CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Meningite Asséptica após administração de Imunoglobulina
– a propósito de um caso clínico

Aseptic Meningitis secondary to endovenous Immunoglobulin administration
– clinical case

Susana Lemos Cabral[1] / **Rosa Sá**[2]
Isabel Ramos[3] / **Joaquim Oliveira**[3]
J. Saraiva da Cunha[4] / **A. Meliço-Silvestre**[5]

Interna do Internato Complementar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Assistente hospitalar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Assistente hospitalar graduado de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Correspondência:
Susana Lemos Cabral
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 – 075 Coimbra
Portugal
Telefone: +351 239 400 400
E-mail: zannacllc@gmail.com

/ Resumo

A imunoglobulina para administração endovenosa é um derivado do plasma utilizado no tratamento de várias patologias do sistema imunitário e infecções víricas. Apesar de ser considerado um tratamento seguro, a sua administração surge, por vezes, associada a efeitos adversos leves a moderados que se resolvem em poucos dias, nomeadamente, cefaleias, mal-estar, náuseas e vómitos, temperaturas sub-febris, urticária, artralgias e mialgias. Um pequeno número de doentes pode desenvolver reacções graves, por vezes fatais que incluem reacções anafilácticas, insuficiência renal aguda, complicações trombóticas e meningite asséptica. Muitas destas complicações surgem em doentes que apresentam condições predisponentes pelo que deve ser feita uma avaliação médica meticulosa de modo a minimizar o risco dos efeitos secundários.
O diagnóstico é difícil e as etiologias infecciosas devem ser excluídas.
Nalguns casos o diagnóstico é confirmado por nova exposição à imunoglobulina endovenosa. A sua administração deve ser monitorizada por uma equipa habituada a reconhecer precocemente e a lidar com os seus efeitos secundários de modo a minimizar os riscos. A evolução clínica da meningite asséptica é geralmente favorável e sem sequelas a longo prazo.

Palavras-chave: meningite asséptica, imunoglobulina endovenosa

/ Abstract

Immunoglobulin for intravenous (i.v.) administration is a plasma product used to treat several immune and viral conditions.
Although considered safe, i.v. immunoglobulin is sometimes associated to slight to moderate adverse effects such as headache, nausea, vomiting, mild fever, rash, arthralgias and myalgias.
However, a small number of patients may develop severe, and even fatal, reactions including anaphylaxis, acute renal failure, thrombotic events and aseptic meningitis.
Many of such side effects appear in patients with predisposing conditions.
Diagnosing these adverse reactions, especially aseptic meningitis, is difficult and mandates the exclusion of infectious ethiologies. In some cases diagnosis can be

confirmed by rechallenging the patient to another immunoglobulin administration. This approach should only be carried out by a trained team.

Key-words: *Aseptic meningitis, intravenous immunoglobulin*

/ Introdução

A imunoglobulina é um derivado do plasma extraído do sangue de vários dadores humanos saudáveis e foi utilizada pela primeira vez em 1952 por Bruton[1] no tratamento de agamaglobulinémia ligada ao cromossoma X. Este produto contém moléculas imunologicamente activas (interferão-γ, factor de transformação de crescimento-β e receptores CD4 solúveis) além de diferentes estabilizadores que variam de acordo com a marca comercial.[2]

A administração endovenosa de imunoglobulina é utilizada no tratamento de uma grande variedade de patologias do sistema imunológico, doenças inflamatórias crónicas e infecções víricas.

No tratamento de substituição de défices de anticorpos são utilizadas doses baixas de imunoglobulina endovenosa (200 a 400 mg/Kg) cada 2 a 3 semanas. Doses altas (1 a 3 g/Kg/ciclo) são administradas como agentes imunomoduladores em muitas doenças imunológicas e inflamatórias.[3] No caso das doenças infecciosas como, por exemplo, nas crianças com síndroma de imunodeficiência adquirida e com hipogamaglobulinémia (IgG <250 mg/dL), a terapêutica com imunoglobulina endovenosa serve de catalizadora do sistema imunológico, diminuindo o número de dias de evolução da doença, o número de dias de hospitalização, o uso de antibióticos e a incidência de infecções graves.[4]

A meningite asséptica é um dos raros efeitos adversos graves, que tende a ocorrer até 48 horas após a infusão de imunoglobina, podendo ter um aparecimento mais tardio, sendo este, geralmente, relacionado com a administração de doses altas.[2,4]

O mecanismo indutor da meningite asséptica, após administração endovenosa de imunoglobulina, não está bem esclarecido. Vários mecanismos têm sido propostos, nomeadamente a irritação local (que tem sido atribuída a diferenças na solubilidade lipídica, na carga iónica, no tamanho das partículas e no pH das substâncias introduzidas no líquido céfalo-raquidiano (LCR)) e a reacção de hipersensibilidade (RH) às imunoglobulinas, aos agentes estabilizadores e às citoquinas libertadas.[5]

As RH dos tipos III e IV são os mecanismos mais prováveis na meningite asséptica associada à administração endovenosa de imunoglobulina em doses altas.[2]

A história prévia de enxaqueca tem sido associada ao desenvolvimento de meningite asséptica após administração de imunoglobulina, parecendo este ser um factor predisponente para o desenvolvimento desta patologia.[5]

A meningite associada à administração endovenosa de imunoglobulina é um diagnóstico de exclusão, sendo necessário eliminar a existência de uma etiologia infecciosa. Isto é particularmente difícil num doente que tenha história de antibioterapia recente, sendo necessário considerar uma meningite parcialmente tratada.[2]

Por isso, na presença de um doente com sinais meníngeos e febre, deve ser feita uma história clínica detalhada de modo a apurar comorbilidades existentes, vacinações e medicações utilizadas e sua relação temporal com o início da sintomatologia, punções lombares efectuadas e infecções víricas recentes.[2,6] Os marcadores de inflamação devem ser pesquisados, nomeadamente a proteína C reactiva, que tende a estar bastante elevada na presença de meningite bacteriana aguda.[6]



No caso de ser efectuada punção lombar, o líquido céfalo-raquidiano (LCR) tende a revelar pleocitose de uma centena a alguns milhares por microlitro, geralmente com um predomínio de polimorfonucleares (embora, também tenham sido reportados casos de predomínio linfocítico[2,7] e eosinofílico)[2,8]. Os níveis de proteínas estão normalmente aumentados e a glicose é normal.[6] As culturas do LCR são, por definição, negativas. A pesquisa de partículas víricas, por PCR, no LCR, é negativa.[6]

A ressonância magnética craniencefálica pode revelar um realce meníngeo.[2]

Quando se suspeita que está em causa uma meningite asséptica induzida por administração endovenosa de imunoglobulina esta deve ser, se possível, descontinuada. Caso persista a suspeita de etiologia infecciosa, deve ser prontamente administrada antibioterapia adequada até que se confirme a negatividade para infecção do S.N.C.[2] Deve-se estimular a ingestão de líquidos e a perfusão endovenosa de soros pode acelerar a resolução do quadro clínico.

No caso do tratamento com doses altas de imunoglobulina voltar a ser necessário, a pré-medicação com uma combinação de analgésicos, antihistamínicos e hidratação, associados a uma taxa de infusão mais lenta, pode prevenir ou minorar o quadro clínico.

O único teste confirmatório de meningite asséptica associada à administração endovenosa de imunoglobulina é a exposição repetida.[2,6] No entanto, é necessário que o doente assine o consentimento informado e deve ser medicamente supervisionado, de forma a documentar a resposta e a oferecer cuidados médicos precoces caso venham a ser necessários.[2] Os sintomas de meningite asséptica nem sempre são recorrentes[9] e o tratamento pode muitas vezes ser continuado se as acções correctas forem instauradas atempadamente.

/ Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 44 anos, caucasóide, residente no concelho da Lousã, que recorre ao Serviço de Urgência (S.U.) em meados de Março de 2007, com quadro de febre (38,8ºC), prostração, arrepios, fotofobia e cefaleia holocraniana de início súbito e intensidade crescente, contínua, sem alívio com paracetamol e com evolução de cerca de sete horas.

Dois dias antes de recorrer ao S.U. fora-lhe administrada imunoglobulina endovenosa, numa dose de 1,5 g/Kg, dividida por duas

doses em dias seguidos, por apresentar um valor de plaquetas muito baixo (30 G/L) e necessitar de efectuar uma extracção dentária.

Tratava-se de uma doente com antecedentes de púrpura trombocitopénica idiopática diagnosticada em 1991, após o nascimento do seu primeiro filho (por cesariana). Em Janeiro de 1998, após o parto (eutócico) do seu segundo filho, houve necessidade de fazer terapêutica com imunoglobulina endovenosa que decorreu sem incidentes. Desde Março de 1998 é seguida regularmente na consulta de Hemostase dos H.U.C., tendo sido proposta e agendada esplenectomia que foi, posteriormente, recusada pela doente (já após realização de vacina anti-pneumocócica). Submetida a apendicectomia há 30 anos e a transplante de córnea há 25 e 16 anos. Referia cefaleias hemicranianas frequentes.

Ao exame físico apresentava-se febril, consciente e orientada, sem sinais de otorreia e/ou rinorreia, sem adenopatias e sem lesões cutâneas. Estava normotensa e eupneica. A auscultação pulmonar era normal. No abdómen apresentava 2 cicatrizes de aspecto cirúrgico correspondentes à cesariana e à apendicectomia a que fora submetida anteriormente. Ao exame neurológico apresentava rigidez da nuca, sinais de Brudzinsky e de Kernig negativos. Não apresentava parésias oculares, nistagmus, alteração dos últimos pares cranianos ou défices focais.

Os exames laboratoriais revelaram uma proteína C reactiva ligeiramente aumentada (3,4 mg/dL) e trombocitopenia (90 G/L).

Foi submetida a tomografia axial computorizada craniencefálica que não revelou alterações.

A punção lombar revelou um líquor límpido e normotenso, cuja análise citoquímica mostrou a presença de pleocitose (2100 células/mm^3) de predomínio polimorfonuclear, proteínas aumentadas (199 mg/dL) e valor de glicose normal (52 mg/dL). O exame directo após coloração por Gram foi negativo. A pesquisa de antigénios de *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitis* (A, B e C) e *E. coli* K1 foi negativa.

Foi iniciada antibioterapia com Ceftriaxona 3 g 12/12 horas e Ampicilina 2 g 4/4h e foi internada no Serviço de Doenças Infecciosas. Iniciou Dexametasona 5 mg 8/8 horas.

Desde o inicio do internamento manteve sempre apirexia, registando-se uma melhoria clínica acentuada após cerca de 36 horas.

As serologias para *Brucella spp*, *Coxiella burnetti* e IgM para *Borrelia* foram negativas. A VDRL foi negativa. A intradermoreacção à tuberculina foi anérgica.

Dois dias após o início do quadro clínico repetiu-se a punção lombar que deu saída a um líquor límpido e normotenso, cuja análise revelou 35 células/mm^3 com predomínio de polimorfonucleares, proteínas 27 mg/dL e valor de glicose normal (54 mg/dL). O doseamento da adenosina desaminase foi de 2,2 U/L. A pesquisa de micobactérias por exame directo e cultura foram negativas assim como o exame directo com Tinta-da-china.

A cultura do L.C.R. da primeira punção foi negativa.

A antibioterapia foi descontinuada mantendo-se vigilância clínica e analítica apertada.

Teve alta ao oitavo dia de internamento sem sequelas.

/ Discussão

O diagnóstico de meningite asséptica induzida pela administração de imunoglobulina endovenosa foi colocado, inicialmente, perante o quadro clínico composto por febre, cefaleia, fotofobia e rigidez da nuca, numa doente submetida à administração de imunoglobulina endovenosa, cerca de 48 horas antes.

No entanto, face aos resultados obtidos do LCR, com uma pleocitose acentuada de predomínio polimorfonuclear, optou-se por iniciar empiricamente antibioterapia, considerando os agentes etiológicos mais prováveis para a hipótese de meningite bacteriana.

A meningite asséptica induzida por imunoglobulina endovenosa é um efeito adverso pouco frequente sendo, geralmente, um diagnóstico de exclusão.[2,10] Parece ocorrer com maior frequência em doentes com história prévia de enxaqueca e em doentes com patologia auto-imune, nomeadamente a púrpura trombocitopénica idiopática e o lúpus eritematoso sistémico. Não está bem esclarecido se estas condições constituem um factor predisponente para a meningite asséptica induzida por fármacos ou se o maior consumo de fármacos nestes doentes (como, por exemplo, anti-inflamatórios não esteróides e imunoglobulina endovenosa) é responsável por esta característica.[2]

Por isso, na abordagem de qualquer doente com febre, cefaleia e sinais meníngeos devem ser pesquisadas a existência de co-morbilidades e administração recente de fármacos.

No caso clínico em questão, tratava-se de uma doente com antecedentes de púrpura trombocitopénica idiopática que referia enxaquecas frequentes.

Dois dias após o internamento obtivemos o resultado da cultura do líquido cefalo-raquídeo que foi negativo. Repetimos a punção lombar que revelou uma diminuição muito acentuada do número de células do LCR. Concomitantemente, a doente apresentava uma evolução clínica bastante favorável.

Conjugando o contexto epidemiológico, a evolução clínica e os resultados laboratoriais optou-se por descontinuar a antibioterapia mantendo a doente internada em vigilância.

A doente teve alta sem sequelas após oito dias de internamento.

/ Conclusão

A meningite asséptica deve ser considerada num doente que se apresenta com febre, cefaleia e rigidez da nuca após administração recente de imunoglobulina endovenosa. Os achados no LCR podem ser indistinguíveis dos encontrados na meningite bacteriana aguda com pleocitose moderada, na grande maioria das vezes, mas que também pode, ocasionalmente, ser elevada.[9] Geralmente há um predomínio de polimorfonucleares embora, também tenham sido reportados casos de predomínio linfocítico[2,7] e eosinofílico.[2,8]

A meningite asséptica induzida pela imunoglobulina endovenosa é um diagnóstico de exclusão pelo que, quando não existirem evidências claras sobre a etiologia da meningite, a antibioterapia empírica deve ser iniciada após obtenção de sangue e LCR para cultura.

/ Bibliografia

1. Bruton OC. "Agammaglobulinemia." *Pediatrics* 1952; 16: 722-728.

2. Jolles S., Sewell W.A., Leighton C. "Drug-Induced Aseptic Meningitis: diagnosis and management." *Drug Safety* 2000; 22(3):215-226.

3. Hamrock D.J. "Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy." *International Immunopharmacology* 2006; 6: 535-542.

4. 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.

5. Sekul 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.

6. Nettis E., Calogiuri G., Colanardi M.C., Ferrannini A., Tursi A. "Drug-Induced Aseptic Meningitis." *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* 2003; 3: 143-149.

7. Marotte H., Charrin J.E., Miossec P. "Infliximab-induced aseptic meningitis" *Lancet* 2001, 358, 1784.

8. Patey O., Lacheheb A., Dellion S., Zanditenas D., Jungfer-Bouvier F., Lafaix C. "A rare case of cotrimoxazol-induced eosinophilic aseptic meningitis in an HIV-infected patient" *Scand. J. Infect Dis* 1998, 30, 530.

9. Obando I., Durán I., Martín-Rosa L., Cano J.M., García-Martín F.J. "Aseptic meningitis due to administration of intravenous immunoglobulin with an unusually high number of leukocytes in cerebrospinal fluid." *Pediatric Emergency Care* 2002, 18, 6.

10. Moris G, Garcia-Monco JC. "The challenge of drug-induced aseptic meningitis." *Arch Intern Med* 1999; 159:1185.

INFORMAÇÃO AOS LEITORES / *INFORMATION TO THE READERS*

Errata

No anterior número da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* (Vol. 4 nº 1), o artigo intitulado *"Seroprevalência da hepatite A em infectados por Vírus da Imunodeficiência Humana"* saiu, na página 12, com erros na correspondência do primeiro Autor, que em seguida se corrigem:

Correspondência:

Emília Valadas

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias,

Faculdade de Medicina de Lisboa, Av. Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Tel: 217805274

Fax: 217976242

E-mail: evaladas@fm.ul.pt