

- patients with adult onset subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci*, 2008, 275(1-2): 113-116.
- [16] 谭来勋,叶心国,刘志超. 亚急性硬化性全脑炎的临床与病理分析(附8例报告). *中国医师杂志*, 2010, 12(3): 370-371.
- [17] Sharma P, Singh D, Singh MK, et al. Brainstem involvement in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol India*, 2011, 59(2): 273-275.
- [18] Yaramiş A, Taşkesen M. Brainstem involvement in subacute sclerosing panencephalitis. *Turk J Pediatr*, 2010, 52(5): 542-545.
- [19] Tuncay R, Akman-Demir G, Gokyigit A, et al. MRI in subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology*, 1996, 38: 636-640.
- [20] Yilmaz K, Sahin DA. Midazolam or diazepam administration during electroencephalography helps to diagnose subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *J Child Neurol*, 2010, 25(8): 994-999.
- [21] Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(10): 901-907.
- [22] Tatlı B, Ekici B, Özmen M. Flupirtine may stop the progressive course of subacute sclerosing panencephalitis. *Med Hypoth*, 2010, 75: 576-577.
- [23] Becker D, Patel A, Abou-Khalil BW, et al. Successful treatment of encephalopathy and myoclonus with levetiracetam in a case of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol*, 2009, 24(6): 763-767.

Mollaret 脑膜炎

胡亚卓 综述 刘建军,沈定国 审校
西安高新医院,陕西省西安市 710075

摘要: Mollaret 脑膜炎由法国学者 Mollaret 首先报道,是神经系统少见疾病,主要临床表现为突然发热、恶心、呕吐、肌痛、头痛,并出现脑膜刺激征,病因有多种,如病毒感染、中枢神经系统囊肿的自然性破裂等,发病机制可能与免疫因素有关,该病的治疗以对症治疗为主,但根本的治疗应为病因治疗及控制其反复发作。

关键词: Mollaret 脑膜炎;良性复发性无菌性脑膜炎;病因;发病机制

Mollaret 脑膜炎 (Mollaret's meningitis, MM), 又称良性复发性无菌性脑膜炎 (benign recurrent aseptic meningitis), 是一种急性发作性、良性经过的无菌性脑膜炎综合征,由法国学者 Mollaret 于 1944 年首先报道,当时他描述了 3 例患有该病的病人,均有短暂的脑膜炎发作,表现为发热、头痛、呕吐、肌痛及脑膜刺激征,但是没有明显的原因,他在这些病人的脑脊液中观察到了一种特殊的细胞,后人遂以他的名字命名该病,并将此细胞称之为 Mollaret 细胞。

1 临床表现

大多数起病为突然发热、恶心、呕吐、肌痛、头痛,并出现脑膜刺激征,局灶性神经系统症状和体征少见。少数病例可有短暂神经系统功能障碍,如癫痫、幻觉、谵妄、昏迷、复视、面神经麻痹、瞳孔不

等大、眩晕和病理征等,如出现,应考虑与其他疾病相鉴别。典型病例症状可在几小时内达到高峰,所有症状、体征和脑脊液检查的异常通常持续 5 ~ 7 d 后完全消失。两次发作间的无症状期长短不一,从数天或数周到数月至数年。通常病人的发作次数小于 10 次,一般不会遗留神经系统后遗症。

2 辅助检查

典型患者的脑脊液检查显示,淋巴细胞计数增多至大于 1000 个/ μL ,蛋白质水平可轻度增高,葡萄糖水平一般正常;但在病初 24 h 内可呈多核粒细胞和淋巴细胞相混合,以多核粒细胞占优势,并可见到 Mollaret 细胞。典型的 Mollaret 细胞为形态较大、单核细胞样细胞,呈不规则圆形,直径(18 ± 3) μm ,胞质较少并形成细小空泡,脆性大且淡染。

收稿日期:2011-03-11;修回日期:2011-07-18

作者简介:胡亚卓(1980-),女,主治医师,硕士,主要从事神经内科疾病的临床研究。

该细胞的数量于病后 24 h 内明显下降。24 h 后,多核粒细胞消失,淋巴细胞占主要部分,几天以后淋巴细胞亦快速消失。

有作者报道,Mollaret 脑膜炎病人在其发病期,脑电图显示三相波,原因尚不清楚,可能是不同的致病因子最终导致皮层下水平的解剖学或神经化学物质机能障碍,从而产生此波^[1]。血常规检查显示不同的结果,白细胞增多、减少及嗜酸性粒细胞增多均被观察到;血清中的免疫球蛋白 M 也是升高的;血沉增快也曾被证实^[2]。

3 病因

3.1 病毒感染

Mollaret 脑膜炎的病因最初推测和病毒感染有关,从聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术应用后,许多 Mollaret 脑膜炎被证明和单纯疱疹病毒感染有关。Jensenius 等^[3]在 9 例 Mollaret 脑膜炎患者的脑脊液中均检测到 HSV (herpes simplex virus, HSV) 2 型的 DNA。另外,有学者不仅检测到 HSV-2,并且观察到,长期的抗病毒治疗,可能会阻止其再发。Carmena 等^[4]报道 1 例与单纯疱疹病毒 1 型感染有关的 Mollaret 脑膜炎,并采用免疫组织化学方法,在 Mollaret 细胞的胞质中检测到抗 HSV-1 抗体。

研究表明,HSV-2 与 Mollaret 脑膜炎的关系更为密切。在 13 例 Mollaret 脑膜炎病人的脑脊液中,采用 PCR 技术,有 11 例检测到 HSV DNA 及抗 HSV 抗体,其中 10 例为 HSV-2 DNA 和抗体,1 例为 HSV-1 DNA 和抗体,其余 2 例仅检测到抗 HSV-2 抗体。同时提出,病毒激活时,潜伏在三叉神经节的 HSV-1 可播散到脑实质产生脑炎,而潜伏在骶部背根神经节的 HSV-2 可播散到蛛网膜下腔产生脑膜炎^[5]。同样采用 PCR 技术,在 58 例 Mollaret 脑膜炎病人中,有 52 例检测到 HSV,其中,HSV-1 仅 2 例,HSV-2 为 49 例,有 1 例检测到 HSV,但未完成分型;52 例病人中,有 42 例为女性,提示女性的患病率较高,其具体机制尚不清楚^[6]。

除 HSV 外,人类疱疹病毒 6 型 (human herpesvirus 6, HHV-6) 感染也可引起 Mollaret 脑膜炎,Capouya 等^[7]采用 PCR 技术检测到患者发病时脑脊液中 HHV-6 为阳性,经给予膦甲酸 (抗病毒药) 治疗 3 周,病情得到良好控制,在随后的 4 次脑脊液复查中检测 HHV-6 DNA 均为阴性。和 Mollaret 脑膜炎有关的其他病毒还包括:EB 病毒、柯萨奇病毒

B5 和 B2、埃可病毒 9 和 7 等^[2]。

3.2 中枢神经系统囊肿

表皮样囊肿的破裂是引起 Mollaret 脑膜炎的第二大原因。

Kitayama 等^[8]在 1 位 40 岁无菌性脑膜炎患者第 3 次发病时的脑脊液中见到上皮细胞群集,影像学检查发现 1 个 1 cm 的松果体囊肿,因而可以推断是破裂的囊壁导致上皮细胞群集,是囊肿的自然性破裂引起了脑膜炎的反复发作,同时得出结论:中枢神经系统表皮样囊肿的自然性破裂是 Mollaret 脑膜炎的一个病因。其原因可能是从囊肿脱落的含胆固醇的碎片进入蛛网膜下腔,从而引起无菌的、化学性的脑膜炎的发作^[9]。Weiss 等^[10]报道 1 例枕骨大孔处神经管原肠囊肿引起的 Mollaret 脑膜炎,因而提示,如临床怀疑 Mollaret 脑膜炎,如颅内未发现病变,应进一步行脑脊髓的影像学检查。1 例由平对胸 12 椎体的椎管内囊肿引起的 Mollaret 脑膜炎,在手术切除囊肿后,疾病的复发终止,术后病理证实囊肿为表皮样^[11]。此外,枕骨皮肤窦道合并表皮样囊肿也是引起 Mollaret 脑膜炎的原因^[12]。

3.3 其他

许多药物可诱发无菌性脑膜炎的发作,如丙种球蛋白、布洛芬、舒林酸、磺胺类药物等。1 例自身免疫性血小板减少症患者,在静脉使用大剂量免疫球蛋白 (第 1 天 24 g;第 2 天 60 g),2 d 后发生无菌性脑膜炎^[13]。1 位骨关节炎患者在长期使用舒林酸后发生无菌性脑膜炎^[14]。Wynants 等报道 1 例高加索妇女去热带旅游后反复发作无菌性脑膜炎,提示可能与地域及环境改变有关,且每次发作使用吲哚美辛均可快速改善症状^[15]。1 名贝多因妇女在 2 次分娩后发生 Mollaret 脑膜炎,提示分娩可能与 Mollaret 脑膜炎有关^[16]。Mikdashi 等报道 1 例系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者有 10 次无菌性脑膜炎发作,因而提出,将 Mollaret 脑膜炎作为 SLE 症候群的一个特点^[17]。亦有作者报道,多发性硬化患者出现无菌性脑膜炎的反复发作^[18]。Ishida 等^[19]报道 1 例干燥综合征患者反复发作无菌性脑膜炎,在其血液及脑脊液中检测到一种自身抗体,这种抗体识别中枢神经系统神经元、脑膜细胞以及身体其他脏器的 56 kD 及 44 kD 的细胞核抗原,因而推测,这种抗体的出现可能和干燥综合征患者反复发作无菌性脑膜炎有关。获

得性脑弓形体病也可引起 Mollaret 脑膜炎的发生^[20]。

4 发病机制

有研究表明,在 Mollaret 脑膜炎病人发热期脑脊液淋巴细胞增多与脑脊液 IgG、IL-6、TNF- α 、PGE2 水平增高有关,使用吲哚美辛治疗后,体温很快恢复正常,进一步证实发热与脑脊液中细胞因子水平升高有关^[21]。在 1 例由 HSV-2 感染引起的 Mollaret 脑膜炎病人中,通过补体结合、中和滴度或酶联免疫测定法检测 HSV 血清抗体,其滴度降低,并伴有淋巴细胞活化反应降低,因此提示,低的免疫应答,包括免疫逃避,可能和 HSV-2 感染引起的复发性脑膜炎的发病机制有关^[22]。有学者研究证实,在 Mollaret 脑膜炎病人的脑脊液中,IgG 指数升高,并出现寡克隆区带。提示免疫因素在 Mollaret 脑膜炎的发病中起到一定作用。最近研究表明,TLR3 (Toll-Like Receptor 3) 免疫应答缺陷可能和 HSV-2 相关的 Mollaret 脑膜炎有关,TLR3 主要位于细胞内的小囊泡中,识别双链 RNA 病毒和多聚次黄嘌呤核苷酸-多聚胞嘧啶核苷酸 (poly I:C),TLR3 的激活可以通过生成干扰素、激活多种细胞因子和化学增活素来产生初始免疫应答反应,它的缺陷是由于纯合子 p. L412F 序列的变异,可能是 Mollaret 脑膜炎发病机制之一^[23]。

5 诊断

主要依据 1962 年 Bruyn 提出的标准:①反复发热伴脑膜刺激征;②间歇性发作,间歇期无任何症状和体征;③发作期脑脊液细胞数增加,包括内皮细胞、中性粒细胞、淋巴细胞;④病程自限,无后遗症;(5)应用现代检查技术不能发现任何致病微生物。

Galdi 于 1979 年进行补充建议^[24]:①反复发热,发热或无热,脑膜刺激症状和体征,约有 50% 患者伴有其他短暂的神经系统症状和体征。②间歇期几天至几年。③发作期脑脊液特点:压力正常或增高,蛋白多增高,糖正常,少数轻度下降;细胞数增高,每立方毫米可达数千,分类以淋巴细胞或单核细胞为主($\geq 0.6 \sim 0.7$),少数早期呈一过性多核占优势,经特殊染色 (Papinicolaon) 可见到 Mollaret 细胞。该细胞为胞体较大、核不规则,胞核与胞浆边界不清的单核细胞,易破碎。④自然缓解,无后遗症。⑤找不到致病微生物。

此后未见到有新的诊断标准。需要说明的是,

Mollaret 细胞并不是 Mollaret 脑膜炎的确诊依据,还可见于其他疾病,如西尼罗河病毒感染、肉样瘤病、白塞病等,并且该细胞的数量于病后 24 h 内明显下降,因此诊断本病尚需结合临床症状、体征及其反复发作的病史等。

从 Mollaret 描述了这种脑膜炎后,文献中相继报道了多例,然而,很多病例是在现代神经影像学技术及分子生物学手段应用之前报道的,后来报道的 Mollaret 脑膜炎相继发现了病因。如果采用现代诊断工具,以往的 Mollaret 脑膜炎也可能会发现特异性病因,因此,有学者提出,Mollaret 脑膜炎的诊断适用于经过现代实验室技术检查,病因仍不清楚的复发性无菌性脑膜炎。

Mollaret 脑膜炎发病突然,起初的表现和其他威胁生命的脑膜炎难于鉴别,当临床拟诊本病时,应注意排除复发性细菌性脑膜炎、真菌性脑膜炎等,以免延误病情。

6 治疗

曾有报道,秋水仙碱治疗 Mollaret 脑膜炎是有效的,但随后又有报道否定其治疗效果。有研究表明,使用吲哚美辛治疗 Mollaret 脑膜炎病人后,症状很快缓解,每次发作症状持续时间缩短,无症状间期延长^[25]。此外,阿昔洛韦的使用可能对减少日后的复发有益。因为大部分病人的无症状期可间隔几年,长期的抗病毒治疗可能是不适当的,但是,对于发作频繁的病人,可间断或持续性使用抗病毒药物进行预防^[26]。总之,Mollaret 脑膜炎的治疗以对症治疗为主。当诊断尚未确定时可采用抗菌和(或)抗病毒治疗,辅以脱水降颅压、解热等对症处理。但本病根本的治疗应以病因治疗、控制其反复发作为目的。

参 考 文 献

- [1] Sundaram MB, Siemens P. Triphasic waves in Mollaret's meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1986, 49 (3): 331-334.
- [2] Ruben SJ. Mollaret's meningitis. West J Med, 1994, 160 (5): 459-462.
- [3] Jensenius M, Myrvang B, Størvold 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): 209-212.
- [4] Carmena CJ, Macià SM, Cremades MA, et al. Herpes simplex 1 virus Mollaret meningitis. Rev Clin Esp, 2004, 204 (8): 418-419.

- [5] 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 (5) : 334-338 .
- [6] Dylewski JS , Bekhor S . Mollaret ' s meningitis caused by herpes simplex virus type 2 : case report and literature review . *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* , 2004 , 23 (7) : 560-562 .
- [7] Capouya JD , Berman DM , Dumois JA . Mollaret ' s Meningitis Due to Human Herpesvirus 6 in an Adolescent . *Clin Pediatr* , 2006 , 45 (9) : 861-863 .
- [8] Kitayama J , Toyoda K , Fujii K , et al . Recurrent aseptic meningitis caused by rupture of a pineal cyst . *No To Shinkei* , 1996 , 48 (12) : 1147-1150 .
- [9] Szabó M , Majtényi C , Guseo A . Contribution to the Background of Mollaret ' s Meningitis . *Acta Neuropathol* , 1983 , 59 (2) : 115-118 .
- [10] Weiss MA , Gebarski SS , McKeever PE . Foramen Magnum Neurenteric Cyst Causing Mollaret Meningitis : MR Findings . *Am J Neuroradiol* , 1996 , 17 (2) : 386-388 .
- [11] Gao B , Yang J , Zhuang S , et al . Mollaret Meningitis Associated With an Intraspinal Epidermoid Cyst . *Pediatrics* , 2007 , 120 (1) : 220-224 .
- [12] Shimizu M , Araki R , Niida Y , et al . Mollaret Meningitis Associated with Occipital Dermal Sinus . *J Pediatr* 2009 , 155 (5) : 757 .
- [13] Picton P , Chisholm M . Aseptic meningitis associated with high dose immunoglobulin : case report . *BMJ* , 1997 , 315 (7117) : 1203-1204 .
- [14] Callen EC , Church CO , Patel M , et al . Aseptic meningitis associated with chronic sulindac use for osteoarthritis : a case report . *Rheumatol Int* , 2008 , 28 (4) : 391-393 .
- [15] Wynants H , Taelman H , Martin JJ , et al . Recurring aseptic meningitis after travel to the tropics : a case of Mollaret ' s meningitis ? Case report with review of the literature . *Clin Neurol Neurosurg* , 2000 , 102 (2) : 113-115 .
- [16] Hendler N , Schlaeffer F , Zirklin H , et al . Mollaret ' s meningitis in association with delivery in a Bedouin woman : a case report . *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* , 1991 , 39 (1) : 77-79 .
- [17] Mikdashi J , Kennedy S , Krumholz A . Recurrent benign lymphocytic (mollaret) meningitis in systemic lupus erythematosus . *Neurologist* , 2008 , 14 (1) : 43-45 .
- [18] Börnke C , Przuntek H , Postert T , et al . Atypical multiple sclerosis presenting as chronic progressive encephalomyelitis with polyneuritis and recurrent aseptic meningitis . *J Neurol* , 1999 , 246 (2) : 136-139 .
- [19] Ishida K , Uchihara T , Mizusawa H . Recurrent aseptic meningitis : a new CSF complication of Sjogren ' s syndrome . *J Neurol* , 2007 , 254 (6) : 806-807 .
- [20] Prandota J . Mollaret meningitis may be caused by reactivation of latent cerebral toxoplasmosis . *Int J Neurosci* , 2009 , 119 (10) : 1655-1692 .
- [21] Katayama H , Kohara K , Igase M , et al . Mollaret meningitis associated with a high level of cytokines in cerebrospinal fluid . *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* , 1997 , 34 (1) : 65-69 .
- [22] Sato R , Ayabe M , Shoji H , et al . Herpes simplex virus type 2 recurrent meningitis (Mollaret ' s meningitis) : a consideration for the recurrent pathogenesis . *J Infect* , 2005 , 51 (4) : 217-220 .
- [23] Willmann O , Ahmad-Nejad P , Neumaier M , et al . Toll-Like Receptor 3 Immune Deficiency May Be Causative for HSV-2-Associated Mollaret Meningitis . *Eur Neurol* , 2010 , 63 (4) : 249-251 .
- [24] Galdi AP . Benign recurrent aseptic meningitis (Mollaret ' s meningitis) : Case report and clinical review . *Arch Neurol* , 1979 , 36 (10) : 657 .
- [25] Ikari H , Kuzuya M , Yoshimine N , et al . A case of indomethacin-inhibited recurrent periodical attacks of Mollaret ' s meningitis . *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* , 1993 , 30 (3) : 216-221 .
- [26] Tyler KL . Herpes simplex virus Infections of the CNS : Encephalitis and Meningitis , Including Mollaret ' s . *HERPES* , 2004 , 11 (Suppl 2) : 57A-64A .