

Benign Rekürrent Aseptik Meningit (Mollaret Meningiti): Olgu Sunumu*

Yard. Doç. Dr. Vesile Öztürk
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Berril Dönmez
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kürşad Kutluk
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Görsev Gülmen Yener
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:
Vesile Öztürk,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
35340 İnciraltı, İZMİR

Tel. No: 0232 2595959 /4059

Benign Rekürrent Aseptik Menenjit (Mollaret Menenjiti): Olgu Sunumu

ÖZET Mollaret menenjiti, tekrarlayan ateş ve meninks irritasyon bulguları ile karakterize nadir görülen bir benign rekürrent aseptik menenjit sendromudur. Bu bildiride Mollaret menenjiti tanısı alan 40 yaşında bir bayan hasta sunulmuştur. Bir gündür devam eden ateş yüksekliği, anlamsız konuşma ve davranışlar, uyku hali nedeniyle acil servise getirilen hastanın aksiller ateşi 38.8°C ölçüldü. Hastanın nörolojik muayenesinde bilincin uykuya meyilli olduğu ve meninks irritasyon bulgularının pozitif olduğu saptandı. Öyküde son

altı yıl içinde benzer tablonun beş kez tekrarladığı ve dört-beş gün içerisinde tedavisisiz düzeldiği öğrenildi. Rutin biyokimya, hemogram tetkiki ve bilgisayarlı beyin tomografisi normal olan hastanın elektroensefalografisinde irritatif zemin ritmi üzerinde bitemporal derin foküs saptandı. Yapılan lomber ponsiyonda basınçta hafif yükseklik, protein artışı ve lenfositoz izlendi. Beş gün sonra nörolojik bulguları düzelmeye başlayan hastanın, on gün içerisinde nörolojik tablosu tamamen normale döndü. Rekürrent aseptik meningoensefalit nedenleri araştırılan hastada etiyolojik bir neden saptanamadı. Nadir görülen bir sendrom olan Mollaret menenjiti tipik öykü ve klinik bulgularını taşıyan hasta literatür bilgileri eşliğinde tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Menenjit, Mollaret, rekürrent.

Benign Recurrent Aseptic Meningitis (Mollaret's Meningitis): Case Report

SUMMARY Mollaret's meningitis is a benign recurrent aseptic meningitis syndrome which is characterized by recurrent fever and meningeal irritation. In this paper, we represented a 40 years old female patient who is diagnosed as Mollaret's meningitis. The patient who was brought to emergency department high fever that was lasting for one-day nonsense speaking and behavior, lethargy. Her body temperature was 38.8°C. On her neurological examination, it was noted that she was lethargic and had meningeal irritation findings. From the history it was learned that the similar findings had repeated 5 times in the last 6 years

and had recovered without therapy for 4-5 days. The patient's routine blood examination and computed brain tomography were normal. On the electroencephalography there were deep bitemporal focus on the irritative background activity. On the lumbar puncture, pressure was slightly elevated. Protein elevation and lymphocytosis were seen. Five days later her neurological findings began to improve and 10 days later her neurological findings turned to normal. In the patient who was investigated for the causes of recurrent aseptic meningoencephalitis no etiological factors were found. The patient who has the typical history and clinical findings of Mollaret's meningitis, which is a rare syndrome, was discussed with the help of the literature.

Key words: Meningitis, Mollaret, recurrent

GİRİŞ

Mollaret menenjiti, tekrarlayan ateş ve meninks irritasyon bulguları ile karakterize nadir görülen bir benign rekürrent aseptik menenjit sendromudur (12). Bu sendrom ilk kez 1944 yılında Mollaret tarafından tanımlanmıştır (5,11). Hastalık baş ağrısı,

bulantı, kusma, ense sertliği, bazen jeneralize miyalji ve 40°C'yi aşmayan orta derecede yükselen ateş ile karakterizedir. Menenjit tablosu genellikle birkaç günde, epizotlar ise 3-5 yılda sonlanır. Atak sırasında beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfositik pleositoz ve protein artışı saptanır (5,11). Hastalığın

erken fazında BOS'ta Mollaret hücresi denilen geniş frajil endotelial hücreler saptanabilir (5,11,12). Menenjit epizodu esnasında nadiren de olsa koma, nöbet, senkop, diplopi, dizatri, fasiyal parezi, anizokori, ekstensör plantar cevap gibi fokal nörolojik belirtiler görülebilmemesine rağmen, rezidüel nörolojik defisit kalmaz ve epizotlar arasında hastanın sağlığı iyidir (5,11,12).

Bu bildiri de nadir görülen bir sendrom olan Mollaret menenjitinin tipik öykü ve klinik bulgularını taşıyan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Kırk yaşında bayan hasta acil servise bir gündür devam eden ateş yüksekliği, anlamsız konuşma ve davranışlar, uyku hali nedeniyle getirildi. Öyküde son 6 yıl içerisinde benzer tablonun 5 kez tekrarladığı ve 4-5 gün içerisinde tedavisiz düzeldiği öğrenildi. Yakınları, 2-3 gün süren ateş yüksekliği ve konfüzyon döneminin ardından 1-2 gün süren halsizlik dönemleri tanımlıyordu. İkinci atağında ateşin daha yüksek ve uyku halinin daha belirgin olması nedeniyle, acil servisimize başvurusunda yapılan lomber ponksiyonda, BOS'ta protein artışı saptanmıştı. Yakınmaları psikososyal bir stresörden sonra başlıyor ve evde kendiliğinden tedavisiz düzeliyordu.

Hastanın yapılan fizik bakışında aksiller ateşin 38.8°C olması dışında patolojik bulgu saptanmadı. Nörolojik bakıda bilincin uykuya meyilli olduğu ve meninks irritasyon bulgularının (ense sertliği, Kernig, Brudzinski ense ve kontrlateral bulguları) olduğu görüldü. Motor defisit ve patolojik refleks yoktu, derin tendon refleksleri normoaktifti. Laboratuvar incelemesinde rutin idrar, biyokimya, hemogram tetkiki ve sedimentasyon hızı normal olarak bulundu. Romatizmal, kollajen doku ve vaskülitik süreçlere ilişkin testlerin tümü olumsuzdu. Kan immünglobulin düzeyleri normaldi. İlk gün çekilen Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ve izlemde çekilen Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) normal olarak değerlendirildi. Elektroensefalografide

(EEG)'de irritatif zemin ritmi üzerinde bitemporal derin fokus saptandı. Lomber ponksiyonda basınçta hafif yükseklik, protein artışı ve lenfositoz izlendi (Basınç: 220 mmH₂O, protein: 330 mg/dl, glikoz: 65 mg/dl, mikroskopik bakı: 36 lenfosit/mm³). BOS direkt bakışında bakteri ve mantar hücresi görülmedi. BOS kültüründe 24 ve 48 saatte üreme saptanmadı. Tüberküloz yönünden yapılan incelemelerde, direkt bakıda basil görülmedi, kültürde üreme olmadı. BOS'ta human immunodeficiency virus (HIV) ve Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) incelemeleri negatif saptandı.

Daha önceki ataklarına göre son klinik tablonun daha ağır seyretmesi, belirgin bilinç bozukluğunun olması, EEG'de bitemporal fokus saptanması nedeniyle antiviral tedavi (intravenöz asiklovir 30 mg/kg/gün) ve bakteriyel kültür sonuçları elde edilene değin antibakteriyel tedavi (seftriakson 2 gr/gün) uygulandı. Aynı zamanda antiödem tedavi de alan hastanın ateş yüksekliği ve bilinçteki uykuya meyil durumu 5 gün boyunca devam etti. Beş gün sonra nörolojik bulguları düzelmeye başlayan hastanın, nörolojik tablosu 10 gün içerisinde tamamen normale döndü, lateralize nörolojik defisiti yoktu. Yinelenen BOS bakışında protein düzeyinin normale döndüğü ancak hücre reaksiyonunun sürdüğü görüldü. Tekrarlanan EEG'de bitemporal irregüler yavaş dalga aktivitesi saptandı, zemin ritmi normaldi. Hastanın 3 ay sonraki kontrolünde nöropatolojik bulgusu yoktu. Yeniden çekilen EEG'de fokal yavaşlaması sürüyordu.

TARTIŞMA

İlk kez 1944 yılında Mollaret birkaç günde kendiliğinden sonlanan, rezidüel nörolojik defisit kalmadığı, aseptik menenjit sendromunu tanımlamıştır. Daha sonra tanı kriterleri, rekürrenslerin süresi ve atakların sayısındaki değişkenliği belirten Bruyn ve Frederiks tarafından yeniden düzenlenmiştir (5). Menenjit tablosu genellikle 3-5 günde ve epizodlar 3-5 yılda sonlanmasına rağmen, hastalık süresinin 28 yıla kadar uzayabileceği

de bildirilmiştir (5,11). Tedder DG ve ark. inceledikleri 13 benign rekürrent lenfositik menenjitli hastada atak süresinin 3-14 gün, hastalığın 2-21 yıl sürdüğünü ve 3-9 atak gözlemediklerini belirtmişlerdir (15).

Menenjit atağı sırasında BOS'ta 200 ile birkaç bin arasında değişen lenfositik pleositoz saptanır, BOS proteini hafif-orta düzeyde yükselir ve immünglobulin G artar (5,11). Glukoz düzeyi sıklıkla normal olmasına rağmen (11) düşük olabileceği de bildirilmiştir (5). BOS pleositozu genellikle düzelir, ancak ataklar arasında ılımlı hücre yanıtı sürebilir (5). Hastalığın erken fazında BOS'ta Mollaret hücresi adı verilen ve varlığı tanı için mutlaka gerekli olmayan geniş, frajil endoteliyal hücreler saptanabilir (5,11,12). Tedder DG ve ark. Mollaret menenjit tanı kriterlerini karşılayan ve BOS'ta herpes simplex virus (HSV) tip 1 ya da HSV tip 2 saptadıkları, ancak Mollaret hücresi gösteremedikleri 13 hasta tanımlamışlar ve hastalığa Mollaret menenjit yerine benign rekürrent lenfositik menenjit adını vermişlerdir (15).

Hastamızın öyküsünde söz edilen ataklar meningoansefalit tablosuyla uyumluydu. Kliniğimize başvurduğunda yapılan nörolojik muayenesi ve BOS bulguları aseptik meningoansefalit tablosunu destekliyordu. Tekrarlayan meningoansefalit nedenleri araştırılan hastada nöroradyolojik görüntüleme yapısal lezyon saptanmadı. Kan immünglobulin düzeylerinin normal olmasıyla immün yetmezlikler dışlandı. Kollajen doku hastalıklarına ilişkin testlerin olumsuz olduğu gözlemlendi. Deri ve göz bulgularının olmaması nedeniyle Vogt-Koyanagi Harada Sendromu dışlandı. Aseptik meningoansefalite yol açabileceği bildirilen ilaç (nonsteroid antienflamatuvar, sulfanomid, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoksazol, penisilin, siprofloksazin) kullanımı öyküsü yoktu (6). Son atak dışında diğer klinik tabloların çok ağır olmaması, evde kendiliğinden düzelmesi, tedavi gerektirmemesi ve sekel kalmaması Mollaret menenjit tanısını akla getiriyordu. BOS'ta lenfositik hücre reaksiyonu, protein artışı,

basınçta hafif yükseklik olması ve BOS kültüründe üreme olmaması, aseptik menenjit BOS bulgularıyla uyumluydu. Bazı hastalarda gösterilmiş olmasına rağmen, hastamızda Mollaret hücresini gösterememiz tanıyı dışlamaya engel değildi. Klinik bulguların - diğer ataklara göre daha geç olsa da- tamamen normale dönmesi, komplikasyon gelişmemesi tanımızı daha da kuvvetlendirmiştir.

Tekrarlayan meningoansefalitli hastalara ilişkin etiyolojik araştırmalarda allerji, dermoid kistlerin neden olduğu kimyasal menenjitler, izole immünglobulin G3 eksikliği, ilaçlara bağlı aseptik menenjitlerle birliktelik saptanmıştır (1,6,9,13). Etiyolojik bir nedenin bulunamadığı benign aseptik meningoansefalit olguları Mollaret menenjit ya da benign rekürrent aseptik menenjit adı altında toplanmıştır.

Son yıllarda sendromun HSV, özellikle HSV tip 2 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Berkström T ve ark. ilk kez HSV 2 menenjit saptanan 27 hastanın 5'inin izleminde rekürrent menenjit gözlemediklerini bildirmişlerdir (4). Picard FJ ve ark. Mollaret menenjit tanısı alan 3 hastada BOS'da HSV tip 2 DNA'sı saptamışlar ve bu virüsün hastalığın önemli bir nedeni olduğunu belirtmişlerdir (12). Tedder DG ve ark. benign rekürrent lenfositik menenjitli 13 hastanın 12'sinde HSV tip 2, 1'inde HSV tip 1 DNA veya antikoru saptamışlar ve HSV tip 2'nin benign rekürrent lenfositik menenjit için major etken olduğunu belirtmişlerdir (15). Son yıllarda Mollaret menenjitli olgularda HSV tip 2 serolojisini pozitif bulan ve genital herpes tedavisinin önemine dikkat çeken çalışmalar yayınlanmaya devam etmektedir (2,7,8,14). Herpes virüsler, yaygın olmaları, santral sinir sistemini enfekte edebilmeleri, latent enfeksiyonlarının olması ve sporadik rekürrenslerinin olabilmesi nedeniyle Mollaret menenjit için uygun ajanlar olarak düşünülmüştür (12). Hastamızda HSV için viral, serolojik incelemeler yapmamız teknik nedenlerle mümkün olmamış, ancak ayrıntılı jinekolojik değerlendirme ile en azından genital herpes enfeksiyonu olmadığı gösterilmiştir.

Mollaret menenjitinde atak süresini kısaltmada ve yeni atakları önlemede bugüne değin etkin bir tedavi bildirilmemiştir. Kolşisin ve aspirinin akut dönem tedavinin yararlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (10). Ayrıca sistemik lupus eritematozusu olan ve antifosfolipid antikoları pozitif saptanan, serebral enfarkt ve rekürrent aseptik menenjitli bir olguda steroid ve aspirin kombine tedavisi ile düzelme sağlandığı ve relapsların önlendiği bildirilmiştir (16). Mollaret menenjitinde en çok tartışılan tedavi ise intravenöz asiklovir kullanımıdır. Cohen BA ve ark. Mollaret menenjitli bir olguda intravenöz asiklovir kullanımı ile son atağın öncekilere göre daha kısa sürdüğünü gözlemlemişler, ancak klinik tablonun her atakta farklı olabildiği bilindiğinden intravenöz asiklovir tedavisinin semptomların süresini kısaltmadaki etkisinin yalnızca spekülatif olduğunu belirtmişlerdir (5). Ayrıca genital herpes enfeksiyonlarında nörolojik sekelleri önlemede asiklovirin etkili bir proflaktik ilaç olduğu belirtilmiştir (3). Picard FJ ve ark. asiklovir tedavisinin genital herpes enfeksiyonlarını önlemedeki etkisini göz önüne alarak, Mollaret menenjitli hastaların da proflaktik asiklovir tedavisinden yararlanabileceğini bildirmişlerdir (12). Ancak tüm bu çalışmalara rağmen asiklovir tedavisinin hastalığın doğal gidişini değiştirip değiştirmediği henüz bilinmemektedir. Bizim hastamızda da asiklovir tedavisine rağmen, atağın süresi önceki epizodlara göre daha uzun sürmüştür. Etkinliği kesin olarak ispatlanamadığından ve genital herpes enfeksiyonu saptanmadığından, olgumuzda proflaktik asiklovir tedavisi uygulanması düşünülmemiştir.

Mollaret menenjitini tanımasının, tekrarlayan benign aseptik menenjit tablosuyla başvuran olgularda ayırıcı tanı için yukarıda sözü edilen tüm incelemeler yapıldıktan sonra konulması gereken bir tanı olarak akılda tutulması gereklidir. Benzer olguların ayrıntılı incelemelerinin yapılması ile hasta ve yakınları için oldukça zor bir klinik tablo olan bu hastalıkta, sonraki atakları kısaltıcı daha da

önemlisi atakları önleyici tedavi yaklaşımlarının gündeme geleceği muhakkaktır.

KAYNAKLAR

1. Aristegui FJ, Delgado RA, Oleaga ZL, et al. Mollaret's recurrent aseptic meningitis and cerebral epidermoid cyst. *Pediatr Neurol*. 1998; 18(2): 156-9.
2. Bachmeyer C, de la Blanchardiere A, Lepercq J, et al. Recurring episodes of meningitis (Mollaret's meningitis) with one showing an associated with herpes simplex virus type 2. *J Infect*. 1996; 32(3): 247-8.
3. Berger JR: Benign aseptic (Mollaret's) meningitis after genital Herpes. *The Lancet*-1991; 337: 1360-1361.
4. Bergström T, Vahne A, Alestig K et al. Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis. *The Journal of Infectious Diseases*-1990; 162: 322-330.
5. Cohen BA, Rowley AH, Long CM. Herpes simplex type 2 in a patient with Mollaret's meningitis: Demonstration by polymerase chain reaction. *Ann Neurol*-1994; 35: 112-116
6. Harrison MS, Simonte SJ, Kauffman CA. Trimethoprim-induced aseptic meningitis in a patient with AIDS: Case report and review. *Clinical Infection Diseases*-1994; 19: 431-4.
7. Jackson AC. Acute viral infections. *Curr Opin Neurol*. 1995; 8(3): 170-4.
8. Jensenius M, Myrvang B, Storvold G, et al. Herpes simplex virus type 2 DNA detected in cerebrospinal fluid of 9 patients with Mollaret's meningitis. *Acta Neurol Scand*. 1998; 98(3): 209-12.
9. Kuroda Y, Abe M, Nagumo F et al. Neuroepithelial cyst presenting as recurrent aseptic meningitis. *Neurology*-1991; 41: 1834-1835.
10. Lee CT, Chao CH, Yu KW et al. Mollaret's meningitis: a case report and literature review. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*-1992; 49: 289-293.
11. Miller JR, Jubelt B. Infections Of The Nervous System. In: Rowland LP ed. *Merritts Textbook Of Neurology*. Ninth edition. Williams and Wilkins, New York, 1995, s 107-226.
12. Picard FJ, Dekaban GA, Silva J et al. Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. *Neurology*-1993; 43: 1722-1727.
13. Snowden JA, Milford-Ward A, Cookson LJ et al. Recurrent lymphocytic meningitis associated with hereditary isolated IgG subclass 3 deficiency. *J Infect*-1993; 27: 285-289.
14. Tang YW, Cleavinger PJ, Li H, et al. Analysis of candidate-host immunogenetic determinants in herpes simplex virus-associated Mollaret's meningitis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(1): 176-8.
15. Tedder DG, Ashley R, Tyler KL et al. Herpes simplex

virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. Ann Intern Med-1994; 121: 334-338.

16. Watahabe T, Saton M, Abe I. Stroke and meningitis in a case of SLE with anti-phospholipid antibodies. Acta Paediatr Jpn-1993; 35:5 423-425.

