

Mollaret-Meningitis und Herpes-simplex-Virus Typ 2

N. Wiegand^a, C. Hess^a, C. W. Hess^b

Fallschilderung

Eine 1946 geborene Patientin wurde vier Mal wegen eines Status febrilis mit Meningismus ins Bezirksspital eingewiesen. Das erste Mal 1982 berichtete sie über folgende Symptome: zunehmende Kopfschmerzen seit fünf Tagen; Fieber bis 39 °C seit drei Tagen; Lichtscheu, Nackenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen seit einem Tag. In der klinischen Untersuchung war ein deutlicher Meningismus nachweisbar. Der übrige internistische und neurologische Status war normal. Die hämatologischen und biochemischen Routineuntersuchungen zeigten lediglich leichte Entzündungszeichen. Die Liquoranalyse ergab eine Pleozytose mit 476/µl mono- und 15/µl polynukleären Zellen. Das Eiweiss war leicht erhöht und die Glukose im Normbereich. Unter symptomatischer Therapie konnte die Patientin nach fünf Tagen beschwerdefrei entlassen werden. Bei den drei folgenden Hospitalisationen waren die Angaben der Patientin und die Befunde (Tab. 1) nahezu identisch. Nach jeweils 5–7 Tagen erholte sich die Patientin. Neben einer symptomatischen Therapie wurde einmal eine vor Eintritt begonnene Antibiotika-Therapie für vier Tage weitergeführt und ein andermal eine solche nach der Lumbalpunktion gestoppt.

Vor 1982 war die Patientin bereits zweimal wegen der gleichen Symptomatik in anderen Spitälern behandelt worden. Von der ersten Hospitalisation 1964 lagen keine Unterlagen vor. Aufgrund der Angabe, dass sie wegen einer gleichzeitigen offenen Lungentuberkulose des Bruders tuberkulostatisch behandelt worden war, vermuteten wir, dass es sich auch dabei um eine lymphozytäre Meningitis gehandelt hatte. Sie litt damals ein paar Tage vor und während der Episode unter einem wahrscheinlichen vaginalen Herpes, der bis heute nie mehr auftrat. Entsprechend den Berichten der zweiten Hospitalisation 1970 erlitt sie auch damals eine akute selbstlimitierende lymphozytäre Meningitis mit fast identischer Anamnese und klinischer Präsentation wie bei den späteren Episoden.

Im Laufe der verschiedenen Hospitalisationen wurden folgende Zusatzuntersuchungen zum Teil wiederholt durchgeführt. Röntgenbilder der Lunge und der Nasennebenhöhlen waren normal. Ein Tuberkulin-Hauttest war negativ. Gram- und Ziehl-Neelsen-Färbungen im Liquor fielen negativ aus. Kulturen auf Bakterien und *Mycobacterium tuberculosis* zeigten kein Wachstum. Serologische Untersuchungen auf Brucellen, Toxoplasmen und Leptospiren waren negativ. Ebenso diejenigen im Serum und Liquor auf Adeno-, Echo-, Coxsackie-, Polio-, LCM- und FSME-Virus, EBV, VZV (IgM), CMV und *Treponema pallidum*. Kryptokokken-Antigen im Liquor war nicht nachweisbar. Untersuchungen auf Borrelien zeigten folgende Befunde: IgG im Serum positiv, IgG im Liquor negativ, KBR im Serum und Liquor negativ. Untersuchungen auf HSV 1 ergaben: IgM im Serum und Liquor negativ, IgG im Serum deutlich und im Liquor fraglich positiv, KBR im Serum positiv und im Liquor negativ.

Während der Beobachtungszeit litt die Patientin an keinen anderen chronischen medizinischen Krankheiten. Es gab auch keine Hinweise auf eine Kollagenose, Vaskulitis oder Sarkoidose. Eine regelmässige Medikamenteneinnahme verneinte die Patientin.

Ohne die erste Episode 1964 erlitt die Patientin seit 1970 insgesamt fünf dokumentierte Episoden einer akut aufgetretenen selbstlimitierenden lymphozytären Meningitis (Tab. 1). Wir stellten die Diagnose einer Mollaret-Meningitis und liessen bei der letzten Meningitisepisode 1998 die PCR-Untersuchung auf HSV durchführen. Dabei liess sich DNA von HSV 2 nachweisen, nicht jedoch von HSV 1. In einer Lumbalpunktion im symptomfreien Intervall ein Jahr nach der letzten Episode war mittels PCR keine DNA von HSV mehr nachweisbar.

^a Bezirksspital Affoltern a. Albis

^b Neurologische Klinik, Universitätsspital Bern

Korrespondenz:
Dr. med. Nico Wiegand
Neurologische Klinik
und Poliklinik
Universitätsspital
CH-3010 Bern

nico.wiegand@swissonline.ch

Dr. med. Christian Hess
Bezirksspital
CH-8910 Affoltern a. Albis

christian.hess@bezirksspital-affoltern.ch

Tabelle 1. Resultate der Lumbalpunktionen.

| Jahr | Zellzahl/µl (mononukleär) | Zellzahl/µl (polynukleär) | Protein (g/l) | Glukose (mmol/l) |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|---------------|---------------------|
| 1964 | ?* | ? | ? | ? |
| 11/1970 | 633 | 7 | 1,0 | 3,2 |
| 04/1982 | 476 | 15 | 0,9 | 2,9 |
| 08/1993 | 396 | 7 | 0,9 | 3,2 |
| 08/1994 | 216 | 3 | 0,9 | 3,0 |
| 12/1998 | 168 | 3 | 1,7 | 2,9 |
| 01/2000 (Intervall) | 2 | 1 | 0,43 | 3,3 |

* Liquorbefund nicht mehr verfügbar, wahrscheinlich damals bereits mononukleäre Pleozytose.

Kommentar

1944 hat Mollaret das Syndrom einer gutartigen rezidivierenden aseptischen Meningitis, das seinen Namen trägt, beschrieben [1]. Nach einer kritischen Analyse der Literatur ist von Bruyn et al. 1962 [2] das Krankheitsbild folgendermassen charakterisiert worden:

1. Rezidivierende selbstlimitierende Attacken von Fieber, Kopfwahl, Nausea, Erbrechen und Meningismus, manchmal begleitet von generalisierten Myalgien.
2. Die Attacken, zwischen denen symptomfreie Intervalle von Wochen bis Jahre liegen können, treten akut auf und dauern 2–5 Tage. Die Erholung erfolgt spontan und vollständig, ohne residuelle neurologische Defizite. Während der Attacke können solche allerdings auftreten.
3. Im Liquor ist eine deutliche Pleozytose von 200 bis mehreren 1000 Leukozyten/ μ l nachweisbar, die von mononukleären Zellen beherrscht wird und nur wenige polynukleäre Zellen aufweist. Das Protein im Liquor ist erhöht und die Glukose normal bis niedrig. Grosse endotheliale Zellen, die Mollaret-Zellen genannt werden, aktivierten Monozyten entsprechen und in grosser Anzahl als pathognomonisch gelten, können in der frühen Phase nachweisbar sein.
4. Die Zahl der Attacken kann zwischen 5 bis 15 variieren, bis die Erkrankung so plötzlich verschwindet, wie sie aufgetreten ist.
5. Ein infektiöses Agens als Ursache kann nicht nachgewiesen werden.

Bei der Diagnosestellung einer Mollaret-Meningitis müssen die in der Tabelle 2 erwähnten Krankheitsbilder bedacht werden. Diese können mit einer rezidivierenden Meningitis assoziiert sein, sich als fluktuierende chronische Meningitis präsentieren oder eine rezidivierende Meningitis imitieren.

Die Mollaret-Meningitis wurde lange als Krankheit unklarer Ätiologie beschrieben. Erst in den 80er Jahren wurde aus klinischen und serologischen Befunden die Verbindung zu den Herpesviren hergestellt, wie z.B. EBV, HSV 1 und 2, wobei nur in einem Fall eine Virusisolation (HSV 1) aus dem Liquor gelang. Die Einführung der PCR in den frühen 90er Jahren hat den entscheidenden Durchbruch gebracht, und es wird immer deutlicher, dass die meisten Fälle von Mollaret-Meningitis durch eine Infektion mit HSV verursacht werden. Seit 1991 sind von mehreren Forschergruppen bisher 50 Fälle von Mollaret-Meningitis mit positiver HSV-2-PCR und zwei Fälle von Mollaret-Meningitis mit positiver HSV-1-PCR im Liquor beschrieben worden. Im Gegensatz zur HSV-Enzephalitis, die in über 90% durch HSV 1 und nur sehr selten, vor allem bei Neugeborenen und Immunkompromitierten durch HSV 2 verursacht wird, scheint es zunehmend gewisser, dass die meisten Fälle von Mollaret-Meningitis durch HSV 2 und nur sehr selten durch HSV 1 bedingt sind [3]. Eine mögliche Erklärung liegt darin, dass bei der mukokutanen Erkrankung im symptomfreien Intervall (Latenz) HSV 1 hauptsächlich in den sensiblen Neuronen der Ganglien des N. trigeminus und diejenigen vom Typ 2 vor allem in den sensiblen Neuronen der sakralen Ganglien nachweisbar sind. Daraus hat sich die Hypothese entwickelt, dass bei einer Reaktivierung HSV 1 aus den trigeminalen Ganglien auch ins Hirnparenchym streuen und eine Enzephalitis verursachen können, während HSV 2 aus den sakralen Ganglien auch zu den Meningen wandern können und so eine Meningitis auslösen.

Der negative Nachweis von HSV 2 mittels PCR im symptomfreien Intervall sowohl bei unserer Patientin als auch bei drei früher dokumentierten Fällen mit Mollaret-Meningitis [4, 5] zeigt auf, dass die in den Ganglienzellen ruhenden Viren einer Liquoruntersuchung nicht zugänglich sind, was den pathogenetischen Wert und den klinischen Nutzen dieser hochempfindlichen Methode bekräftigt. Der negative Nachweis bestätigt, dass positive PCR-Resultate nicht durch die Amplifikation latenter Viren zustande kommt. Es zeigt auch auf, dass der Nachweis der Viren im Liquor mit der Krankheitsaktivität korreliert, was die ätiologische Rolle von HSV 2 bei der rezidivierenden aseptischen Meningitis bei diesen Patienten unterstützt.

Der Nachweis einer Herpesinfektion als Ursache der Mollaret-Meningitis wirft die Frage einer virostatischen Therapie auf. In Anbetracht des selbstlimitierenden Verlaufs erscheint eine Behandlung mit hohen Dosen Aciclovir i.v. in der akuten Attacke wenig angebracht und sollte der primären Infektion vorbehalten sein, bei welcher in aller Regel Dia-

Tabelle 2. Differentialdiagnose der rezidivierenden Meningitis.

Infektionen durch Bakterien:

Leptospirose, Brucellose, Tuberkulose, Borreliose, Listeriose

Parameningeale Infektionen: Sinusitis, Mastoiditis, Abszess

Kongenitale oder erworbene Duradefekte (Liquorffistel)

Komplementdefekte (u.a. C8-Mangel)

Infektionen durch Pilze (Kryptokokkose) und Parasiten (Echinokokkuszyste)

Intrakranielle Tumoren: Hämangiome (z.B. Kavernom), Ependymom, Epidermoidzyste, Kraniopharyngeom

Systemerkrankungen: Sarkoidose, SLE, Behçet-Syndrom

Medikamente: Antibiotika (Sulfamethoxazol/Trimethoprim), Immunglobuline, NSAR, Kontrastmittel, Antikonvulsiva

Mollaret-Meningitis

gnose, Verlauf und Prognose für den jeweiligen Patienten noch nicht bekannt sind. Wir haben unserer Patientin jedoch empfohlen, beim Auftreten der ersten Symptome einer erneuten Attacke einen Therapieversuch mit 2×500 mg täglich Famciclovir p.o. vorzunehmen. Ein entsprechender Nutzen ist bei der rezidivierenden HSV-2-Meningitis bisher noch nicht untersucht worden. Die Rolle einer prophylaktischen Einnahme von Virostatika, wie sie sich in der

Prävention der rezidivierenden genitalen Herpesinfektion als effizient erweist, wird bei der Mollaret-Meningitis kontrovers diskutiert. Die meisten Patienten sind über viele Jahre beschwerdefrei, die Attacken sind gutartig, und eine spontane Remission ist immer zu erwarten. Für Fälle mit sehr häufigen Attacken ist eine Prophylaxe zu erwägen. Unsere Patientin hat sich angesichts ihrer langdauernden Remissionen nicht dazu entschliessen können.

Literatur

- 1 Mollaret P. La méningite endothélio-leucocytaire multirécurrenente bénigne: syndrome nouveau ou maladie nouvelle? *Rev Neurol (Paris)* 1944;76:57-67.
- 2 Bruyn GW, Straathof LJA, Raymakers GMJ. Mollaret's meningitis differential diagnosis and diagnostic pitfalls. *Neurology* 1962;12:745-53.
- 3 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(1):176-8.
- 4 Picard FJ, Debeke GA, Silva J, Rice GPA. Mollaret's meningitis associated with herpes simplex virus type 2 infection. *Neurology* 1993;43:1722-7.
- 5 Gignoux L, Ryvlin P, Najioullah F, Maugière F. Méningite multirécurrenente de Mollaret d'origine herpétique. *Presse Médicale* 1998;27: 1470-2.