

MENINGITIS LINFOCÍTICA RECURRENTE POR VIRUS HERPES SIMPLE TIPO 2

ANDRÉS G. BENCHETRIT¹, JULIÁN L. GARCÍA¹, FRANCO JANOTA², RUBEN M. SOLARI¹¹Sala 21, ²Servicio de Neurología, Hospital Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Resumen La meningitis linfocítica recurrente o meningitis de Mollaret es una entidad asociada a un gran número de etiologías infecciosas, autoinmunes, toxicológicas y neoplásicas. En la actualidad el virus herpes simple tipo 2 (HSV-2) es el agente más frecuentemente aislado. Afecta frecuentemente a mujeres de mediana edad y tiende a autolimitarse sin secuelas dentro de la primera semana de inicio de síntomas. El diagnóstico se basa en la detección de ácidos nucleicos virales en el líquido cefalorraquídeo. Al momento no se ha demostrado beneficio en el uso de tratamiento antiviral en la prevención de recurrencias.

Palabras clave: meningitis, herpes simple, recurrencia, aciclovir

Abstract *Recurrent lymphocytic meningitis by herpes simplex virus type 2.* Recurrent lymphocytic meningitis or Mollaret's meningitis is a rare condition caused by a number of infectious, autoimmune, toxic and neoplastic diseases. Herpes simplex type 2 is the most commonly isolated agent. It usually compromises middle aged women, with a self-limited clinical presentation that resolves within a week leaving no sequelae. Its diagnosis is mainly based on nucleic acid detection on cerebrospinal fluid. Antiviral prophylaxis has not shown conclusive to avoid recurrences.

Key words: meningitis, herpes simplex, recurrence, acyclovir

La meningitis linfocítica recurrente (MLR) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por episodios de meningitis con pleocitosis linfocitaria de corta duración que no suelen dejar secuelas^{1,2}. Conocida también como meningitis aséptica recurrente benigna y MLR benigna, fue descrita por primera vez por Pierre Mollaret en 1944³. En 1982 se aisló por primera vez al virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) del líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con síndrome de Mollaret⁴. Sin embargo, es el virus herpes simple tipo 2 (HSV-2) el agente etiológico más comúnmente asociado a este tipo de meningitis⁵. La meningitis recurrente ha sido asociada a un gran número de etiologías infecciosas, autoinmunes, farmacológicas e incluso tumorales¹.

Presentamos el caso de una mujer con tres episodios de meningitis en el transcurso de 5 años, con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para HSV-2 en LCR. El presente manuscrito cuenta con la aprobación del

Comité de Ética del Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz.

Caso clínico

Una mujer de 46 años fue evaluada en nuestro servicio por presentar fiebre, cefalea holocraneana, fotofobia, astenia e hipoestesia en hemicuerpo derecho de 24 horas de evolución. Al examen físico destacaba rigidez de nuca, paresia crural derecha leve e hipoestesia facioabrahicrural derecha. Había tenido dos internaciones previas por cuadros de características similares un año y cinco años antes. En el primer episodio presentó un rescate de *Streptococcus viridans* en hemocultivo, sin rescate en cultivos de LCR en medios bacteriológicos. Fue tratada con ceftriaxona, ampicilina y dexametasona. En el segundo episodio no presentó rescates microbiológicos, y recibió tratamiento empírico con ceftriaxona, ampicilina y dexametasona.

En esta tercera internación se realizó tomografía axial computarizada de encéfalo sin contraste, sin evidencia de alteraciones. El examen de LCR presentó hiperproteinorraquia de 0.95 mg/dl, glucorraquia de 58 mg/dl y 85 células/dl, con predominio de monomorfonucleares (80%) (Tabla 1). Recibió tratamiento empírico con aciclovir a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas durante 14 días con resolución completa de los síntomas. Presentó examen directo y cultivo bacteriológico negativos para micobacterias. La PCR, que en el segundo episodio había resultado negativa para HSV-2, en este episodio resultó positiva. Se interpretó el cuadro como meningitis recurrente por HSV-2, por lo que se decidió realizar profilaxis con aciclovir 500 mg cada 12 h, y no repitió episodios al momento, luego de 18 meses.

Recibido: 1-VII-2019

Aceptado: 4-IX-2019

Dirección postal: Andrés G. Benchetrit, Sala 21, Hospital Francisco J. Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina
e-mail: benchedoc@gmail.com

TABLA 1.— Características del líquido cefalorraquídeo en cada episodio de meningitis linfocítica recurrente

	Primer episodio Año 2013	Segundo episodio Año 2017	Tercer episodio Año 2018
Tiempo de inicio de síntomas a punción lumbar, horas	24	12	24
Proteinorraquia, g/dl	1.16	1.05	0.95
Glucorraquia, mg/dl	55	59	58
Celularidad, cel/μl	1050	880	85
Monomorfonucleares, %	90	7	80
Examen microscópico directo	Negativo	Negativo	Negativo
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo
PCR enterovirus	NR	NR	Negativa
PCR HSV-1	NR	Negativa	Negativa
PCR HSV-2	NR	Negativa	Positiva
PCR Virus <i>Varicella zoster</i>	NR	Negativa	Negativa

NR: no realizada

Discusión

En 1944, Pierre Mollaret describió tres casos de meningitis recurrente en pacientes adultos asociada a pleocitosis y aumento de las proteínas en LCR, con resolución espontánea³. Esta pleocitosis se caracterizaba por la presencia, durante las primeras 24 horas, de células mononucleares de gran tamaño con núcleos irregulares, denominadas células fantasma o de Mollaret, hoy reconocidas como monocitos⁶. En la actualidad, es el HSV-2 el principal agente etiológico asociado a este tipo de MLR. Si bien algunos autores continúan utilizando el término meningitis de Mollaret para referirse a las MLR de cualquier etiología⁶, otros consideran que este término debería aplicarse exclusivamente a MLR asépticas sin etiología identificada^{1,5}. Vázquez y col. describieron el único caso de MLR documentado en la Argentina, que corresponde a una paciente de 88 años con diagnóstico enfermedad mixta del tejido conectivo con síntomas predominantemente de síndrome de Sjögren⁷.

HSV-2 y HSV-1 son virus neurotrópicos capaces de producir enfermedad por invasión directa y replicación en el sistema nervioso central. Las meningitis por estos agentes representan la segunda causa de meningitis aséptica de etiología viral, después de las debidas a enterovirus⁹. Pueden presentarse tanto en infecciones primarias como en recurrencias, producto de reactivación de infecciones latentes en los ganglios sensoriales^{6,9}. En un estudio realizado en el Hospital Universitario Central de Helsinki entre 1996 y 2006, 37/665 (5.6%) pacientes con meningitis linfocitaria presentaron recurrencias, de los cuales el 84% tenía como agente etiológico el HSV-

2, hallazgo concordante con otras publicaciones. Los autores estimaron una prevalencia de MLR por HSV-2 de 2.2/100 000 habitantes¹.

La meningitis de Mollaret afecta preferentemente a mujeres de mediana edad^{10,11}. Un 19% ocurre en mayores de 50 años y un 5% en mayores de 60 años¹². Si bien se ha asociado al déficit cuantitativo de la subclase 1 de inmunoglobulina G y a otros factores genéticos y hormonales predisponentes, la fisiopatogenia aún no ha sido dilucidada^{4,12}. La presentación clínica está caracterizada por un cuadro agudo de cefalea, fiebre, rigidez de nuca y fotofobia, y, en baja proporción, alucinaciones, parestesias, convulsiones, artralgias y disfunción urinaria^{4,13}. Las neuroimágenes no presentan hallazgos patológicos en la mayoría de los casos¹⁴. El antecedente de compromiso genital por herpes es variable y la aparición de lesiones concomitantes al cuadro neurológico es infrecuente^{4,13}.

En la actualidad, el diagnóstico se basa en la detección de ADN viral del HSV-2 en LCR por PCR (ya sea PCR de tiempo real o *nested* PCR). La PCR en LCR presenta mayor positividad entre los días 2 y 5 (82%) luego del inicio de los síntomas, y las muestras obtenidas fuera de este rango de tiempo raramente son positivas⁴. Esto podría explicar la negatividad en la PCR para HSV-2 en LCR en la muestra del segundo episodio de nuestra paciente, que se tomó a las 12 horas del comienzo del cuadro.

Las recurrencias suelen autolimitarse dentro de los 7 días y la recuperación sin secuelas es la regla^{3,13}. El número de recurrencias es sumamente variable según la literatura^{13,14}. Kalio-Laine y col. describieron entre 2 y 13 recurrencias por paciente y una media de 47 meses entre

el primer y segundo episodio en un grupo de 22 pacientes con un seguimiento medio de 16.2 años⁵.

Si bien la mayoría de los pacientes reciben antivirales y los síntomas suelen resolver rápidamente sin secuelas, no se han publicado estudios que demuestren el beneficio de los mismos, dada la baja incidencia de la entidad y la variabilidad de las recurrencias¹³. No hay evidencia firme de que el tratamiento durante las recurrencias evite las mismas. Por un lado, se han descrito cursos eficaces de tratamiento profiláctico con aciclovir y valaciclovir^{1, 4, 15}. Por otro lado, Aurelius y colaboradores no encontraron beneficios en prevenir recurrencias de meningitis por HSV-2 con el uso de profilaxis con 500 mg de valaciclovir dos veces al día en un estudio multicéntrico prospectivo, aleatorizado y doble ciego¹⁶. En el caso aquí descrito, la paciente se mantiene libre de recurrencias luego de 18 meses de profilaxis con aciclovir.

Más allá del curso benigno de las MLR por HSV-2, su adecuado diagnóstico etiológico debe realizarse a fin de prevenir internaciones prolongadas, estudios innecesarios y tratamientos empíricos inadecuados.

Agradecimientos: Se agradece a la Licenciada Luciana Tadey y al Servicio de Virología del Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñoz por la asistencia técnica brindada.

Conflictos de interés: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Muñoz-Sanz A, Rodríguez-Vidigal FF, Nogales-Muñoz N, Vera-Tomé A. Herpes simplex type-2 recurrent meningitis: Mollaret or not Mollaret? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 271-2.
- Pearce JM. Mollaret's meningitis. *Eur Neurol* 2008; 60: 316-7.
- Mollaret P. La meningite endothelio-leucocytaire multirecurrente benigne. Syndrome nouveau ou maladie nouvelle? *Documents cliniques. Rev Neurol* 1944; 76: 657-8.
- Steel JG, Dix RD, Baringer JR. Isolation of herpes simplex virus type 1 in recurrent (Mollaret) meningitis. *Ann Neurol* 1982; 11: 17-21.
- Kallio-Laine K, Seppänen M, Kautiainen H, et al. Recurrent lymphocytic meningitis positive for herpes simplex virus type 2. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1119-22.
- Farazmand P, Woolley PD, Kinghorn GR. Mollaret's meningitis and herpes simplex virus type 2 infections. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 306-7.
- Vázquez FJ, Beguelin Y, Schutz N, Mayorga LM. Collagen diseases and recurrent meningitis in an 88 year old patient. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 54-6.
- Vidal LRR, Almeida SMD, Messias-Reason IJD, et al. Enterovirus and herpesviridae family as etiologic agents of lymphomonocytary meningitis, Southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 475-81.
- Wright WF, Palisoc K, Baghli S. Mollaret meningitis. *J Neurol Sci* 2019; 396: 148-9.
- 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.
- Tang YW, Cleavinger PJ, Li H, Mitchell PS, Smith TF, Persing DH. Analysis of candidate-host immunogenetic determinants in herpes simplex virus-associated Mollaret's meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 176-8.
- Davis LE, Guerre J, Gerstein WH. Recurrent herpes simplex virus type 2 meningitis in elderly persons. *Arch Neurol* 2010; 67: 759-60.
- Miller S, Mateen FJ, Aksamit AJ Jr. Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *J Neurovirol* 2013; 19: 166-71.
- Wright WF, Palisoc K, Baghli, S. Mollaret meningitis. *J Neurol Sci* 2019; 396: 148-9.
- Mirakhur B, McKenna M. Recurrent herpes simplex type 2 virus (Mollaret) meningitis. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 303-5.
- Aurelius E, Franzen-Röhl E, Glimåker M, et al. Long-term valaciclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1304-13.