

单纯疱疹病毒1型感染致Mollaret脑膜炎 继发癫痫发作：1例报道并文献综述

赵燕红^{1,2}, 王澜静³, 刘丽君¹, 邢天丽^{1,2}, 滕继军^{1,2*}

¹青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

²青岛大学医学院, 山东 青岛

³首都医科大学宣武医院神经内科, 北京

收稿日期: 2023年11月5日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月6日

摘要

目的: 报告1例单纯疱疹病毒1型(Herpes simplex virus type 1, HSV-1)感染致Mollaret脑膜炎(Mollaret's meningitis)继发癫痫发作的病例, 旨在提高临床医生对该病的认识。方法: 回顾性分析我院确诊的1例Mollaret脑膜炎患者的临床资料, 并结合相关文献进行总结。结果: 患者临床以反复发热伴头疼, 及继发癫痫发作为特点, 脑脊液二代测序(next-generation sequencing, NGS)检查发现HSV-1核酸序列阳性, 诊断为Mollaret脑膜炎, 经抗病毒及对症治疗1周后症状完全缓解。结论: Mollaret脑膜炎是临床少见疾病, 由HSV-1感染更是少见, 易误诊、漏诊, 应提高早期识别率, 减少不必要的检查及治疗。

关键词

Mollaret脑膜炎, 良性复发性无菌性脑膜炎, 单纯疱疹病毒1型, 癫痫

Mollaret's Meningitis with Secondary Seizure Caused by Herpes Simplex Virus Type 1: A Case Report and Literature Review

Yanhong Zhao^{1,2}, Lanjing Wang³, Lijun Liu¹, Tianli Xing^{1,2}, Jijun Teng^{1,2*}

¹Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²College of Medical, Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing

*通讯作者。

文章引用: 赵燕红, 王澜静, 刘丽君, 邢天丽, 滕继军. 单纯疱疹病毒1型感染致Mollaret脑膜炎继发癫痫发作: 1例报道并文献综述[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 18757-18762. DOI: 10.12677/acm.2023.13122638

Abstract

Objective: We aimed to report a case of Mollaret's meningitis with secondary seizure caused by herpes simplex virus type 1, thereby improving clinicians' understanding of this disease. **Methods:** The clinical data of a case of Mollaret's meningitis were retrospectively analyzed, and discussed in combination with the literature. **Results:** The symptoms of this patient were characterized by recurrent fever, headache and secondary seizure. The next-generation sequencing on cerebrospinal fluid detected positive HSV-1. In light of that, he was diagnosed as Mollaret's meningitis, and his symptoms were completely relieved by antiviral and symptomatic treatment for about one week. **Conclusion:** Since Mollaret's meningitis is a rare disease, especially caused by HSV-1, it is easy to be misdiagnosed and missed. Therefore, early identification of mollaret's meningitis is particularly important for reducing unnecessary examinations and treatments.

Keywords

Mollaret's Meningitis, Benign Recurrent Aseptic Meningitis, Herpes Simplex Virus Type 1, Seizure

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Mollaret 脑膜炎(Mollaret's meningitis)又称良性复发性无菌性脑膜炎,是一种相对罕见的疾病,其特点是无菌性脑膜炎反复发作3次或3次以上,每次持续2~5天,并自行消退,不遗留任何神经功能缺陷或并发症[1]。本病的病因目前尚未明确,根据国内外的文献报道,可能与下列因素有关:(1)病毒感染[2]:单纯疱疹病毒(HSV-1、HSV-2)、水痘带状疱疹病毒(Varicella zoster virus, VZV)、EB病毒等;(2)非典型感染源[3]:真菌、螺旋体、分枝杆菌和人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV);(3)药物诱发[4]:非甾体抗炎药、抗生素、抗惊厥药、免疫抑制剂和化疗药物,Rodriguez [5]等研究显示布洛芬作为非甾体类抗炎药是药物诱发无菌性脑膜炎最常见的原因;(4)颅内及脊柱内表皮样囊肿细胞脱落,鳞状物质的间歇性漏出刺激脑膜从而诱发脑膜炎反复发作[6];(5)免疫因素:Vogt-小柳原田综合征、Behcet病、系统性红斑狼疮、结节病等[3] [7]。既往认为单纯疱疹病毒2型(Herpes simplex virus type 2, HSV-2)是引起Mollaret脑膜炎最常见的原因,85%的Mollaret脑膜炎与之相关,而单纯疱疹病毒1型(Herpes simplex virus type 1, HSV-1)所致的Mollaret脑膜炎较为罕见[4]。现本文报道1例我院确诊的HSV-1感染所致的Mollaret脑膜炎,其临床不仅表现出脑膜刺激症状,而且伴癫痫发作。本文就此病例及国内外相关文献进行总结。

2. 临床资料

患者男性,42岁,因“反复发热伴头痛4年,再发2天”于2021年12月19日就诊于青岛大学附属医院神经内科。4年前,患者无明显诱因出现发热,最高体温达38.8℃,无畏寒、寒战,伴持续性全头痛,伴反应迟钝,伴全面强直一阵挛发作,伴意识丧失。行腰椎穿刺示白细胞总数增高(本次结果及

历次腰穿结果见表 1), 颅脑 CT 平扫及颅脑 MRI、DWI 未见异常。诊断为“病毒性脑膜炎, 症状性癫痫”, 给予静滴阿昔洛韦 0.75 G, Q8h 抗病毒、苯巴比妥注射液镇静治疗, 1 周后症状好转出院。2 年前患者因上述症状发作再次就诊于我院, 完善腰椎穿刺, 完善 TORCH 抗体八项检测: I 型单纯疱疹 IgG、巨细胞病毒 IgG 阳性, 脑电图可见 β 波增多, 颅脑 MRI 未见异常, 给予阿昔洛韦 0.75 G, Q8h 抗病毒治疗后好转出院。患者 2 天前(2021 年 12 月 17 日)受凉后再次出现发热, 最高体温 37.8℃, 伴畏寒、寒战, 伴持续性额部胀痛, 伴反应迟钝, 伴恶心, 无呕吐, 伴双侧膝关节疼痛, 无言语笨拙, 无饮水呛咳、吞咽困难, 无肢体抽搐, 无意识障碍。患者自发病以来精神欠佳, 饮食、睡眠可, 二便正常。患者既往“高血压”病史 10 余年, 血压最高达 160/100 mmHg (1 mmHg = 0.133 KPa), 未规律口服降压药, 血压控制不详; 青光眼病史 5 年余, 未治疗; 膝关节积液、半月板损伤病史 2 年余, 未治疗。少量饮酒史, 无生殖器溃疡或暴露史, 最近无任何旅行、昆虫咬伤、动物接触或头部外伤史。无特殊家族史。

入院查体: 体温 36.1℃, 脉率 72 次/分, 呼吸频率 17 次/分, 血压 151/86 mmHg。神志清, 精神可, 高级认知功能粗测正常, 言语清晰, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 3mm, 双眼各向运动充分, 无眼球震颤, 对光反应灵敏, 双侧鼻唇沟对称, 伸舌居中, 四肢肌力 5 级, 四肢肌张力正常, 双侧腱反射对称存在, 双侧 Babinski 征阴性, 颈强直可疑阳性, Kernig 征、Brudzinski 征阴性。实验室检查: 血常规、血生化、尿常规、大便常规未见明显异常。脑脊液压力 230 mmH₂O, 外观无色透明, 白细胞总数增高, 以单核细胞为主, 蛋白增高, 葡萄糖、氯正常, 脑脊液培养无细菌生长, 涂片染色未找到细菌、隐球菌及抗酸杆菌, 外送脑脊液自身免疫性脑炎抗体阴性。行脑脊液二代测序(next-generation sequencing, NGS)检测可见 HSV-1 核酸序列阳性(序列数 7), 同时其他致病病毒、细菌、真菌的核酸序列阴性(江苏先声医学诊断有限公司)。辅助检查: 常规脑电监测、颅脑 CT 平扫、颅脑 MRI 平扫成像+DWI 成像、颅脑 MRA、心脏超声检查均未见异常。入院后给予阿昔洛韦 0.75 G, Q8h 静脉滴注, 患者自入院第 3 天起头痛、反应迟钝症状逐渐缓解, 入院第 5 天患者头痛症状完全缓解, 体格检查无明显阳性体征, 病情稳定后出院。

Table 1. Patient's previous cerebrospinal fluid results

表 1. 患者历次脑脊液检查结果

腰椎穿刺日期	压力 (mmH ₂ O)	白细胞 ($\times 10^6/L$)	单核细胞 (%)	多核细胞 (%)	葡萄糖 (mmol/L)	氯 (mmol/L)	蛋白 (g/L)
2017-05-12	280	130	95	5	3.71	125.8	0.68
2019-04-15	230	50	96	4	3.72	125.8	0.71
2019-04-23	195	58	95	5	3.49	125.2	0.50
2021-12-20	230	106	99	1	3.48	129.6	0.63
2021-12-30	220	40	90	10	3.28	125.7	0.44

注: 脑脊液压力正常范围值(80~180) mmH₂O, 脑脊液白细胞正常范围值(0~5) $\times 10^6/L$, 脑脊液葡萄糖正常范围值(2.50~4.40) mmol/L, 脑脊液氯正常范围值(120.0~130.0) mmol/L, 脑脊液蛋白正常范围(0.20~0.40) g/L; 1 mmH₂O = 0.0098 kPa。

3. 讨论

Mollaret 脑膜炎在 1944 年由 Mollaret 首次报道, 发病年龄通常是 5~83 岁, 一般为中年人, 女性居多 [8] [9], 其临床常表现为突然发作的发热、头痛、恶心、呕吐、畏光及脑膜刺激征, 少数病例可有短暂性神经功能缺损症状, 包括癫痫发作、幻觉、颅神经麻痹、病理反射、昏迷等 [1] [10] [11]。一般来说该病一生复发 3~8 次, 每次持续 2~5 天症状自行好转 [12] [13]。以往认为随着时间的推移, 复发次数会减少,

但老年患者的病例表明, 年龄增长并没有起到保护作用[14]。Mollaret 脑膜炎脑脊液的典型特点是蛋白质水平轻度升高和葡萄糖水平正常[4], 在脑脊液中可以发现大而规则、胞浆与细胞核分界不清、易碎的单核细胞, 即 Mollaret 细胞(又叫鬼影细胞), 其可作为本病诊断的可靠依据, Mollaret 细胞多见于发病后的数小时内, 由于其具有脆性和易溶解性, 24 小时后可以迅速消失, 之后见淋巴细胞占主要优势[15]。因此对疑似 Mollaret 脑膜炎的患者应尽早行腰椎穿刺, 对本病的早期诊断具有重要意义。

1962 年 Bruyn [16]提出了 Mollaret 脑膜炎的诊断标准: ① 反复发热伴脑膜刺激征; ② 间歇性发作, 发作间期无任何症状和体征, 发作间期持续数周或数月; ③ 发作期脑脊液中多种细胞混合出现, 包括内皮样细胞、中性粒细胞、淋巴细胞; ④ 病程具有自限性, 不遗留任何后遗症; ⑤应用现代检查技术不能发现任何致病微生物。1979 年 Galdi [17]对上述诊断标准做出了补充: ① 本病可以不发热; ② 约 50% 患者除了有脑膜刺激征外, 存在其他短暂的神经系统症状和体征; ③ 间歇期可以从几天到几年; ④ 脑脊液中 γ 球蛋白可以升高。

本例患者为中年男性, 5 年来反复发作发热伴头痛, 每次症状持续 1 周左右完全好转, 不遗留任何后遗症, 发作间期无任何症状及体征, 腰椎穿刺示脑脊液细胞数增加, 以单核细胞为主, 蛋白质轻度升高, 葡萄糖基本正常, 患者在第 3 次脑膜炎发作时 NGS 检查发现 HSV-1 核酸序列阳性, 多次脑电图、颅脑 MRI 检查均无异常, 给予抗病毒及对症治疗后症状完全好转, 虽然本例患者未在脑脊液中发现 Mollaret 细胞, 但其临床表现及整个复发过程符合 Mollaret 脑膜炎的诊断标准。

已知三种 α 疱疹病毒与中枢神经系统感染密切相关, 包括 HSV-1、HSV-2 和水痘带状疱疹病毒 (Varicella zoster virus, VZV), 它们是嗜神经 DNA 病毒, 具有在中枢神经系统侵入和复制的能力, 以及在周围神经系统的神经节中建立潜伏感染的能力[18] [19]。HSV-1 往往经口腔或鼻粘膜感染, 常会导致唇疱疹, 或较少发生口腔炎、角膜炎、结膜炎或生殖器疱疹, 主要潜伏于三叉神经节的感觉神经元; HSV-2 常发生于性传播, 通常与生殖器疱疹密切相关, 主要潜伏于骶神经节的感觉神经元; VZV 初次感染产生水痘, 之后可以在任何神经节中潜伏感染, 再激活后可以导致带状疱疹[20] [21]。虽然目前病毒重新激活的原因相对未知, 但外源性感染、过度劳累、情绪紧张、发烧及免疫失衡往往会导致先前静止的病毒重新激活, 从而经过脑脊液逆行播散导致无菌性脑膜炎反复发生[22]。Lee [23]及 Rosenberg [4]等研究提示 HSV-1、HSV-2 及 VZV 发病特点有所差异, 由 HSV-1 引起的复发性脑膜炎常以男性占优势, 感染主要发生在夏季, 而 HSV-2 复发的平均年龄为 40 岁, 70% 的病例报告为女性, VZV 感染呈双峰年龄分布, HSV-2 和 VZV 感染全年发生。回顾既往研究, HSV-2 作为 Mollaret 脑膜炎最常见的病因, 85% 的 Mollaret 脑膜炎与之相关, 而 HSV-1 所致的 Mollaret 脑膜炎罕有文献报道。本文病例特殊之处在于其发病原因为 HSV-1。

本案例值得关注的是, 患者在最初 2 次脑膜炎发作时, 除发热、头痛及脑膜刺激征外还伴有全面强直 - 阵挛发作, 追问病史, 患者否认既往癫痫发作, 并且脑膜炎发作间期无神经功能缺损症状。分析其原因可能为: 当患者受到各种非特异性刺激时, 机体免疫力下降, 在三叉神经节中潜伏的 HSV-1 被激活后通过三叉神经或嗅神经向额、颞叶和边缘系统播散[24]。额叶为皮层运动中枢, 颞叶与精神、行为功能密切相关, 这些部位的病灶易导致癫痫发作, 尤其当患者伴有高热时, 易影响神经膜的稳定性, 降低致痫阈, 更易诱发癫痫发作, 并且脑膜炎病情严重时, 会影响脑神经, 引起交感神经兴奋, 就可能会导致脑神经元异常放电。通过中国知网、万方医学网和维普医学网检索关键词“Mollaret 脑膜炎、良性复发性无菌性脑膜炎”; 通过 PubMed、Medline 数据库检索关键词“Mollaret's meningitis、Benign recurrent aseptic Meningitis 及 Recurrent meningitis”, 未发现 HSV-2 感染致 Mollaret 脑膜炎继发癫痫发作报道, 猜测癫痫发作是 HSV-1 不同于 HSV-2 致脑膜炎的特殊表现, 不过这需要未来研究进一步证实。

典型 Mollaret 脑膜炎是一种自限性良性疾病, 但治疗仍存在争议。既往研究提示使用抗病毒药物可

能会增加脑膜炎发作的频率[2], 也有研究表明静滴阿昔洛韦(5~10 mg/kg, 每8小时一次, 持续7~10天)有助于减轻症状持续时间及严重程度, 可导致感染迅速缓解[20]。吡喹酮可抑制环氧化酶的活性, 使得花生四烯酸不能经过环氧化酶氧化成前列腺素, 从而减轻发热, 是既往病例报告中治疗 Mollaret 脑膜炎唯一有效的非甾体抗炎药[25]。还有文献报道秋水仙碱可能会减少脑膜炎发作频率和降低严重程度[26]。因此, 临床医生应谨慎的使用药物。

4. 结论

综上所述, 我们应加强对 Mollaret 脑膜炎的认识, 做到早期发现、早期诊断, 缩短患者的住院时间、减少不必要的药物和检查, 减轻患者对疾病的焦虑、恐慌情绪。

声明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Sehgal, A., Pokhrel, E., Castro, W.R. and Haas, C.J. (2021) Mollaret's Meningitis: A Rare Entity. *Cureus*, **13**, e15264. <https://doi.org/10.7759/cureus.15264>
- [2] Kirkland, Z., Jeffery, R.E., Conte, J., George, J. and Mercado, R. (2020) Recurrent Aseptic Meningitis from Herpes Simplex Virus-2: Mollaret's Meningitis in a 30-Year-Old Female. *Cureus*, **12**, e11623. <https://doi.org/10.7759/cureus.11623>
- [3] Jones, C.W. and Snyder, G.E. (2011) Mollaret Meningitis: Case Report with a Familial Association. *American Journal of Emergency Medicine*, **29**, 840.e841-840.e842. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.02.008>
- [4] Rosenberg, J. and Galen, B.T. (2017) Recurrent Meningitis. *Current Pain and Headache Reports*, **21**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0635-7>
- [5] Casas Rodriguez, S., Manzur Guin, A., Pena Miralles, C. and Fernandez Viladrich, P. (2006) Characteristics of Meningitis Caused by Ibuprofen—Report of 2 Cases with Recurrent Episodes and Review of the Literature. *Medicine*, **85**, 214-220. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000229757.78057.50>
- [6] Abi-Fadel, F., Harasiuk, K. and Ng, M. (2012) Mollaret's Meningitis: 65 Years of History. *Internal and Emergency Medicine*, **7**, S15-S16. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0535-5>
- [7] Kc, Y., Nandan, A., Ford, S. and Desai, N. (2023) Unfolding a Case of Budd-Chiari Syndrome and Recurrent Aseptic Meningitis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, **75**, 1391-1398. <https://doi.org/10.1002/acr.25082>
- [8] Poulidakos, P.J., Sergi, E.E., Margaritis, A.S., Kioumourtzis, A.G., et al. (2010) A Case of Recurrent Benign Lymphocytic (Mollaret's) Meningitis and Review of the Literature. *Journal of Infection and Public Health*, **3**, 192-195. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2010.09.006>
- [9] Petersen, P.T., Bodilsen, J., Jepsen, M.P.G., Hansen, B.R., et al. (2023) Benign Recurrent Lymphocytic Meningitis (Mollaret's Meningitis) in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/ene.16081>
- [10] Park, B., Harish Bindiganavile, S., Nakawah, M.O., Bhat, N. and Lee, A.G. (2021) Neuro-Ophthalmic Manifestations of Mollaret Meningitis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, **41**, e407-e409. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001152>
- [11] Fan, Z., He, Y., Sun, W., Li, Z., Ye, C. and Wang, C. (2023) Amoxicillin-Induced Aseptic Meningitis: Clinical Features, Diagnosis and Management. *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 301. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01251-y>
- [12] Gadhya, K.P. and Nookala, V. (2020) A Rare Case of Mollaret's Meningitis Complicated by Chronic Intractable Migraine and Papilledema: Case Report and Review of Literature. *Cureus*, **12**, e7026. <https://doi.org/10.7759/cureus.7026>
- [13] Edi, V.M., Rao, P., Igo, J.O., Odega, A.S., Soladoye, E., Ibeneme, C.N. and Okobi, O.E. (2023) Mollaret's Syndrome: A Case Report. *Cureus*, **15**, e38559. <https://doi.org/10.7759/cureus.38559>
- [14] Dylewski, J.S. and Bekhor, S. (2004) Mollaret's Meningitis Caused by Herpes Simplex Virus Type 2: Case Report and Literature Review. *The European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **23**, 560-562. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1164-y>

-
- [15] Gluck, L., Robbins, M. and Galen, B. (2019) Mollaret Cells in Recurrent Benign Lymphocytic Meningitis. *Neurohospitalist*, **9**, 49-50. <https://doi.org/10.1177/1941874417754029>
- [16] Bruyn, G.W., Straathof, L.J. and Raymakers, G.M. (1962) Mollaret's Meningitis: Differential Diagnosis and Diagnostic Pitfalls. *Neurology*, **12**, Article No. 745. <https://doi.org/10.1212/WNL.12.11.745>
- [17] Ap, G. (1979) Benign Recurrent Aseptic Meningitis (Mollaret's Meningitis): Case Report and Clinical Review. *Archives of Neurology*, **36**, 657-658. <https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500460091018>
- [18] Rechenchoski, D.Z., Faccin-Galhardi, L.C., Linhares, R.E.C. and Nozawa, C. (2017) Herpesvirus: An Underestimated Virus. *Folia Microbiologica (Praha)*, **62**, 151-156. <https://doi.org/10.1007/s12223-016-0482-7>
- [19] 赵丽, 王佳伟. 复发性脑炎/脑膜炎管理策略[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(1): 38-45. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6731.2022.01.006>
- [20] Shalabi, M. and Whitley, R.J. (2006) Recurrent Benign Lymphocytic Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, **43**, 1194-1197. <https://doi.org/10.1086/508281>
- [21] Akanuma, H., Ueno, S.I., Tanaka, S., Matsuda, N. and Kanai, K. (2022) Mollaret Meningitis Caused by Varicella-Zoster Virus: A Case Report. *Cureus*, **14**, e31834. <https://doi.org/10.7759/cureus.31834>
- [22] Chand, S., Thapa, S., Gautam, K., Twayana, A.R., Laguio-Vila, M.R. and Elsourbagy, T. (2021) Benign Recurrent Aseptic Meningitis (Mollaret's Meningitis) in an Elderly Male: A Case Report. *JNMA Journal of Nepal Medical Association*, **59**, 916-918. <https://doi.org/10.31729/jnma.6950>
- [23] Lee, G.H., Kim, J., Kim, H.W. and Cho, J.W. (2021) Herpes Simplex Viruses (1 and 2) and Varicella-Zoster Virus Infections in an Adult Population with Aseptic Meningitis or Encephalitis: A Nine-Year Retrospective Clinical Study. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e27856. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027856>
- [24] Steiner, I., Kennedy, P.G. and Pachner, A.R. (2007) The Neurotropic Herpes Viruses: Herpes Simplex and Varicella-Zoster. *The Lancet Neurology*, **6**, 1015-1028. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70267-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70267-3)
- [25] Kawabori, M., Kurisu, K., Niiya, Y., Ohta, Y., Mabuchi, S. and Houkin, K. (2019) Mollaret Meningitis with a High Level of Cytokines in the Cerebrospinal Fluid Successfully Treated by Indomethacin. *Internal Medicine*, **58**, 1163-1166. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1676-18>
- [26] Mora, J.S. and Gimeno, A. (1980) Mollaret Meningitis: Report of a Case with Recovery after Colchicine. *Annals of Neurology*, **8**, 631-633. <https://doi.org/10.1002/ana.410080616>