

MENINGITE ASSÉTICA ASSOCIADA À TERAPÊUTICA COM IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA

ASEPTIC MENINGITIS ASSOCIATED WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN

Telma Francisco, David Lito, Inês Girbal, Florbela Cunha
Serviço de Pediatria, Hospital de Reynaldo dos Santos

Acta Pediatr Port 2014;45:235-238

ABSTRACT

Aseptic meningitis can be an adverse drug reaction to intravenous immunoglobulin. We describe a previously healthy 4-year-old boy, admitted for idiopathic thrombocytopenic purpura. He received two infusions of intravenous immunoglobulin. Four hours after the last administration the patient developed a meningeal syndrome. Analysis of cerebrospinal fluid revealed 500 cells/ μL (predominantly neutrophils) and normal biochemistry. Bacteriological and virological tests were negative. After 48h he was asymptomatic. Given the absence of other aetiological factors and the temporal relationship between the administration of immunoglobulin and the development of symptoms, we believe the patient had an aseptic meningitis related to intravenous immunoglobulin. This therapy may cause headache, fever and vomiting; however, lumbar puncture is not usually performed, so this complication may be underdiagnosed.

Keywords: Aseptic meningitis; Intravenous immunoglobulin; Idiopathic thrombocytopenic purpura.

RESUMO

A meningite assética pode ser uma complicação da terapêutica com imunoglobulina endovenosa. Apresentamos o caso de um rapaz de 4 anos de idade, previamente saudável, internado por púrpura trombocitopénica imune. Recebeu duas doses de imunoglobulina endovenosa. Quatro horas após a última administração, iniciou síndrome meníngea. O líquido cefalorraquidiano revelou 500 células/ μL , com predomínio de neutrófilos, e bioquímica normal. Os exames bacteriológico e virológico foram negativos. Ficou assintomático após 48 horas. Dada a ausência de outro fator etiológico e a relação temporal com a administração da imunoglobulina, admitimos tratar-se de uma meningite após imunoglobulina endovenosa. Esta terapêutica pode causar cefaleias, febre e vômitos; contudo, habitualmente não se efetua punção lombar, pelo que esta complicação pode eventualmente estar subdiagnosticada.

Palavras-chave: Meningite assética; Imunoglobulina endovenosa; Púrpura trombocitopénica imune.

INTRODUÇÃO

A terapêutica com altas doses de imunoglobulina endovenosa (IgEV) é cada vez mais utilizada em diversas patologias. Na criança, está aprovada para o tratamento da púrpura trombocitopénica imune (PTI), doença de Kawasaki, imunodeficiências, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), entre outras¹.

É habitualmente considerada uma terapêutica segura. A frequência dos efeitos adversos varia entre 1 e 81%² e estes podem ser imediatos ou tardios². Os primeiros ocorrem cerca de 30 minutos após a administração e incluem cefaleias (mais comum), mal-estar, dispneia, mialgias, dor lombar e vômitos². Habitualmente são ligeiros, excetuando-se as reações anafiláticas². Os efeitos adversos tardios surgem mais raramente, podem ser graves e incluem insuficiência renal aguda, fenómenos tromboembólicos, neutropénia, anemia hemolítica autoimune, meningite assética (MA), reações cutâneas e artrite. Num estudo que envolveu 38 crianças tratadas com IgEV por PTI, a incidência de complicações neurológicas, nomeadamente cefaleias e MA foi de 34%³. O primeiro caso de MA associado à terapêutica com IgEV foi descrito em 1988⁴. Desde então, vários relatos deste efeito adverso têm sido publicados⁵⁻⁹.

CASO CLÍNICO

Rapaz de 4 anos de idade, saudável, internado por PTI, com número total de plaquetas de $4 \times 10^3/\mu\text{L}$. Foi iniciada terapêutica com IgEV (Octagam® a 5%, Octapharma) na dose de 800 mg/kg. Foi necessária uma segunda administração 24 horas depois, na dose de 1 g/kg. Ambas as perfusões decorreram em oito horas, com aumento gradual do ritmo, sem reações durante as mesmas.

Quatro horas após a última administração, iniciou subitamente febre (temperatura axilar 38,4°C), cefaleias frontais, prostração, vômitos, rigidez da nuca e sinal

de Kernig positivo. Analiticamente, apresentava parâmetros de infeção bacteriana negativos e aumento do número de plaquetas (Tabela 1). Foi realizada punção lombar (PL), com saída de líquido cefalorraquidiano (LCR) hipertenso, com 500 células/ μL , com predomínio de neutrófilos, bioquímica normal e exame bacteriológico direto negativo. Foi iniciada terapêutica com ceftriaxone. A pesquisa de antígenos capsulares, o exame bacteriológico cultural e a pesquisa de vírus no LCR foram negativos (Tabela 2) e as hemoculturas estéreis. As serologias virais não viriam a ser compatíveis com infeção recente. Verificou-se uma evolução favorável, com resolução da sintomatologia após 48 horas. Cumpriu 10 dias de terapêutica.

O doente teve alta assintomático e posteriormente foi seguido em consulta de pediatria, ao longo de um ano, mantendo-se sem discrasias hemorrágicas, com exame neurológico sem alterações e plaquetas dentro dos valores normais.

DISCUSSÃO

A MA associada à terapêutica com IgEV é uma complicação rara. Contudo, sintomas como cefaleias, febre e vômitos habitualmente não levam à realização de PL, pelo que admitimos que esta complicação possa estar subdiagnosticada. A sua frequência na literatura varia entre 1 e 17%^{2,9,10}. Tem sido descrita em crianças e adultos e no decurso de diversas patologias, nomeadamente PTI, doença de Kawasaki, miastenia gravis, neutropénia imune e neuropatias⁸. Os sintomas habitualmente têm um início abrupto, entre seis e 48 horas após a administração, mas também podem surgir durante a perfusão. Geralmente cursa com cefaleias (96%), febre (92%) rigidez da nuca (89%), letargia (23%), fotofobia (34%), náuseas e vômitos (86%)^{2,8}.

O LCR revela pleocitose, podendo atingir valores superiores a 7000 células/ μL ⁴, com predomínio de neutrófilos⁸ ou eosinofilia ligeira⁹, proteinorráquia normal ou elevada e glicorráquia normal ou baixa⁸. As características clínicas e laboratoriais podem ser indistinguíveis das meningites bacterianas, mas todos os casos descritos

Tabela 1. Avaliação laboratorial do doente ao longo do internamento

	Na admissão	No terceiro dia de internamento
Hemoglobina	12,6 g/dL	12,5 g/dL
Leucócitos	13200 x 10 ³ / μL (neutrófilos: 37,6%, linfócitos 52,9%)	16300 x 10 ³ / μL (neutrófilos: 78,7%, linfócitos 13,4%)
Plaquetas	20 x 10 ³ / μL	110 x 10 ³ / μL
Proteína C reativa	0,2 mg/dL	0,2 mg/dL
Tempo de protrombina	11,5s (controlo 11,2s)	-
Tempo de tromboplastina parcial ativada	27,0s (VR: 24,0 - 33,0s)	-
Eletroforese das proteínas	γ -globulina: 30,4% (valores de referência: 15 - 19)	-
Imunoglobulinas e complemento	Normal	-
TASO	564 U/L (VR: <150 U/L)	-
VIH 1 e 2	Negativo	-
Serologias vírus hepatites	Negativo	-
Serologia EBV	EBNA (+); VCA-IgG (+); VCA-IgM (-)	-
Serologia CMV	IgG (+); IgM (-)	-
Serologia parvovirus B19	IgG (+); IgM (-)	-
Pesquisa vírus respiratórios	Negativo	-
Enterovirus nas fezes	Negativo	-

CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr; s, segundos; TASO, título de anti-estreptolisina O; VIH, vírus da imunodeficiência humana; VR, valor de referência.

Tabela 2. Exame do líquido cefalorraquidiano

Aspecto	Hipertenso, límpido
Células	500/ μ L, predomínio neutrófilos
Glicorráquia	64 mg/dL
Proteinorráquia	54 mg/dL
Exame bacteriológico direto	Negativo
Antígenos capsulares (<i>H. influenza</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> A, B e C)	Negativo
Exame bacteriológico cultural	Negativo
PCR para CMV, enterovírus, adenovírus, influenza A e B e parainfluenza 1, 2 e 3	Negativa

CMV, citomegalovírus; PCR, *polimerase chain-reaction*.

tiveram um curso autolimitado de três a cinco dias e um prognóstico favorável. No caso descrito, a sintomatologia surgiu quatro horas após a segunda dose. As manifestações clínicas, a evolução e as alterações do LCR estão de acordo com as relatadas na literatura.

Esta complicação parece ser independente da preparação comercial, o que permite excluir o excipiente como fator etiológico. Não depende da quantidade infundida (0,4 - 2 g/kg/dia) nem da velocidade da perfusão (desde oito horas a vários dias)^{2,4-7,9}.

A etiopatogenia é desconhecida, tendo sido propostos diversos mecanismos⁹:

- Ativação do sistema de complemento por macroagregados de IgG;
- Penetração da IgG através da barreira hemato-encefálica e ativação de reação imune local;
- Interação da IgG com determinantes antigénicos do endotélio dos vasos meníngeos com libertação subsequente de citocinas.

Verificou-se que a dinâmica da imunoglobulina no LCR corresponde ao curso dos sintomas neurológicos na MA: esta permanece no LCR até 48 horas após a interrupção da administração e a sua concentração vai diminuindo ao mesmo tempo que os sintomas neurológicos vão melhorando¹¹. Pensa-se que as cefaleias e a MA poderão constituir um *continuum* de manifestações do mesmo fenómeno, o que é difícil de provar, dado que a maioria dos doentes que apresenta apenas cefaleias não é submetida a PL⁴.

Existem casos de recorrência da MA no mesmo doente, com lotes e/ou preparações comerciais e/ou taxas de perfusão diferentes⁹. Foram também descritas situações de não recorrência com a mesma preparação comercial e dose⁴. Está ainda reportado na literatura o caso de um doente pediátrico que, apesar da MA, manteve a tera-

pêutica com IgEV devido a trombocitopenia persistente, tendo evoluído sem sequelas⁵.

Foi sugerido também que a história prévia de enxaqueca poderia constituir um fator de risco para o desenvolvimento de MA⁹.

Para a prevenção do reaparecimento desta complicação propõe-se que a administração de IgEV seja iniciada com uma taxa de perfusão lenta, com aumento gradual do ritmo, e que seja realizada pré-hidratação e ingestão de fluidos durante a terapêutica; foi também sugerida pré-medicação com paracetamol e anti-histamínicos². O papel dos corticoides é controverso^{9,12}.

No caso apresentado, dada a relação temporal entre a administração da IgEV e o aparecimento dos sintomas, associados à ausência de outro fator etiológico, admitimos tratar-se de um caso de MA relacionada com esta terapêutica, tal como descrito na literatura.

O início agudo de uma síndrome meníngea num doente com trombocitopenia grave poderia sugerir o desenvolvimento de hemorragia intracraniana, cuja valorização pode determinar a realização de exames imagiológicos como tomografia computadorizada crânio-encefálica. Neste caso, a avaliação laboratorial revelou o aumento do número de plaquetas (superior a 100 x 10³/ μ L), levando à realização de PL, cujos resultados desfavoreceram esta hipótese.

No caso descrito optou-se por iniciar antibioterapia, embora a análise *à posteriori* revele uma relação temporal entre a administração da terapêutica e o aparecimento da sintomatologia, bem como um exame citológico do LCR favoráveis à hipótese de meningite asséptica. Dado que o quadro clínico e a análise citológica do LCR poderão ser indistinguíveis da meningite bacteriana nestes casos, tem-se discutido a necessidade de antibioterapia empírica até estarem disponíveis os resultados das culturas do LCR. A gravidade da hipótese de uma meningite bacteriana pode justificar a instituição de antibioterapia, de acordo com a apresentação clínica do doente.

Com a descrição deste caso pretendemos alertar para este efeito adverso, dado que a IgEV é uma terapêutica utilizada frequentemente. Na PTI, torna-se importante reconhecer esta complicação, pois poderá, em certas circunstâncias, evitar-se um exame invasivo (PL num doente trombocitopénico)^{4,7} ou, de acordo com a valorização da restante apresentação clínico-laboratorial, desnecessário (tomografia computadorizada crânio-encefálica). Há ainda que ter em conta que outras doenças que necessitam da administração de IgEV podem, elas próprias, cursar com MA, como é o caso da doença de Kawasaki e do lúpus eritematoso sistémico; nestas, há assim que ponderar se o quadro neurológico se deve

a uma reação à terapêutica ou a um agravamento da doença de base.

A MA que surge no decurso do tratamento com IgEV é uma situação autolimitada que não deixa sequelas. Sendo esta uma terapêutica comprovadamente eficaz em várias patologias graves, a sua administração continua a ser considerada segura.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CORRESPONDÊNCIA

Telma Francisco
telmacarvalhofrancisco@gmail.com

Recebido: 13/01/2011

Aceite: 26/01/2011

REFERÊNCIAS

1. Silvergleid AJ. General principles of the use of intravenous immune globulin (updated 2009 May 26). <http://www.uptodate.com/>.
2. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfel Y. Intravenous Immunoglobulin. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:173-184.
3. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AT. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin. *J Pediatr* 1997;130:281-283.
4. Obando I, Duran I, Martin-Rosa L, Cano JM, Garcia-Martin FJ. Aseptic meningitis due to administration of intravenous immunoglobulin with an unusually high number of leukocytes in cerebrospinal fluid. *Pediatr Emerg Care* 2002;18:429-432.
5. Mitterer M, Pescosta N, Vogetseder W, Mair M, Coser P.. Two episodes of aseptic meningitis during intravenous immunoglobulin therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 1993; 67:151-152.
6. Watson JDG, Joshua DE, Kronenberg H. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:275-276.
7. Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Brock P, Krueger M. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:980-981.
8. Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 1999;159:1185-1194.
9. Sekul EA, Kehul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-262.
10. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 1993;78:35-40.
11. Wada A, Yoshida R, Oda K, Fukuba E, Uchida N, Kitagaki H. Acute encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Am J Neuroradiol* 2005;26:2311-2315.
12. Jayabose S, Mahmoud M, Levendoglu-Tugal O, Sandoval C, Ozkaynak F, Giamelli JJ, et al. Corticosteroid prophylaxis for neurologic complications of intravenous immunoglobulin G therapy in childhood immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:514-517.