

Meningitis de Mollaret en una paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Una complicación infrecuente

Dres Mario Valerga,¹ Elena Maiolo²

¹ Médico infectólogo - Sala XVI - Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz".

² Médica infectóloga - Jefa de la Sala XVI - Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz".
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La meningitis linfocitaria recurrente benigna, también conocida como meningitis de Mollaret, es una entidad clínica caracterizada por episodios de síndrome meníngeo de pocos días de evolución, con fiebre y cefalea, generalmente acompañados de manifestaciones neurológicas, y cuya recuperación no acarrea secuelas. Fue descrita por Pierre Mollaret en 1944, y se caracteriza por la presencia de monocitos activados -denominados células de Mollaret- en el examen del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento se basa en el uso de corticoides, aunque se han propuesto también agentes antiinflamatorios, como la indometacina. Se presenta el caso de una paciente de 28 años con antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en tratamiento antirretroviral de gran actividad y con reconstitución inmunológica, que desarrolló varios episodios de meningitis linfocitaria recurrente benigna. Se realizó una revisión de la literatura sobre el tema.

Palabras claves. Mollaret, meningitis recurrente, meningitis aséptica, VIH.

Mollaret's meningitis in a patient with human immunodeficiency virus infection. A rare complication

Summary

Benign recurrent lymphocytic meningitis also name as Mollaret's meningitis is a clinical entity characterized by episodes of recurrent meningeal syndrome of few days of evolution, fever and headache, generally accompanied by neurological manifestations, with recovery without sequelae. It was described by Pier Mollaret in 1944 and is characterized by the presence of activated monocytes, called Mollaret cells, in the cerebrospinal fluid. Treatment is based on the use of corticosteroids, although anti-inflammatory agents such as indomethacin have been proposed. A 28-year-old female with a history of human immunodeficiency virus infection under highly active antiretroviral therapy with immune reconstitution and recurrent benign episodes of meningitis is described. A review of the literature was performed.

Keywords. Mollaret, recurrent meningitis, aseptic meningitis, HIV.

Introducción

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que se trata de un virus linfotrofo y neurotrofo. Estas incluyen un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde infecciones oportunistas graves y tumores (linfoma primario del sistema nervioso central) hasta el deterioro neurocognitivo asociado al VIH mismo. En la era previa al tratamiento antirretroviral de gran activi-

Correspondencia. Mario Valerga
Correo electrónico: mvalerga59@gmail.com.ar

dad (TARGA), el compromiso neurológico constituía la manifestación inicial de la enfermedad en el 10% de los pacientes, y entre el 30% y el 50% de ellos desarrollaban complicaciones neurológicas durante la evolución.¹ Con la llegada del TARGA, la incidencia global de la enfermedad neurológica asociada con el VIH ha disminuido.² Sin embargo, siguen siendo complicaciones frecuentes en los pacientes que desconocen su condición de infectados por el retrovirus, en aquellos que no reciben TARGA y en quienes no tienen una buena adhesión al tratamiento.

Debe tenerse presente que, en general, el espectro de manifestaciones neurológicas en las personas infectadas por el VIH depende del grado de inmunodepresión reflejado por los niveles de linfocitos T-CD4+ y de la velocidad de progresión de la enfermedad estimada mediante la medición de la carga viral sérica. También debe contemplarse la posibilidad de que los fármacos antirretrovirales producen con cierta frecuencia efectos adversos neurológicos y de que la recuperación de la inmunidad puede asociarse con reacciones inflamatorias en el sistema nervioso central, lo que se conoce como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).³

Se presenta el caso de una paciente VIH positiva, en tratamiento antirretroviral, con buena respuesta clínica, virológica e inmunológica, que desarrolló varios episodios de meningitis linfocitaria benigna recurrente.

Caso clínico

Paciente mujer de 28 años, que ingresa en la División B, VIH/sida del Hospital de Referencia en Enfermedades Infecciosas del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, por presentar cefalea acompañada de fiebre (38° C) y diplopía de 72 horas de evolución. La paciente había tomado ibuprofeno, presentando una mejoría parcial, y no había realizado ninguna consulta profesional hasta el día en que fue admitida en la Sala 16 del Hospital Muñiz. Presentaba como antecedentes una serología reactiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), realizada un año antes del cuadro actual, y recibía TARGA con base en lamivudina, zidovudina y efavirenz, con buena adherencia a la terapéutica. La paciente refería varias internaciones por síndrome meníngeo en los últimos cinco años. En el examen clínico, se encontraba lúcida, en posición de gatillo de fusil, subfebril, adelgazada y orientada. Presentaba rigidez de nuca y se constató la parálisis incompleta del nervio motor ocular común derecho. Se efectuó un examen de fondo de ojo, que fue normal, y una tomografía axial computada de encéfalo que no mostró lesiones ocupantes de espacio. Se realizó una punción lumbar que mostró un LCR incoloro con aumento de la presión de apertura, hiperproteorraquia (2,9 g/L), hipoglucoorraquia (< 10 mg/dL) y pleocitosis a predominio mononuclear (95 células/μL – 95% MN). Las tinciones de Gram, Ziehl-Neelsen y tinta china resultaron

negativas. Se inició tratamiento antituberculoso empírico con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida más corticoides. Los estudios de laboratorio mostraron: hematocrito: 33%, GB: 3400/mm³ (N: 67,7% - L: 15,3% - M: 14,1% - Eo: 2,6% - B: 0,3%), VSG: 11 mm 1ª hora, tiempo de Quick (concentración de protrombina): 100%, KPTT: 26,4", creat: 0,43 mg/dl, glucemia: 78 mg/dl, urea: 15 mg/dl, TGO: 25 U/L, TGP: 14 U/L, FAL: 227 U/L, ionograma normal, VDRL: no reactiva. El recuento de linfocitos T-CD4+ fue de 800 cél./μL (40%) y CD8: 1250 cél./μ (50%) y la carga viral plasmática para VIH-1 fue < a 50 copias/mL (indetectable). La radiografía de tórax no mostró lesiones pleuropulmonares. La paciente evolucionó favorablemente, con una desaparición total de sus síntomas en 48 horas. Los cultivos de LCR para micología, micobacterias y gérmenes comunes resultaron negativos. La paciente fue dada de alta con su seguimiento ambulatorio.

Discusión

La meningitis recurrente o meningitis de Mollaret fue descrita por Pierre Mollaret en 1944. Este neurólogo francés observó en tres de sus pacientes episodios recurrentes de síndrome meníngeo separados por períodos variables de acalmia, con fiebre, manifestaciones neurológicas y resolución espontánea del cuadro en pocos días, sin secuelas.⁴

En 1961, Fredericks y Bruyn⁵ establecieron los criterios para el diagnóstico de esta entidad, que incluían: episodios recurrentes de fiebre asociada a signos y síntomas de inflamación meníngea, de varios días de duración, que pueden estar acompañados de mialgias generalizadas con períodos asintomáticos, pleocitosis en LCR con células endoteliales, leucocitos y linfocitos, con ausencia de aislamiento de un agente etiológico, y resolución completa del cuadro.

Hasta comienzos de la década de 1980, se desconocía la causa por la cual se producían estos episodios pero, en 1981, Steel⁶ aisló por cultivo de LCR el virus herpes simple (VHS) tipo 1 y, en 1991, Yamamoto⁷ confirmó el mismo hallazgo, pero por técnica de PCR en LCR. Desde entonces se han descrito múltiples causas de meningitis recurrente, entre las que figuran agentes infecciosos como los virus herpes simple tipo 1 y 2, el virus zóster varicela y el virus de Epstein Barr,⁸ además de enfermedades no infecciosas entre las que se incluyen la enfermedad de Vogt Koyanagi Harada, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Behcet, la sarcoidosis la enfermedad de Sjögren, el síndrome de Kikuchi Fujimoto, los colesteatomas y algunas neoplasias como los epitelomas ventriculares y el craneofaringioma.⁹ En su forma idiopática, la meningitis de Mollaret es una enfermedad más frecuente en mujeres jóvenes entre la tercera y la cuarta década de la vida.¹⁰ En la actualidad, se detecta el DNA del VHS tipo 2 en más del 85% de los casos.

Clínicamente suele presentarse como un cuadro de meningitis de comienzo brusco que alcanza su

máximo de intensidad en pocas horas. Estos episodios duran entre 4 y 5 días, y luego se autolimitan sin dejar secuelas. El tiempo entre una crisis y otra varía de meses a años.¹¹ La sintomatología de compromiso de las meninges puede acompañarse de manifestaciones neurológicas como alucinaciones, convulsiones, compromiso de pares craneanos, mielitis transversa, alteraciones de los reflejos, radiculopatía lumbo sacra y trastornos del sensorio.¹² Las neuroimágenes no suelen ser útiles y el diagnóstico se establece por la clínica y el estudio del LCR. En este suele observarse un aumento de la presión de apertura, hiperproteinorraquia y la presencia de las denominadas células de Mollaret, que se consideran del linaje mononuclear activadas.¹³

Las células de Mollaret (*fantomes cellulaires*) solo se aprecian durante las primeras 24 horas de la enfermedad y se caracterizan por presentar un núcleo único en forma de frijol con hendiduras nucleares, abundante citoplasma y movimiento por pseudópodos.¹⁴ Gluck¹⁵ afirma que la presencia de células de

Mollaret se asocia con la infección por el VHS tipo 2 en un 90% de los casos. Otros virus que se ha comunicado que se asocian con estas células son los echovirus, virus coxsackie, virus de Epstein Barr y, más recientemente, el herpes virus tipo 6.^{15, 16}

El tratamiento se basa en el uso de corticoides, debido a su efecto antiinflamatorio, y antibióticos, hasta tener los cultivos negativos. En caso de etiología herpética, se ha sugerido el uso de aciclovir o valaciclovir.¹⁷ Masahito¹⁸ propuso en 2018 la terapéutica con indometacina, por su efecto antiinflamatorio y porque al actuar sobre el hipotálamo inhibe la secreción de las prostaglandinas responsables de la sintomatología.

Hay pocos reportes de meningitis de Mollaret en pacientes con infección por VIH, pero todos ellos se han asociado con la infección por VHS tipo 2.¹⁹ En el caso de la paciente que aquí se presenta, había antecedentes de episodios recurrentes de meningitis desde hacía cinco años. En la Tabla 1 pueden observarse los hallazgos en sangre y LCR durante

Tabla 1. Hallazgos en LCR y plasma en el período 2015-2019

Año/LCR	2015	2016	2017	2018	2019 (UTI)	2019
Presión de apertura	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Aspecto	Hemático	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Proteínas g/L	1,68	2,17	2	1,84	4,25	2,9
Glucosa mg/dL	36	6	40	9	No dosable	< 10
Células/mm ³	4	90	50	120	140	95
Predominio	(100 % MN)	(90% MN)	(100% MN)	(60% MN)	(75% MN)	(90% MN)
Tinta china	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
Cultivos	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos
Neurovirus en LCR	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos	VEB + 639 copias/ml Log 2,81
VDRL-LCR	No reactiva	No reactiva	No reactiva	No reactiva	No reactiva	No reactiva
CD4 sérico Cel/ μ L	405 (22%)	500 (20%)	600 (30%)	748 (38%)	ND	800 (40%)
CD8 sérico Cel/ μ L	905 (54%)	1000 (50%)	1100 (51%)	1200 (52%)	ND	1250 (50%)
VSG mm 1 ^a hora	34	ND	20	ND	30	11
Tratamiento	Ceftriaxona HERZ corticoides	HERZ corticoides	HERZ corticoides	HERZ corticoides	HERZ corticoides	HERZ corticoides

CIE: colestasis intrahepática del embarazo; FPE: foliculitis pruriginosa del embarazo.

esos episodios. Allí se aprecia el aumento descrito de la presión de apertura y la hiperproteorraquia con hipoglucorraquia. En todos los casos se registró pleocitosis variable a predominio mononuclear, sin haberse descrito células de Mollaret. Por las características citológicas y físico-químicas del LCR, siempre se indicaron tuberculostáticos en forma empírica. En esta paciente también resulta de interés la detección de carga viral para el virus de Epstein Barr en LCR durante la última internación. La carga viral positiva en LCR para el virus de Epstein Barr se ha asociado al linfoma primario del sistema nervioso central y a la linfomatosis meníngea.^{20, 21} El hallazgo aislado del virus de Epstein Barr en LCR sin lesiones ocupantes de espacio cerebral en pacientes asintomáticos sigue siendo controversial.

Por otro lado, si bien no se dispone de la cifra inicial de linfocitos T-CD4+ previa al comienzo de la terapia antirretroviral, en la Tabla 1 puede observarse que, conforme aumenta el recuento de este tipo de linfocitos, se suceden los cuadros de meningitis recurrente, por lo que podría plantearse el diagnóstico de SIRI. El SIRI es una entidad clínica producida por una rápida recuperación del sistema inmunológico, pocas semanas después de haber iniciado el TAR-GA. Estos pacientes presentan un deterioro clínico paradójico que se explica por el aumento marcado de linfocitos T-CD4+ y una caída de la carga viral para VIH en suero. Si bien las manifestaciones clínicas pueden afectar a cualquier órgano, es poco frecuente el compromiso meníngeo.²²

En el SIRI, a medida que aumentan los linfocitos T-CD4+, el paciente recupera su capacidad de respuesta inflamatoria, por lo cual puede reaccionar frente a determinados antígenos ya presentes. En el caso que se describe, los episodios de meningitis recurrente comienzan con la mejoría inmunológica, por lo que podríamos plantear que el SIRI debería considerarse en el diagnóstico diferencial de las causas de meningitis de Mollaret en pacientes con infección por VIH.

Bibliografía

- Snider W, Simpson D, Nielsen S. Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol*. 1983;14:407-18.
- d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A. Changing incidence of central nervous system disease in the EuroSIDA Cohort. *Ann Neurol*. 2004;55:320-8.
- d'Arminio Monforte A, Duka P, Vago I. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology*. 2000;54:1856-9.
- Mollaret P. La méningite endothélio-bénigne. Syndrome nouveau ou maladie nouvelle? *Rev Neurol*. 1944;76:57-67.
- Bruyn G, Straathof L, Raymakers G. Mollaret meningitis. Differential diagnosis and diagnostic pitfalls. *Neurology*. 1962;12:745-53.
- Steel JG, Dix RD, Baringer JR. Isolation of herpes simplex type 1 in recurrent (Mollaret) meningitis. *Trans Am Neurol Assoc*. 1981;106:33-42.
- Yamamoto IJ, 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;325:1082-5.
- Grinseberg L, Kidd D. Chronic and recurrent meningitis. *Pract Neurol*. 2008;8:348-61.
- Rosenberg J, Galen B. Recurrent meningitis. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:33.
- Poulikakos P, Sergi E, Margaritis A, Kioumourtzis A, Kanellopoulos G, Dimitrakis D, et al. A case of recurrent benign lymphocytic (Mollaret's) meningitis and review of the literature. *J Infect Public Health*. 2010;3:192-5.
- Abi Fadel F, Harasiuk K, Ng M. Mollaret's meningitis: A 65 years of history. *Intern Emerg J Med*. 2012;7:15-6.
- Zárate L, Vélez J. Meningitis de Mollaret: reporte de un caso. *Infectio*. 2013;17:103-5.
- Pearce JM. Mollaret's meningitis. *Eur Neurol*. 2008;60:316-7.
- Castilla Martínez A, Ariza Hernández A, Pacheco Hernández A, Ramos Vallejos Y, Quintana Pájaro L, Mascote Salazar L. Meningitis aséptica de Mollaret; caso ilustrativo. *Rev Hisp Cienc Salud*. 2018;4:42-5.
- Gluck L, Robbins M, Galen B. Mollaret cells in recurrent benign lymphocytic meningitis. *The Neuro Hospitalist*. 2018;20:1-2.
- Graham P. Mollaret's meningitis associated with acute Epstein Barr virus mononucleosis. *Arch Neurol*. 1987;149:1204-5.
- Farazmand P, Wolley P, Kinghorn G. Mollaret's meningitis and herpes simplex virus type 2 infections. *Int J STD & AIDS*. 2014;22:306-37.
- Masahito K, Kurisu K, Niiya Y, Ohta Y, Mabichi S, Kiyohito H. Mollaret's meningitis with high level of cytokines in the cerebrospinal fluid successfully treated by indomethacin. *Intern Med*. 2019;58:1163-6.
- Yoganathan KT, Cherif S, Rashid M, Yoganathan K. Acute recurrent lymphocytic meningitis in an immunocompetent HIV-positive african woman: It's a Mollaret's meningitis or not? *SAGE Opel Medical*. 2017;5:1-3.
- Corti M, Villafañe M, Franze O, Campitelli A, Narbaitz M. Linfoma primario del sistema nervioso central como primera manifestación de sida. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Patol Trop*. 2015;44:489-95.
- Salamano R, Lewin S. Las encefalitis herpéticas. Encefalitis producidas por virus de la familia herpes. *Arch Med Int*. 2011;33:49-58.
- Bernal-Cano F. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el sistema nervioso. Principios generales. *Acta Neurol Colomb*. 2008;24:124-41.