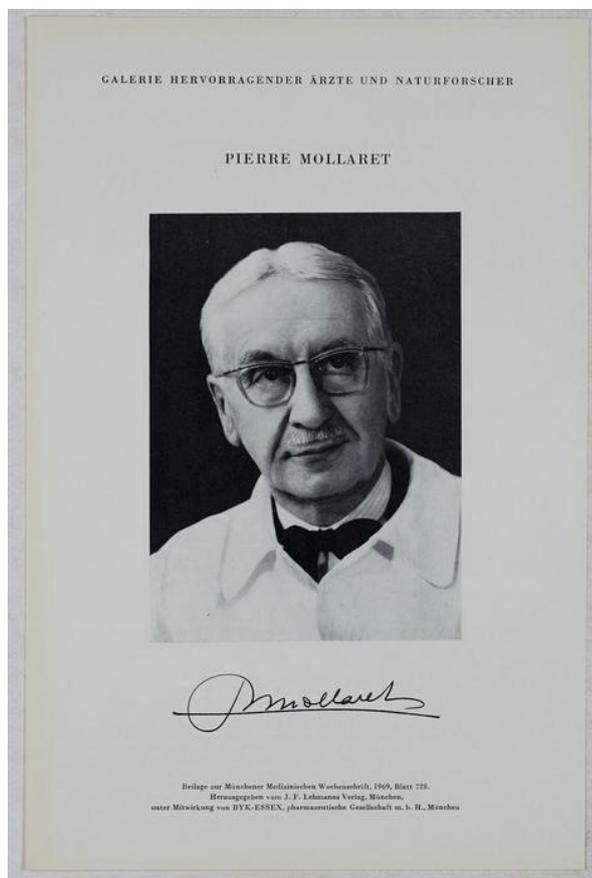


Figura 1. Pierre Mollaret (1898-1987)

zes sacras permanecendo latente sendo, ocasionalmente, reativado e produzindo herpes genital<sup>10</sup>. Postula-se que, da mesma forma, a reativação do HSV-2 possa causar a MM, embora os mecanismos exatos envolvidos neste processo nunca tenham sido perfeitamente esclarecidos<sup>11</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da MM se faz com aquelas meningites recorrentes, a líquor claro, ou seja, aquelas não-bacterianas e não-fúngicas, principalmente as de natureza não-infecciosa — na doença de Behçet, no lúpus eritematoso sistêmico, nas meningites químicas, nas meningites neoplásicas, na síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e nas meningites por síndrome de hipersensibilidade à exposição a certas medicações tais como sulfonamidas, azatioprina, anti-inflamatórios não-esteróides e imunoglobulina endovenosa<sup>12</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O único exame complementar de real utilidade diagnóstica na MM é o exame do LCR. Neste pacientes o LCR mostra-se tipicamente com uma pleocitose (em média de 443 células/mm<sup>3</sup> (48-1600), linfocítica média de 86% (58-98%), com hiperproteinorraquia média de 122 mg/dL (41-240) e normoglicorraquia<sup>7</sup>. Como já referido, o PCR para HSV-2 pode ser positivo, embora a sua negatividade não afaste necessariamente o diagnóstico.

O exame da celularidade específica pode revelar as chamadas células de Mollaret. São grandes células monocitárias granulares, reveladas particularmente pela coloração de Papanicolaou, sendo geralmente mais evidentes durante as primeiras 24 horas da doença e desaparecendo rapidamente após esse período<sup>13</sup>. Não são patognomônicas uma vez que células similares foram descritas em outras neuroviroses, principalmente na meningoencefalite pelo vírus do Nilo Ocidental<sup>14</sup>. Os monócitos na MM têm núcleos bilobados em forma de feijão ou com fendas nucleares profundas com a aparência de “pegada na areia” (footprint in the sand) o que lhes confere uma aparência bastante peculiar (Figura 2). Outras vezes podem adquirir múltiplos pseudópodes citoplasmáticos com pontas rombas e formas celulares degeneradas ou de “células fantasmas” como já descrito pelo próprio Mollaret<sup>13</sup>.

A identificação do HSV por PCR no LCR é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de MM. No entanto, deve-se sempre procurar outras etiologias no momento da avaliação inicial do paciente. No estudo de Tedder et

al<sup>7</sup>, 85% dos enfermos tiveram PCR positivo para HSV nas amostras de LCR. Em vários estudos posteriores a imensa maioria dos casos foi positiva para HSV-2 e uma minoria para HSV-1. A cultura do LCR para HSV geralmente - e não surpreendentemente - negativa. Esses achados são praticamente idênticos aos de pacientes com encefalite por herpes simples confirmada por biópsia cerebral ou PCR<sup>5</sup>.

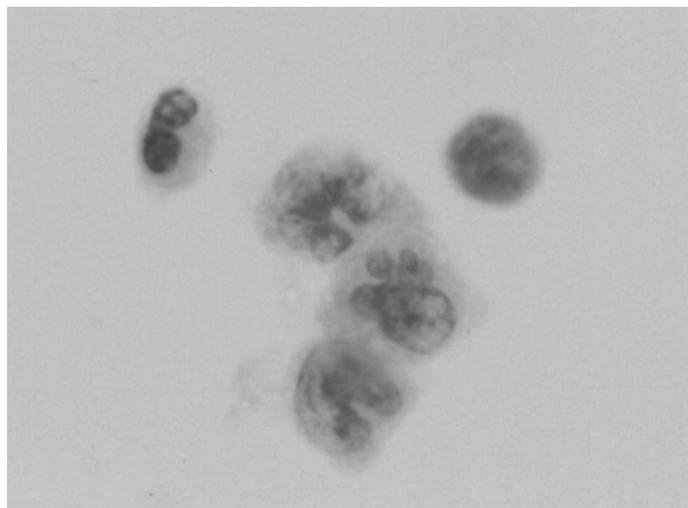


Figura 2. Células de Mollaret. Três células de Mollaret ao centro. Um neutrófilo no canto superior esquerdo e um linfócito no canto superior direito. Material: LCR. (Papanicolaou. 500x).

## TRATAMENTO

A MM é uma doença benigna e autolimitada no entanto, por ser associada à infecção pelo HSV, pode ser tratada com aciclovir o qual também pode ser usado na prevenção de recorrências. Alguns pesquisadores não acreditam que a terapia com aciclovir altere a curso da doença<sup>15</sup>.

Administração de aciclovir intravenoso (5–10 mg/kg a cada 8 horas por sete a 10 dias) resulta em rápida resolução da infecção. Mais recentemente, devido à farmacocinética aprimorada, medicamentos anti-herpéticos de segunda geração – valaciclovir e famciclovir – resultaram em concentrações plasmáticas significativamente mais altas de aciclovir e penciclovir. Valaciclovir e famciclovir, quando metabolizados em aciclovir e penciclovir, respectivamente, penetram no LCR em uma extensão semelhante (ou seja, 30% dos níveis plasmáticos). Ambos têm sido utilizados para tratar pacientes com MM e também como profilaxia das recorrências. Em um exemplo, uma mulher de 52 anos que havia sofrido 21 episódios prévios de MM iniciou terapia supressora com aciclovir e desde então não mais apresentou qualquer novo surto de doença<sup>11</sup>.

Devido à raridade da MM, estudos controlados

para definir a dosagem correta e o benefício real do tratamento profilático são de difícil realização. A despeito disso a maioria dos especialistas sugere que a terapia antiviral supressora deva ser oferecida a indivíduos que têm MM.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## FINANCIAMENTO

Não há financiamento

## REFERÊNCIAS

1. Mollaret P. La méningite endothelio-leucocytaire multirecurrente benigne. *Rev Neurol*. 76th ed. Paris; :57-67.
2. Min Z, Baddley JW. Mollaret's meningitis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1022.
3. Vitturi BK, Sanvito WL. Pierre Mollaret (1898-1987). *J Neurol*. 2019;266:1290-1291.
4. Galdi AP. Benign recurrent aseptic meningitis (Mollaret's meningitis): case report and clinical review. *Arch Neurol*. 1979;36:657-658.
5. Shalabi M, Whitley RJ. Recurrent benign lymphocytic meningitis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1194-1197.
6. Wright WF, Palisoc K, Baghli S. Mollaret meningitis. *J Neurol Sci*. 2019;396:148-149.
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;121:334-338.
8. 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*. 1991;325:1082-1085.
9. Jensenius M, Myrvang B, Størvold G, Bucher A, Hellum KB, Bruu AL. Herpes simplex virus type 2 DNA detected in cerebrospinal fluid of 9 patients with Mollaret's meningitis. *Acta Neurol Scand*. 1998;98:209-212.
10. Baringer JR. Recovery of herpes simplex virus from human sacral ganglions. *N Engl J Med*. 1974;291:828-830.
11. Mirakhur B, McKenna M. Recurrent herpes simplex type 2 virus (Mollaret) meningitis. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17:303-305.
12. Rosenberg J, Galen BT. Recurrent Meningitis. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:33.
13. Chan TY, Parwani AV, Levi AW, Ali SZ. Mollaret's meningitis: cytopathologic analysis of fourteen cases. *Diagn Cytopathol*. 2003;28:227-231.
14. Procop GW, Yen-Lieberman B, Prayson RA, Gordon SM. Mollaret-like cells in patients with West Nile virus infection. *Emerging Infect Dis*. 2004;10:753-754.
15. Bergström T, Alestig K. Treatment of primary and recurrent herpes simplex virus type 2 induced meningitis with acyclovir. *Scand J Infect Dis*. 1990;22:239-240.