

CÈL·LULES DE MOLLARET EN LÍQUID CÈFALO-RAQUIDI DE PACIENT AMB MENINGITIS PER VIRUS VARICEL·LA ZÒSTER

F. García Moreno, A. Lloret Daga, M.L. Surrallés Calonge, M. Pérez Olabarría, X. Morlius Aizarna, C. González Mínguez, C. Ferrer Cassadó, L. Luizaga Velasco, X. Tarroch Sarasa

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa (Barcelona)

INTRODUCCIÓ

Després d'una primera infecció, el virus varicel·la zòster estableix una infecció latent als ganglis de l'arrel dorsal de la medul·la espinal o als ganglis sensorials dels nervis cranials. La reactivació simptomàtica d'aquest virus és infreqüent i, en tal cas, sol succeir només una vegada a la vida donant lloc a les manifestacions epidèrmiques conegudes com herpes zòster (els virus de l'Herpes simple de tipus 1 i 2 solen reactivar-se amb més freqüència). Tot i així, de vegades el virus pot passar des d'aquests ganglis al líquid cèfalo-raquidi (LCR) per transport axonal, provocant un quadre de meningitis.

CAS CLÍNIC

Home de 85 anys que ingressa a Urgències per un quadre sobtat de desorientació i confusió després de dos dies de debilitat física (el dia abans de l'ingrés estava bé cognitivament i, fins uns dies enrera, era completament

autònom per les activitats bàsiques de la vida diària); durant les primeres hores de l'ingrés fa un primer pic de febre (38°C). Donat que el pacient pren anticoagulants, des d'Hemostàsia suggereixen esperar 48 hores després de l'última presa de la medicació per fer una punció lumbar. Davant la sospita d'una meningitis, s'inicia tractament amb Aciclovir i antibiòtics aconseguint-se una millora en l'estat conductual del pacient.

La punció lumbar proporciona material per a l'estudi bioquímic i microbiològic; al nostre Servei arriba un tub amb 0,2 cc de líquid transparent que ens permet fer una única extensió amb la citocentrífuga per tenyir amb Papanicolaou.

L'extensió mostra abundant cel·lularitat formada per limfòcits i per cèl·lules grans d'aspecte histiocitari. Les cèl·lules limfocitàries són d'aspecte polimorf amb presència d'alguns limfòcits grans amb contorn nuclear lleument irregular i amb cromatina granular (figura 1).

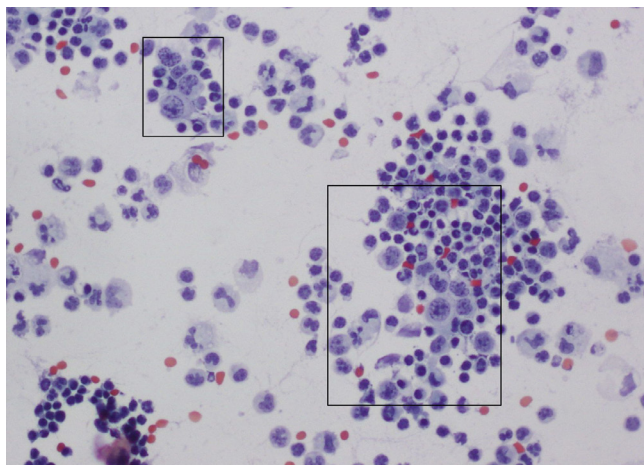


Figura 1. Limfòcits atípics. PAP, x20.

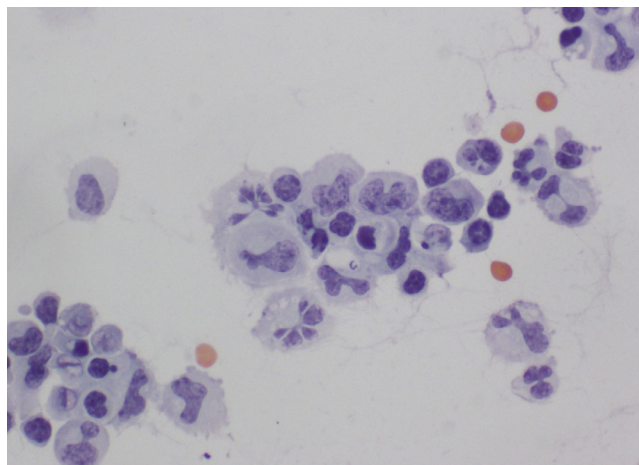


Figura 2. Cèl·lules de Mollaret. PAP, x40.

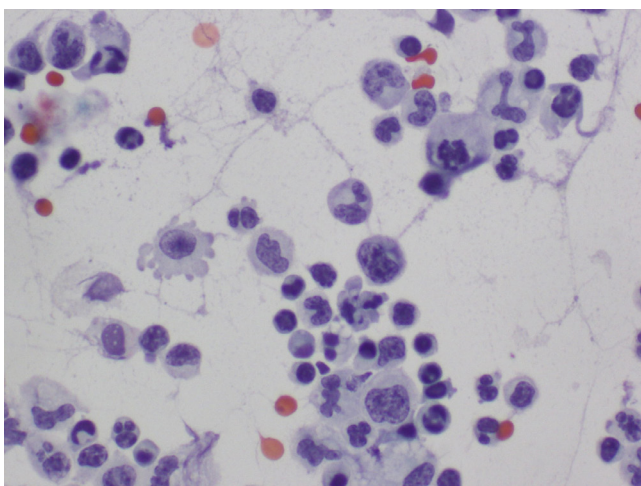


Figura 3. Pseudopodis. PAP, x40.

Les cèl·lules d'aspecte histiocitari mostren lleus canvis degeneratius, citoplasma clar i nuclis amb morfologia variable entre la reniforme-bilobulada i la polilobulada amb marcades invaginacions de la membrana (cèl·lules de Mollaret, figura 2).

D'altra banda, el cultiu per bacteris dona un resultat negatiu als cinc dies (com també succeirà un mes més tard amb el cultiu per micobacteris), mentre que la PCR per detectar diversos virus i espècies bacterianes (Mètode: PCR Multiplex) mostra un resultat positiu per virus varicel·la zòster i negatiu per virus Herpes simple de tipus 1 i 2.

A la vista dels resultats de Microbiologia, es fa un diagnòstic citològic de "Abundant cel·lularitat limfocitària i monocítica polimorfa" amb una nota afegida que diu: "Les alteracions morfològiques trobades estan relacionades amb el context de meningitis vírica".

COMENTARIS

- Diagnòstic diferencial

Les meningitis produïdes per virus del grup Herpes zòster juntament amb les produïdes per altres virus, per criptococs, o la malaltia de Lyme produeixen pleocitosi limfocítica al LCR amb freqüents canvis reactius prominents que poden fer pensar en un limfoma (1, 2). Per reduir el risc de donar un fals positiu, podem tenir en compte que:

-els limfomes mostren una població més homogènia de cèl·lules atípiques i les mitosis són més habituals aquí que a les meningitis bacterianes o víriques, on són ocasionals;

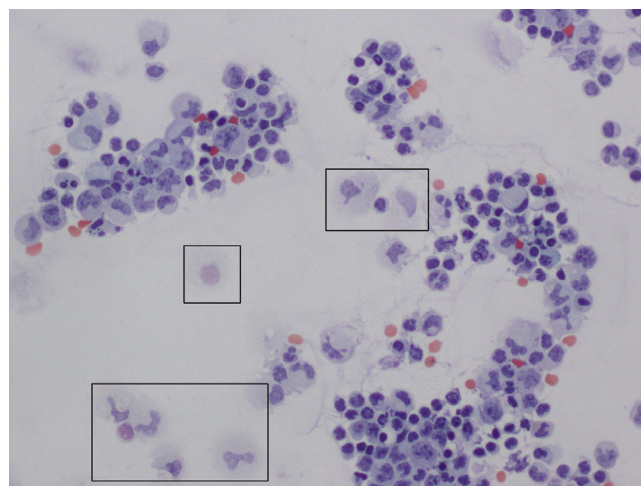


Figura 4. "Ghost cells". PAP, x20.

-si hi ha un predomini evident de limfòcits T, és poc probable que es tracti d'un limfoma;

-al SNC, la major part dels limfomes són de tipus B amb expressió monoclonal de cadenes lleugeres;

- si hi hagués un clar predomini de limfòcits B amb expressió policlonal de cadenes lleugeres, això aniria a favor de la malaltia de Lyme.

- Cèl·lules de Mollaret

Són monòcits amb una morfologia nuclear variable que va des de la reniforme o bilobulada ("footprint") fins a la polilobulada amb profundes invaginacions ("en fulla de trèvol"); a més, poden mostrar pseudopodis citoplasmàtics (figura 3). Són la principal característica de la meningitis de Mollaret, però no són específiques d'aquesta entitat ja que també han estat descrites en infeccions víriques (varicel·la zòster, herpes simple 1 i 2, West Nile), així com a entitats de tipus no infeccioses com la sarcoïdosi o la malaltia de Behçet.

Apareixen durant les primeres 24 hores des del començament dels signes neurològics però, donada la seva fragilitat, mostren tendència a degenerar i lissar-se ("ghost cells", figura 4), i a desaparèixer ràpidament donant pas a un predomini de limfòcits en la cel·lularitat que s'observa al LCR (1, 3, 4).

- Meningitis asèptica

Parlem de meningitis asèptica quan 1) al LCR no s'observen microorganismes amb la tinció de Gram, i 2) els cultius habituals per detectar bacteris al LCR són negatius.

RODA DE CASOS

Normalment està causada per un virus i les característiques citològiques del LCR són inespecífiques: hi ha un increment en el nombre de limfòcits i monòcits (pleocitosi), pot haver-hi una petita proporció de limfòcits atípics (grans, amb contorn nuclear irregular i amb nuclèol prominent), i normalment no es detecten inclusions nuclears víriques (com ha estat al cas que presentem). Com altres causes de meningitis asèptica s'ha suggerit l'ús de determinats fàrmacs (AINE's, immunodepressors, certs antibiòtics), trastorns autoimmunitaris (artritis reumatoide, LES), o el trencament de quists cerebrals amb alliberament de líquid i de cèl·lules a l'espai subaracnoidal (1, 3, 4).

- Meningitis de Mollaret

És una meningitis asèptica benigna molt rara, de causa desconeguda, normalment autolimitada i freqüentment recurrent on els episodis poden estar separats per un període que va des d'uns dies fins a alguns anys. Tot i que a la bibliografia sol relacionar-se molt sovint la meningitis de Mollaret amb infeccions víriques, principalment per virus Herpes simple de tipus 2, segons Sehgal et al., el seu diagnòstic hauria de reservar-se per aquells casos on no hi ha una etiologia infecciosa detectable (cultiu i PCR negatius) (3, 4).

CONCLUSIONS

Donat que aquesta patologia no dona lloc a uns canvis citomorfològics específics, el diagnòstic de la meningitis per virus varicel·la-zòster no pot fer-se a partir de l'examen citològic de mostres de líquid cèfalo-raquidi, sinó que s'ha de recórrer a tècniques de microbiologia. La morfologia cel·lular juntament amb els resultats de microbiologia (i, si és possible, amb l'estudi de citometria de flux) ens ajuden a evitar donar un fals positiu. ■

Bibliografia

1. Edmund S. Cibas. Cerebrospinal fluid. A: Cibas S, Ducatman BS, editors. Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates. Fourth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p.171-195.
2. Adam D. Toll, Yener S. Erozan. Central Nervous System. A: Bibbo M, Wilbur DC, editors. Comprehensive Cytopathology. Fourth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.342-352.
3. Edmund S. Cibas. Cerebrospinal fluid cytology. A: Atkinson BF. Atlas of diagnostic cytopathology. First Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992. p.239-263.
4. Sehgal A, Pokhrel E, Castro WR, Haas C.J. Mollaret's meningitis: A rare entity. Cureus [Internet]. 2021 May [Consultado Jan 2024]; 13(5): e15264. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34189002>