

Mollaret' meningiit ehk korduv healoomuline lümfotsütaarne meningiit. Haigusjuhu kirjeldus

Triin Helin Unt¹

Eesti Arst 2024;
103(8):380–382

Saabunud toimetusse:
16.02.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
18.03.2024
Avaldatud internetis:
23.08.2024

¹ Lääne-Tallinna Keskhaigla
närvihaiguste ja
psühhiaatria kliinik

Kirjavahetajaautor:
Triin Helin Unt
triinhelin.unt@keskhaigla.ee

Võtmesõnad:
neuroinfektsioon, viiruslik
meningiit, Mollaret'
meningiit

Mollaret' meningiit ehk Mollaret' sündroom on harva esinev aseptilise meningiidi vorm, mida iseloomustavad korduvad meningiidiepisoodid. Tavaliselt on Mollaret' sündroomi kliiniliseks leiuks allaäge palavik, millega kaasneb meningism ja harva ka neuroloogilised ärajäämanähud. Enamasti on selle põhjustaja lihtherpeseviiruse 2. alatüüp (HSV-2). Seljaajuvedelikus on meningiidiepisoodi ajal sagedaseks leiuks ülekaalukalt lümfotsütaarne pleotsütoos, aga liikvorikülvi leius haiguslikke muutusi ei ilmne. Viiruslikke põhjustajaid polümeraasi ahelreaktsiooni abil tavaliselt ei leita ei liikvoris ega seerumis. Liikvorileid meningiidiepisoodide vahele jääval perioodil on tavapäraselt normaalne. Ka meningiidisümptomid paranevad iseeneslikult ilma viirusevastase ravita. Kuigi Mollaret' meningiidi ägenemised võivad olla tõsised ja korduvad, on prognoos tavaliselt hea ja neuroloogilist defitsiiti ei jää või on seda väga harva.

Erakorralise meditsiini osakonda pöörduvate patsientide üheks sagedasemaks neuroloogilisele haigusele viitavaks kaebuseks on peavalu. Sellega võib kaasneda palavik, teadvushäire ning meningeaalärritusnähud, mis võivad viia mõtte võimalikule neuroinfektsioonile. Samas ei välista palaviku, kuklakangestuse või teadvusseisundi muutuse puudumine neuroinfektsiooni esinemise võimalust.

Üheks sagedasemaks põhjuseks selliste kaebuste puhul on meningiit ehk ajukelmepõletik. Korduv aseptiline meningiit, mis vahepealsel ajal ilma jääknähte jätmata paraneb, on iseloomulik Mollaret' sündroomile. Selle kõige levinuma põhjustajana kirjeldatakse lihtherpeseviiruse 2. tüüpi (HSV-2), kuid sageli võib haigustekitaja jääda ka tuvastamata.

Alljärgnevalt esitatud haigusjuhu kirjeldus annab ülevaate Mollaret' meningiidi etioloogiast, patofüsioloogiast, diagnoosimisest ja ravist.

HAIGUSJUHT

83aastane mees hospitaliseeriti 2022. aasta sügisel korduva viirusliku meningiidi tõttu neuroloogia osakonda. Kliiniliselt esines patsiendil haiglasse saabudes peavalu, kuklakangestus, palavik ning kerge segasusseisund koos sõnaleidmisraskusega. Pöördumise hetkeks olid patsiendi kaebused kestnud umbes 3–4 päeva. Patsiendi anamneesis oli

teada 2 korda olnud viiruslik meningiit, seda aastatel 2016. ja 2019. Mõlemal korral oli patsient haigestunud peavalu, desorienteerituse ja sõnaleidmisraskusega. Mõlemal korral jäi haigustekitaja seljaajuvedeliku analüüsist tuvastamata ning patsient sai mõlemal korral empiirilist ravi atsükloviiriga.

Patsiendi ja lähedaste antud info kohaselt paranes patsient vahepealsel perioodil täielikult. Anamneesis kindlaid herpesviirustega seonduvaid kaebusi või nähte teada ei olnud.

Hospitaliseerimisel tehtud peaju kompuutertomograafilisel uuringul ägedat intrakraniaalsele haigusele viitavat leidu esile ei tulnud. Liikvorianalüüsis esines lümfotsütaarne pleotsütoos (90 rakku 10⁶/L) ning valgutaseme tõus (0,87 g/L). Viirusliku meningiidi tõttu alustati kohe empiirilist ravi atsükloviiriga. Kõik liikvorianalüüsid, sealhulgas viiruste DNA polümeraasahelreaktsiooni (PCR) analüüsi vastused olid negatiivsed ja seetõttu lõpetati 3. haiglapäeval viirusevastane ravi atsükloviiriga. Täpsustava uuringuna tehti peaju magnetresonantstomograafiline uuring, millel difusioonirestriksiooni, kontrasteerumise või patoloogilise signaalimuutusega kahjustuskoldeid esile ei tulnud. Patsiendile tehti 6. haiglapäeval ka korduv liikvorianalüüs, milles pleotsütoos oli vähenenud 21 rakule 10⁶/L ning püsis valgusisalduse suurenemine 0,98 g/L. Patsiendi seisund, sealhulgas kõnehäire, paranes 7

päevaga ning ta suunati edasiseks taastumiseks kodukohajärgse haigla sisekliinikusse. 2023. aasta oktoobris hospitaliseeriti patsient seisundi hindamiseks. Sel korral tehtud liikvorianalüüsis pleotsütoosi ega valgutaseme tõusu ei esinenud.

ARUTELU

Mollaret' meningiit, mida tuntakse ka korduva healoomulise lümfotsütaarse meningiidi või Mollaret' sündroomina, on harva esinev haigus, mida iseloomustavad korduvad, healoomulise kuluga lühiajalised aseptilise lümfotsütaarse meningiidi episoodid, mis vahelduvad sümptomivabade perioodidega. See seisund ei ole tavaliselt eluohtlik ja sümptomid taanduvad spontaanselt mõne päeva kuni nädala jooksul (1–3).

Mollaret' meningiidi kliiniline pilt hõlmab korduvaid meningiidile iseloomulike sümptomitega episoodide, millega kaasnevad sageli ka teised neuroloogilised ilmingud nagu kraniaalnärvide haaratus, teadvushäire, hallutsinatsioonid või teised fokaalsed nähud (4, 5). Meningiidi episoodid võivad korduda mitme kuu või isegi aastate vältel ning nende sagedus ja raskus varieerub. Aja jooksul muutuvad ägenemised harvemaks, kuigi selle väite toetuseks on vaid mõned andmed prospektiivsetest uuringutest ning mõnede autorite arvamus kohaselt ei tohiks vähem kui kolme meningiidiepisoodiga patsientidel korduvat healoomulist aseptilist meningiiti diagnoosida (1, 6).

Mollaret' meningiiti kirjeldas esimest korda Prantsuse neuroloog Pierre Mollaret 1944. aastal ning seejärel 20 aastat hiljem Bruyn kaasautoritega (7, 8). Mollaret täheldas meningiidiga patsiendi seljaajuvedeliku diagnostilisel hindamisel suurte mononukleaarsete, nn Mollaret' rakkude esinemist esimese 24 tunni jooksul haigestumisest ning sellele järgnevat konversiooni lümfotsütaarseks pleotsütoosiks (4, 3, 7, 9).

Mollaret' rakud on monotsüütse/makrofaagse päritoluga suured mononukleaarsed rakud, millel on suured konarlikud tuumad koos tsütoplasmiliste pseudopoodidega, mis annavad neile nelgilehe, oa või jalajälje väljanägemise (2, 10, 11). Mollaret' rakud eristuvad ka oma hapruse ja kalduvuse poolest laguneda hägusteks fantoomrakkudeks. See selgitab nende kiiret kadumist seljaajuvedelikust tavaliselt juba esimese 24 tunni jooksul ning järgnevat lümfotsütaarsete rakkude ülekaalu liikvoris (4, 11, 12). Kirjeldatud

patsiendile tehti lumbaalpunktsioon vähemalt 4 päeva pärast sümptomite tekkimist, jäädes Mollaret' rakkude visualiseerimise ajaaknast väljapoole, mistõttu tulemused näitasidki vaid lümfotsütaarset pleotsütoosi. Korduva healoomulise lümfotsütaarse meningiidi liikvorileid on tüüpiline aseptilise meningiidi puhusele – lisaks pleotsütoosile võib esineda kergelt tõusnud valgutaseme ning normi piires olev glükoositase.

Mollaret' meningiidi diagnoosimisel peetakse kuldstandardiks HSV DNA PCR-analüüsi. Tedderi ja kaasautorite uuringus oli 85%-l Mollaret' meningiidiga patsientidest liikvoris HSV DNA polümeraasahelreaktsiooni analüüs positiivne, nendest 90%-l tuvastati HSV-2 DNA (6). Siiski tuleb patsiendi hindamisel esialgu kaaluda ka teisi võimalikke põhjuseid (1, 6). Kuigi täpne viiruse reaktiveerumise ja kordumiste mehhanism on ebaselge, arvatakse, et Mollaret' meningiit tekib HSV nakkuse perioodilise taasaktiveerumise tagajärjel kolmiknärv ganglionis, millele järgneb viiruse levik ajukelmetele. Erinevad tegurid nagu immuunpuudulikkus, stress, trauma, hormonaalsed kõikumised ja geneetilised eripärad võivad viiruse taasaktiveerumisele kaasa aidata (13, 14).

Herpesviirused ja tuulerõugeviirus on juhtivad viirusliku kesknärvisüsteemi infektsiooni põhjused täiskasvanutel (15). Inimese herpesviirustel (HHV) on kalduvus latentsusele, ning välja arvatud HHV-8, võivad kõik põhjustada neuroinfektsioone (16). Mõnede artiklite alusel tuleks healoomulist korduvat aseptilist meningiiti käsitleda idiopaatilisena ning diagnoos peaks olema püstitatud välistamise meetodil (5, 17).

HSV-2 tekitatud healoomulisse korduvasse lümfotsütaarsesse meningiiti haigestunute keskmiseks vanuseks on 40 aastat ning 70% haigusjuhtudest esineb naistel (18). Lisaks on kirjeldatud haigusjuhte ka mitmekümne kordusepisoodiga ja arvatakse, et neil juhtudel muutuvad need aja jooksul harvemaks (19).

Mollaret' meningiidi ravi keskendub peamiselt sümptomite leevendamisele ägedate episoodide ajal ja tulevaste ägenemiste ennetamisele. Kuna haigus esineb harva ja on healoomulise kuluga, pole senini välja töötatud kindlaid ravisoovitusi (3, 4). Kui enne viirusevastaste ravimite kasutuselevõtmist oli selle seisundi üheks tunnuseks iseeneslik paranemine, siis tänapäeval on ühe peamise ravivalikuna kasutatud atsükloviiri (1, 5). Kuna aseptilise meningiidi kliiniline pilt ja

seljaajuvedeliku leiud võivad olla sarnased herpesentsefaliidi omadega, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund, soovitakse tüüpiliste sümptomite ja viiruslikule meningiidele sobiva liikvorianalüüsi leiuga alustada empiirilist viirusevastast ravi herpesentsefaliidiga seotud haigestumuse ja suremuse vähendamiseks (4). Lisaks atsükloviirile on kasutatud ka valatsikloviiri, famtsikloviiri (1), kuid hiljutine juhulikustatud topeltpeetamisega uuring ei näidanud valatsikloviiri kasutamisel kasu HSV-2 meningiidi kordumise ennetamisel (20). Patsientidel, kellel on anamneesis teada korduvad healoomulise lümfotsütaarse meningiidi episoodid ning kellel esinevad meningeaalärritusnähud ja seljaajuvedeliku analüüs näitab aseptilist meningiiti, võib empiirilise viirusevastase ravi ära jätta ning jätkata ainult konservatiivse ehk sümptomaatilise raviga (4).

KOKKUVÕTE

Mollaret' meningiit või Mollaret' sündroom on aseptilise meningiidi aeg-ajalt esinev alavorm, mida iseloomustavad korduvad meningiidiepisoodid. Klassikaliselt avaldub Mollaret' sündroom alaägedalt või ägedalt palavikuna koos meningeaalärritusnähtudega. Meningiidiepisoodi ajal tehtud liikvorianalüüsis esineb sageli lümfotsüütide ülekaaluga pleotsütoos, liikvori külvid on negatiivsed ning ka polümeraasi ahelreaktsiooni ega seroloogiliste uuringutega ei ole viiruslik tekitaja alati tuvastatav. Meningiidiepisoodide vahel liikvoris esinenud pleotsütoos normaliseerub. Sümptomid taanduvad üldjuhul spontaanselt ilma viirusevastase ravita. Kuigi Mollaret' meningiidi ägenemised võivad olla rasked ja korduvad, peetakse prognoosi heaks ning neuroloogiliselt jääknähte esineb pigem harva.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor kinnitab huvikonflikti puudumist seoses artikliga.

SUMMARY

Case report: Mollaret's syndrome – recurrent aseptic lymphocytic meningitis

Triin Helin Unt¹

Mollaret's meningitis or Mollaret's syndrome is a rare form of aseptic meningitis charac-

terized by recurrent episodes of meningitis. Classically, Mollaret's syndrome presents as subacute or acute fever with meningism, sometimes accompanied by neurological focal findings. It is most commonly caused by Herpes simplex virus type 2 (HSV-2). Cerebrospinal fluid analysis during meningitis episodes often shows pleocytosis with a lymphocytic predominance, cerebrospinal fluid cultures are negative, and viral agents are often not detected with polymerase chain reaction (PCR) or serology. Pleocytosis observed in cerebrospinal fluid during meningitis episode tends to normalize in between the episodes. Symptoms usually resolve spontaneously without the need for antiviral treatment. Though exacerbations of Mollaret's meningitis can be severe and recurrent, the prognosis is generally good, and neurological sequelae are rare.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Shalabi M, Whitley RJ. Recurrent benign lymphocytic meningitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1194–7.
- Min Z, Baddley JW. Mollaret's meningitis. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1022.
- Poulidakos PJ, Sergi EE, Margaritis AS, et al. A case of recurrent benign lymphocytic (Mollaret's) meningitis and review of the literature. *J Infect Public Health* 2010;3:192–5.
- Sehgal A, Pokhrel E, Castro WR, Haas CJ. Mollaret's meningitis: a rare entity. *Cureus* 2021;13:e15264.
- Hermans PE, Goldstein NP, Wellman WE. Mollaret's meningitis and differential diagnosis of recurrent meningitis. Report of case, with review of the literature. *Am J Med* 1972;52:128–40.
- 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.
- Mollaret P. La meningite endothelio-leucocytaire multi-recurrente benigne. Syndrome nouveau ou maladie nouvelle. *Documents clinique. Rev Neurol (Paris)* 1944;76:57–76.
- Bruyn GW, Straathof LJ, Raymakers GM. Mollaret's meningitis. Differential diagnosis and diagnostic pitfalls. *Neurology* 1962;12:745–53.
- Pearce JMS. Mollaret's meningitis. *Eur Neurol* 2008;60:316–7.
- Menon D, Praveen R, Kumar A, Balthazar A, Syamlal S. Mollaret's meningitis: CSF cytology to the rescue. *Neurol India* 2020;68:1229–31.
- Chan TY, Parwani AV, Levi AW, Ali SZ. Mollaret's meningitis: cytopathologic analysis of fourteen cases. *Diagn Cytopathol* 2003;28:227–31.
- Mateen FJ, Miller SA, Aksamit AJ Jr. Herpes simplex virus 2 encephalitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2014;89:274–5.
- Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *Neurol Neurosurg Psych* 2002;73:237–8.
- Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics* 2016;13:493–508.
- Parisi SG, Basso M, Del Vecchio C, et al. Viral infections of the central nervous system in elderly patients: a retrospective study. *Int J Infect Dis* 2016;44:8–10.
- Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, Tyler KL. Herpesvirus infections of the nervous system. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:82–94.
- Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004;11 Suppl 2:57A–64A.
- Davis LE, Guerre J, Gerstein WH. Recurrent herpes simplex virus type 2 meningitis in elderly persons. *Arch Neurol* 2010;67:759–60.
- Mirakhor B, McKenna M. Recurrent herpes simplex type 2 virus (Mollaret) meningitis. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:303–5.
- Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;54:1304–13.

¹ West-Tallinn Central Hospital, Neurology and Psychiatric Clinic

Correspondence to:
Triin Helin Unt
triiinhelin.unt@keskhaigla.ee

Keywords:
neuroinfection, aseptic meningitis, Mollaret's meningitis