

УДК 616.831.9-002-022-039.35-092:616.523-053.5

DOI: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131099

Євтушенко В.В.¹, Крамарьов С.О.¹, Камінська Т.М.²,
Литвиненко Н.Г.¹, Чемьоркіна Н.В.², Закордонець Л.В.¹¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² Міська дитяча клінічна інфекційна лікарня, м. Київ, Україна

Випадок доброякісного рецидивуючого асептичного менінгіту Молларе, що викликаний вірусом простого герпесу (HSV 1/2), у 9-річної дитини

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2018;6(2):103-105. doi: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131099

Резюме. Доброякісний рецидивуючий менінгіт Молларе — рідкісне захворювання, що характеризується повторними епізодами асептичного менінгіту зі спонтанним одужанням. Аналіз опублікованих випадків менінгіту Молларе свідчить, що захворювання переважно зустрічається в дорослих. Існують лише поодинокі повідомлення про захворювання в дітей. У даній статті наведений клінічний випадок менінгіту Молларе у хворой, у якої спостерігалось 5 епізодів захворювання, починаючи з 3-річного віку.

Ключові слова: рецидивуючий асептичний менінгіт; доброякісний рецидивуючий менінгіт Молларе; діагностика

Вступ

Доброякісний рецидивуючий менінгіт Молларе (ДРММ) (шифр G03.2 за МКХ-10) — рідкісне захворювання, що характеризується повторними епізодами асептичного менінгіту зі спонтанним одужанням [1]. Вперше клінічні прояви ДРММ описав П'єр Молларе в 1944 році. У 1962 році запропоновані діагностичні критерії цього захворювання, що застосовуються і тепер: періоди загострення супроводжуються сильним головним болем, лихоманкою, позитивними менінгеальними симптомами, моноцитарним, нейтрофільним і лімфоцитарним плеоцитозом у лікворі, без ідентифікації певного етіологічного чинника, та спонтанним одужанням [2]. Безсимптомні періоди ремісії тривають від декількох тижнів до декількох місяців (років). Зазвичай клінічні прояви ДРММ проявляються протягом 3–5 років, але в поодиноких випадках цей період може тривати понад 21 рік [3, 4]. У переважній більшості хворих із ДРММ реєструється від 3 до 10 періодів загострень, і лише в одного — 21 [4], кожен епізод триває від декількох днів до 3 тижнів. Загалом у доступній світовій літературі описано близько 100 випадків ДРММ [3–5]. Вік хворих коливається від 5 до 83 років. Близько половини хворих мали транзиторні неврологічні порушення у вигляді судом, порушення свідомості, диплопії, галюцинацій, паралічів черепно-мозкових нервів [5].

Рецидивуючі асептичні менінгіти можуть викликатись різноманітними чинниками: герпесвірусами, лікарськими препаратами (наприклад, нестероїдними протизапальними препаратами, антибіотиками), вакцинами, на тлі системних аутоімунних та онкологічних захворювань тощо [6–10]. Розвиток ДРММ найчастіше пов'язують із герпесвірусами 2-го типу (HSV 2) [3–5, 11], однак у 10 % випадків етіологія захворювання залишається невідомою [1].

Зважаючи на малу кількість спостережень і доброякісність перебігу ДРММ, питання специфічного та протирецидивного лікування ДРММ залишається відкритим. При герпесвірусній етіології менінгіту застосовують ацикловір, валацикловір, фамцикловір. При їх споживанні швидко зникають прояви менінгіту і покращується стан хворих, також може знижуватись частота рецидивів [4].

Клінічний випадок

Хвора Є., 6 р. 6 міс., уперше надійшла до Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні (КМДКІЛ) у 2015 році зі скаргами на сильний головний біль, світлобоязнь. Захворіла напередодні ввечері з підвищення температури до 37,5 °С, появи головного болю. Вночі спостерігалось 2-разове блювання. Тиждень тому перенесла обструктивний бронхіт. В анамнезі життя відмічено 2 епізоди менінгіту — у віці 3 та 5 років, з приводу

© «Актуальна інфектологія» / «Актуальная инфектология» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ Infektologiâ»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Крамарьов Сергій Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: skramarev@ukr.net

For correspondence: Sergiy Kramarov, MD, PhD, Chief of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net

яких дитина лікувалась у клініках інших регіонів України, етіологія захворювання не була встановлена.

Об'єктивно під час госпіталізації: стан середнього ступеня тяжкості, обумовлений помірно вираженим інтоксикаційним та вираженим менінгеальним синдромом. Іншої неврологічної симптоматики не виявлено. Соматичний статус без відхилень від норми. Загальний аналіз крові: лейкоцити — $12,8 \cdot 10^9/\text{л}$, гранулоцити — 71 %, із них 18 % паличкоядерних нейтрофілів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 6 мм/год. У лікворі: білок — 0,25 г/л, реакція Панді — +, плеоцитоз — $218 \cdot 10^6/\text{л}$ (100 % — лімфоцити). С-реактивний білок — ++. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) ліквору на DNA HSV 1/2 позитивна, на DNA CMV, EBV, HHV6, ентеровірус — негативна.

Був виставлений діагноз: серозний (асептичний) менінгіт, що викликаний HSV 1/2, середнього ступеня тяжкості, рецидивуючий перебіг, 3-й епізод. Проводилась терапія: ацикловір 10 мг/кг 3 рази на добу в/в протягом 14 днів, інфузійна дезінтоксикаційна терапія 2 дні. Стан дитини швидко покращився: симптоми інтоксикації зникли через 1 добу від початку лікування, помірні ознаки менінгеального синдрому спостерігались 5 днів. Контрольний аналіз крові на 7-й день, аналіз ліквору на 17-й день — без відхилень від норми, ПЛР на DNA HSV 1/2 негативна. Дитина була виписана зі стаціонару в задовільному стані під нагляд невролога.

Друге звернення хворої Є. до КМДКІЛ відбулось у 2016 році, через 15 місяців після попереднього епізоду. За день до госпіталізації в дівчинки підвищилась температура тіла до $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$, з'явився головний біль, було 3-разове блювання. При обстеженні: млява, помірно виражена ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга та нижній симптом Брудзинського позитивні. В крові: лейкоцити — $10,5 \cdot 10^9/\text{л}$, гранулоцитів — 79 %, із них паличкоядерних нейтрофілів — 20 %, ШОЕ — 10 мм/год. В лікворі: білок — 0,85 г/л, реакція Панді — ++, плеоцитоз — $365 \cdot 10^6/\text{л}$ (90 % — лімфоцити), реакція латекс-аглютинації на антигени менінгококу, пневмококу, НіВ негативна, ПЛР на DNA HSV 1/2 позитивна, ПЛР на DNA CMV, EBV, HHV6, ентеровірус негативна. МРТ головного мозку без патології.

Установлений діагноз: герпетичний менінгіт середнього ступеня тяжкості, рецидивуючий перебіг, 4-й епізод. Хвора отримувала лікування: ацикловір 15 мг/кг 3 рази на добу в/в 21 день, цефтріаксон в/в 7 днів, ацикловір *per os* до 3 місяців. На тлі лікування загальний стан дитини швидко покращився: через 1 день дівчинка була активна, не скаржилась на головний біль. Менінгеальні симптоми значно зменшились на другий день лікування, а зовсім зникли через 3 дні. У контрольному лікворі через 21 день від початку терапії спостерігалась повна санація ліквору, ПЛР на DNA HSV 1/2 негативна. Дитина виписана зі стаціонару в задовільному стані.

Через 16 місяців дитина знову надходить до КМДКІЛ, на 2-й день від початку захворювання, зі скаргами на підвищення температури до $39,2 \text{ }^\circ\text{C}$, 5-разове блювання, сильний головний біль. Об'єктивно: помірно виражений синдром інтоксикації, гіперестезія, позитивні менінгеаль-

ні симптоми. Соматичний статус без відхилень від норми. Загальний аналіз крові без суттєвих змін. В лікворі: білок — 0,3 г/л, реакція Панді — +, плеоцитоз — $324 \cdot 10^6/\text{л}$ (89 % — лімфоцити), ПЛР на DNA HSV 1/2 позитивна.

Виставлений діагноз: доброякісний рецидивуючий менінгіт Молларе, асоційований із HSV (5-й епізод). Призначено ацикловір, який через 3 дні було замінено на ганцикловір курсом на 3 тижні. Загальний стан дитини значно покращився вже наступного дня після початку лікування, менінгеальний синдром не визначався через 3 дні. Санація ліквору спостерігалась при контрольному дослідженні на 18-й день, ПЛР на DNA HSV 1/2 була негативною.

Обговорення

Доброякісний рецидивуючий менінгіт Молларе визначається як доброякісна форма рецидивуючого асептичного менінгіту. Кількість епізодів має налічувати не менше 3 із тривалістю лихоманки та менінгізму протягом 2–5 днів та повним спонтанним одужанням після кожного епізоду [5]. Наша пацієнтка повністю відповідає даним критеріям. В усіх епізодах клініко-лабораторно підтверджувався діагноз асептичного менінгіту. Тривалість симптомів менінгізму становила від 3 до 5 днів, і виписка пацієнтки відбувалась із повним одужанням без залишкових явищ.

Причинами рецидивуючого асептичного менінгіту можуть бути різні фактори, зокрема інфекції, такі як сифіліс, бруцельоз, грибова інфекція, ВІЛ та інші. Періодичні загострення серозного менінгіту можуть бути обумовлені також новоутвореннями (краніофарингіома, гліома, епідермоїдна кіста), прийомом лікарських засобів (нестероїдні протизапальні засоби, антибактеріальні препарати, цитостатики) та хронічними захворюваннями (саркоїдоз, системний червоний вовчак, васкуліт, хвороба Бехчета) [6–10]. Проте в даній пацієнтки динамічне спостереження, результати лабораторних та візуалізуючих методів дослідження (МРТ) дозволили виключити дані варіанти патології.

Аналіз опублікованих випадків менінгіту Молларе свідчить, що захворювання переважно зустрічається в дорослих [4, 5, 12, 13]. Є лише поодинокі повідомлення про захворювання в дітей. Так, M.S. Tullu et al. наводить результати спостереження дівчинки 9 років, I.H. Kara et al. — у 7-річного пацієнта [14, 15]. В нашому випадку перший епізод захворювання був зареєстрований у віці 3 років.

Етіологія і патогенез менінгіту Молларе до сьогодні вивчені недостатньо. Проте опубліковані випадки, особливо після впровадження методики ПЛР, свідчать про високу частоту асоціації даного захворювання з вірусами простого герпесу, зокрема HSV 2 [12, 13]. У хворій в нашому дослідженні під час останніх трьох епізодів у спинномозковій рідині виявлялась ДНК HSV 1/2. Контрольні дослідження перед випискою пацієнтки характеризувались повною санацією ліквору та негативними результатами тесту ПЛР на ДНК HSV.

На сьогодні лікувальна тактика менінгіту Молларе не узгоджена. Вважається, що противірусна терапія не є обов'язковою, проте інколи допомагає пришвидши-

ти одужання та збільшити тривалість світлих проміжків між епізодами захворювання [16]. У нашому випадку під час епізодів загострення хвороби після ідентифікації збудника (HSV) призначалось лікування проти-вірусними засобами. Профілактичного призначення в міжприступний період не проводилось.

Висновки

1. Доброякісний рецидивуючий менінгіт Молларе слід розглядати як можливий діагноз в усіх випадках рецидивуючого асептичного менінгіту.

2. Менінгіт Молларе може зустрічатись і в дітей раннього віку.

3. Для встановлення діагнозу менінгіту Молларе необхідно виключення інших можливих причин рецидивуючого асептичного менінгіту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Krus T, Kredel L, Nassir M, Godbersen M, Schneider T. Benign recurring aseptic meningitis. What requires our attention? *Internist (Berl)*. 2016 Feb;57(2):188-93. doi: 10.1007/s00108-015-0003-9. (in German).
2. Bruyn G, Straathof J, Raymakers G. Mollaret's meningitis: differential diagnosis and diagnostic pitfalls. *Neurology*. 1962 Nov;12:745-53. PMID: 14016408.
3. Tyler K, Adler D. Twenty-eight years of benign recurring Mollaret meningitis. *Arch Neurol*. 1983 Jan;40(1):42-3. PMID: 6848089.
4. Mirakhur B, McKenna M. Recurrent herpes simplex type 2 virus (Mollaret) meningitis. *J Am Board Fam Pract*. 2004 Jul-Aug;17(4):303-5. PMID: 15243021.
5. Shalabi M, Whitley RJ. Recurrent benign lymphocytic meningitis. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 1;43(9):1194-7. doi: 10.1086/508281.
6. Turk VE, Šimić I, Makar-Aušperger K, Radačić-Aumiler M.

Amoxicillin-induced aseptic meningitis: case report and review of published cases. Int J Clin Pharmacol Ther. 2016 Sep;54(9):716-8. doi: 10.5414/CP202645.

7. González B, Fica A. Recurrent encephalitis following annual influenza vaccine. Case report. *Rev Chilena Infectol*. 2016 Apr;33(2):226-8. doi: 10.4067/S0716-10182016000200013.

8. Auriel E, Regev K, Korczyn AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:577-84. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00038-2.

9. Foley RW, Tagg NT, Schindler MK, et al. Recurrent natalizumab-related aseptic meningitis in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1424-1427. doi: 10.1177/1352458517702533.

10. Fisse AL, Straßburger-Krogias K, Gold R, Ellrichmann G. Recurrent trimethoprim-sulfamethoxazole-induced aseptic meningitis with associated ampicillin-induced myoclonic twitches. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017 Jul;55(7):627-629. doi: 10.5414/CP202957.

11. Nakamura Y, Nakajima H, Kano Y, Unoda K, Ishida S, Kimura F. Herpes simplex virus type 2-associated recurrent aseptic meningitis (Mollaret's meningitis) with a recurrence after 11-year interval: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016 Nov 29;56(11):785-787. doi: 10.5692/clinicalneuro.11-000950.

12. Poulidakos PJ, Sergi EE, Margaritis AS, et al. A case of recurrent benign lymphocytic (Mollaret's) meningitis and review of the literature. *J Infect Public Health*. 2010 Dec;3(4):192-5. doi: 10.1016/j.jiph.2010.09.006.

13. Kallio-Laine K, Seppänen M, Kautiainen H, et al. Recurrent Lymphocytic Meningitis Positive for Herpes Simplex Virus Type 2. *Emerg Infect Dis*. 2009 Jul;15(7):1119-22. doi: 10.3201/eid1507.080716.

14. Tullu MS, Jambhale D, Jadhav S, Bharani AT, Bavdekar SB. Recurrent aseptic (Mollaret's) meningitis in a young girl. *Pediatr Infect Dis*. 2012;4(1):9-12. doi: 10.1016/S2212-8328(12)60003-4.

15. Kara H, Gürkan F, Boşnak M, et al. Mollaret meningitis with orolabial herpes and large lysed ghost cells. *Clin Microbiol Infect*. 1999 Jul;5(7):446-448. PMID: 11853573.

16. Jones CW, Snyder GE. Mollaret meningitis: case report with a familial association. *Am J Emerg Med*. 2011 Sep;29(7):840.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2010.02.008.

Отримано 18.02.2018 ■

Евтушенко В.В.¹, Крамарев С.А.¹, Каминская Т.М.², Литвиненко Н.Г.¹, Чемеркина Н.В.², Закардонец Л.В.¹

¹ Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

² Городская детская клиническая инфекционная больница, г. Киев, Украина

Случай доброкачественного рецидивирующего асептического менингита Молларе, вызванного вирусом простого герпеса (HSV 1/2), у 9-летнего ребенка

Резюме. Доброкачественный рецидивирующий менингит Молларе — редкое заболевание, характеризующееся повторными эпизодами асептического менингита со спонтанным выздоровлением. Анализ опубликованных случаев менингита Молларе свидетельствует, что заболевание преимущественно встречается у взрослых. Существуют только единичные сообщения о

заболеваниях у детей. В данной статье приведен клинический случай менингита Молларе у больной, у которой наблюдалось 5 эпизодов заболевания начиная с 3-летнего возраста.

Ключевые слова: рецидивирующий асептический менингит; доброкачественный рецидивирующий менингит Молларе; диагностика

V.V. Yevtushenko¹, S.O. Kramarov¹, T.M. Kaminska², N.H. Lytvynenko¹, N.V. Chemiorkina², L.V. Zakordonets¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Municipal Children's Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine

A case of benign recurrent aseptic Mollaret's meningitis caused by herpes simplex virus 1/2 in a 9-year-old child

Abstract. Benign recurrent Mollaret's meningitis is a rare disease characterized by repeated episodes of aseptic meningitis with spontaneous recovery. The analysis of published cases of Mollaret's meningitis indicates that the disease is predominantly found in adults. There are only isolated reports about the disease in children.

This article presents a clinical case of Mollaret's meningitis in a female patient who had 5 episodes of the disease since she was 3 years old.

Keywords: recurrent aseptic meningitis; benign recurrent Mollaret's meningitis molar; diagnosis