

# İntravenöz immünglobulin ilişkili aseptik menenjit: Bir vaka takdimi

Kısmet Çıkı<sup>1</sup>, Yasemin Özsürekci<sup>2,\*</sup>, Şukufe Şirinova<sup>1</sup>, Batuhan Yeke<sup>1</sup>, Özlem Bostancı<sup>1</sup>  
Ateş Kara<sup>3</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi <sup>2</sup>Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı, <sup>3</sup> Pediyatri Profesörü

\*İletişim: yas.oguz99@yahoo.com

**SUMMARY:** Çıkı K, Özsürekci Y, Şirinova Ş, Yeke B, Bostancı B, Kara A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Intravenous immunoglobulin-associated aseptic meningitis: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2015; 58: 72-75.

Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy is used to treat many types of disorders, including immune deficiencies, autoimmune diseases and chronic inflammatory diseases. Besides such frequently observed side effects as fever, headache, nausea, vomiting and myalgia, there may also occur other, more serious side effects: acute renal failure, paralysis, acute myocardial infarction, arrhythmia, anaphylaxis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, acute lung injury related to transfusion, pleural effusion and aseptic meningitis. We thus herein report a case in which complaints of headache and vomiting appeared after IVIG treatment. Symptoms of meningeal irritation also developed and were diagnosed as aseptic meningitis. Given the increasing scope of IVIG use, it is our intent in this paper to emphasize the necessity of awareness among physicians of its potential side effects.

*Key words:* aseptic meningitis, IVIG.

**ÖZET:** İntravenöz immünglobülin (IVIG) uygulamalar immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklar ve kronik enflamatuar hastalıklar gibi tıbbın birçok alanında farklı amaçlarla kullanılmaktadır. İnfüzyon sırasında sık görülen istenmeyen etkileri ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, miyalji gibi yan etkilerinin yanında akut renal yetmezlik, inme, akut miyokard enfarktüsü, aritmi, anafaksi, derin ven trombozu, pulmoner emboli, transfüzyon ilişkili akut akciğer zedelenmesi, plevral efüzyon ve aseptik menenjit gibi hayatı tehdit edici infüzyon sırasında gelişebilen yan etkileri de bulunmaktadır. Biz bu vaka sunumları ile IVIG tedavisi sonrası gelişen baş ağrısı, kusma şikayetleri ile birlikte meninks irritasyon bulguları gelişip aseptik menenjit tanısı alan iki olguyu sunduk. Bu yazı ile amacımız klinik pratiğimizde giderek artan sıklıkta kullanım alanı bulan IVIG ile ilişkili olabilecek yan etkilerin hekimlerce akılda bulundurulması gerekliliğini vurgulamaktır.

*Anahtar kelimeler:* intravenöz immünglobulin, aseptik menenjit, yan etki.

İntravenöz immünglobülin (IVIG) preparatları 5000-10000 dönör plazmasından elde edilmekte ve %95'i immünglobülin(Ig) G ve az oranda IgM ve IgA içermektedir.<sup>1</sup> IVIG uygulamaları immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklar ve kronik enflamatuar hastalıklarda yerine koyma veya tedavi amaçlı kullanılmaktadır.<sup>2</sup> Sık görülen istenmeyen etkileri ateş, huzursuzluk, "flushing", hipo/hipertansiyon, baş ağrısı, bulantı, kusma, döküntü, kaşıntı, öksürük,

bronkospazm, abdominal kramp, göğüs ağrısı, lökopeni, nötropeni, hemoliz, artralji ve miyaljidir. Ciddi yan etkileri ise akut renal yetmezlik, inme, akut miyokard enfarktüsü, aritmi, anafaksi, derin ven trombozu, pulmoner emboli, transfüzyon ilişkili akut akciğer zedelenmesi, plevral efüzyon ve aseptik menenjittir.<sup>3,4</sup> Aseptik menenjit meninks enflamasyonu olup, hastalar baş ağrısı, bulantı, kusma, fotofobi, ağrılı göz hareketleri ve

ense sertliği ile bulgu vermektedir.<sup>5</sup> Beyin-omurilik sıvısında (BOS) lenfosit ağırlıklı hücre artışı görülmekte, ancak bakteriyel patojen saptanmamaktadır.<sup>6</sup>

Bu yazıda IVIG tedavisi sonrası 48 saat sonra baş ağrısı ve kusma şikayeti ile Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran iki olgu IVIG tedavisinin yan etkisi olan aseptik menenjite dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

## Vakaların Takdimi

### Vaka 1

İki gün önce limbik ensefalit ön tanısıyla 2 gr/kg IVIG tedavisi uygulanan on yaşında kız hasta IVIG tedavisinden iki gün sonra hasta baş ağrısı, ateş ve şiddetli kusma şikayetleri ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Acil Polikliniği'ne getirildi. Hastanın başvuru sırasında bakılan vücut sıcaklığı 38 °C derecedeydi. Fizik muayenesinde ense sertliği, Kernig, Brudzinski bulguları olup diğer sistem muayeneleri normaldi. Kranial patolojileri ayırt etmek amacıyla çekilen kranial bilgisayarlı tomografi (BT) limbik bölgedeki hipodansite dışında akut patoloji saptanmadığı şeklinde rapor edildi. Menenjit ön tanısıyla yapılan lumbal ponksiyon sonrası BOS incelemesinde mm<sup>3</sup> de 10 lökosit görüldü. Biyokimyasal incelemelerinde BOS proteini 32 mg/dl , BOS glukozu 44 mg /dl ve eş zamanlı bakılan kan glukozu 101 mg /dl olarak tespit edilen hastada ön planda IVIG ilişkili aseptik menenjit düşünüldü. Fakat bakteriyel etkenler ayırt edilemediğinden hastaya sefotaksim tedavisi başlandı. İzlem sırasında BOS 'dan gönderilen herpes PCR, herpes tip 1-2 IgM, herpes tip 1-2 IgG serolojileri ve aerob kültürünün negatif olduğu öğrenildi. Yedi günlük tedavi ve izlem sonrası BOS kültüründe üreme olmayan, şikayetleri düzelen hasta şifa ile taburcu edildi.

### Vaka 2

İki gün önce idiopatik trombositopenik purpura (ITP) tanısı alan iki buçuk yaşında kız hasta 1 gr/kg IVIG tedavisinden iki gün sonra hasta baş ağrısı, şiddetli kusma şikayetleri ile Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Acil Polikliniği'ne getirildi. Hastanın başvuru sırasında bakılan vücut sıcaklığı 37 °C idi. Evde ateşi olmamıştı. Fizik muayenesinde

ense sertliği, Kernig, Brudzinski bulguları olup diğer sistem muayeneleri doğaldı. Kranial patolojileri ayırt etmek amacıyla çekilen kranial BT de akut patoloji saptanmadı. Menenjit ön tanısıyla yapılan lumbal ponksiyon sonrası BOS'un direk incelemesinde hücre görülmedi. BOS'un biyokimyasal incelemelerinde BOS proteini 38 mg/dl , BOS glukozu 64 mg/dl ve eş zamanlı bakılan kan glukozu 125 mg/dl tespit edilen hastada ön planda IVIG ilişkili aseptik menenjit düşünüldü. Fakat bakteriyel etkenler ayırt edilemediğinden hastaya sefotaksim tedavisi başlandı. İzlem sırasında BOS'dan gönderilen aerob kültürünün negatif olduğu öğrenildi. Yedi günlük tedavi ve izlem sonrası BOS kültüründe üreme olmayan, şikayetleri düzelen hasta şifa ile taburcu edildi.

## Tartışma

İntravenöz immünglobülin ilişkili aseptik menenjitin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kan-beyin engelini geçen allojenik IgG'nin enflamatuar meningeal reaksiyona neden olabileceği belirtilmiştir. Bir başka hipotez ise alerjik hipersensitivite reaksiyonu olup bu hipotez ancak BOS'da eozinofili varlığı ile desteklenebilmektedir.<sup>7</sup> Aseptik menenjit diğer menenjit şekilleriyle benzer klinik özellik göstermekte ve hastalarda en sık ateş (% 86), baş ağrısı (%79) ve ense sertliği (%70) görülmektedir.<sup>8</sup> Bizim her iki hastamızda bu en sık görülen klinik bulgular ile getirilmişti. BOS incelemelerinde nötrofil ağırlıklı lökositoz, protein düzeyinde yükseklik, normal yada düşük glukoz düzeyleri saptanırken, kültürlerde bakteriyel üreme gösterilememesi ile de tanı desteklenmektedir.<sup>6</sup> Bizim vakalarımızın da sadece birinde lökositoz olup her ikisinin de BOS kültüründe üreme olmamıştır. Kemmotsu ve arkadaşlarının<sup>9</sup> yaptıkları bir çalışmada ise Kawasaki hastalığı nedeniyle verilen IVIG tedavileri sonrası aseptik menenjit gelişen dört vaka incelenmiştir. Bu vakaların dördünde ateş şikayeti bulunurken, üçünde baş ağrısı ve bir vakada bulantı ve huzursuzluk olup hepsinin fizik muayenelerinde meningeal iritasyon bulgusu saptanmıştır. Tüm vakaların BOS örneklerinde lökositoz saptanırken, hepsinin BOS glukoz düzeyleri normal ve sadece bir vakanın BOS protein düzeyi yüksek bulunmuştur. Hiçbirinin BOS kültüründe üreme gösterilmemiştir. Bizim de her iki hastamızın BOS biyokimyasal incelemeleri normaldi ve

BOS kültürlerinde bakteriyel üreme tespit edilmedi.

IVIG ilişkili aseptik menenjit vakaları ilk kez 1988 yılında tanımlanmaya başlanmış ve insidansı %11-17 olarak belirtilmiştir.<sup>10</sup> Migren, hipertansiyon ve dehidratasyon IVIG ilişkili aseptik menenjit için predispozan nedenlerdir.<sup>11</sup> IVIG ilişkili aseptik menenjit semptomları IVIG tedavisi sonrası 6-48 saat içinde ortaya çıkmakta ve semptomlar kendi kendini sınırlayıcı özellikte olup beş gün içinde tamamen gerilemektedir.<sup>12</sup> Bildirilen IVIG ilişkili aseptik menenjit vakalarında ölüm hiç rapor edilmemiştir.<sup>13</sup> Çocuklarda IVIG ilişkili aseptik menenjit ITP tedavisi sonrası sık görülmektedir. Kattamis ve arkadaşlarının<sup>14</sup> yaptıkları bir çalışmada ITP nedeniyle IVIG verilmiş 38 vaka değerlendirilmiş ve 13 vakada nörolojik semptomlar olduğu ve bu 13 hastanın 12'sinde meningismus bulguları olduğu belirtilmiştir. Semptomlar 24 saat içinde başlayıp üç gün içinde gerilerken, semptomların IVIG dozlarıyla ilişkisiz olduğu vurgulanmıştır. Bizim her iki olgumuzda da semptomlar IVIG tedavisi sonrası ilk 48 saatte görülmüş ve yine şikayetlerin başlangıcından sonraki 48 saat içinde tamamen kaybolmuştur. Her iki hastamızda şifa ile taburcu olmuştur.

IVIG ilişkili aseptik menenjit vakalarında semptomların süresini azaltan spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması, infüzyon öncesi hidrasyon verilmesi, antihistaminik ve asetaminofen ile premedikasyon yapılmasının aseptik menenjit insidansını azalttığını belirten yayınlar vardır.<sup>15</sup> Literatürdeki bir vaka takdiminde ITP nedeniyle IVIG tedavisi almış olan hasta tedaviden altı saat sonra baş ağrısı ve ateş nedeniyle değerlendirilmiştir. Hasta klinik ve laboratuvar bulguları ile aseptik menenjit olarak değerlendirilmiştir.<sup>11</sup> Bir başka vaka takdiminde 14 yaşındaki yaygın immün değişkenlik nedeniyle IVIG tedavisi verilen hastanın tedaviden 10 gün sonra ateş, baş ağrısı, bulantı ve tonik klonik nöbet ile değerlendirdiği ve hastada aseptik menenjit düşünüldüğü bildirilmiş, tikarsilin-klavulinat ve oflaksisin tedavisinin başladığı antibiyotik tedavisine BOS kültür ve seroloji sonuçları negatif gelene kadar devam edildiği belirtilmiştir.<sup>16</sup> Bizim vakalarımızda da BOS kültür sonuçları çıkana kadar antibiyotik tedavisine devam edilmiştir. Sistemik steroid

ile tedavi edilen bazı vakaların bildirildiği çalışmalar da vardır.<sup>13</sup> Kemmotsu ve arkadaşları<sup>9</sup> bildirdikleri vakaların yarısını 15 mg /kg/gün dozunda intravenöz metilprednizolon ile tedavi ederken, diğer yarısına ise spesifik tedavi vermemişlerdir. Bu yayında tedavi verilen ve verilmeyen vakalar arasında klinik açıdan fark olmadığı belirtilmiştir. Fakat hâlâ tam bir tedavi algoritması bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da her iki vakaya kültür sonuçları çıkana kadar sefotaksim tedavisi verilip hastalar sekelsiz olarak taburcu edilmiştir.

IVIG tedavisi çeşitli endikasyonlar ile sıkça kullanılmaktadır. Uygun endikasyonlar ile verildiğinde etkin bir tedavi yaklaşımı olmakla beraber yan etkilerinin mutlaka göz önünde bulundurulması ve doğru endikasyon ile dikkatli bir şekilde verilmesi gerekmektedir. IVIG tedavisi sonrası özellikle ilk 48 saat içinde gelişen baş ağrısı, kusma ve ateş şikayetlerinin varlığında IVIG ilişkili aseptik menenjit akılda bulunulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Kılıç SŞ. İmmün yetmezlikli hastalarda intravenöz immünglobülin tedavisi. Güncel Pediatri 2003; 1: 92-95.
2. Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. Ann Intern Med 1990; 112: 278-292.
3. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. Int Immunopharmacol 2006; 6: 535-542.
4. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1238-1239.
5. Carpenter CCJ, Elnor JJ, Lederman MM, Mayer KH, Olds GR. Infections of the nervous system. In: Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CC (eds). Cecil Essentials of Medicine (3<sup>rd</sup> ed). Philadelphia: WB Saunders, 1993: 641-651.
6. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. Infect Dis Clin North Am 1990; 4: 592-622.
7. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shonfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol 2005; 29: 173-184.
8. 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.
9. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. Pediatr Rheumatol Online J 2011; 9: 28.

10. Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. Arch Intern Med 1999; 159: 1185-1194.
11. Picton P, Chisholm M. Aseptic meningitis associated with high dose immunoglobulin: case report. BMJ 1997; 315: 1203-1204.
12. Kato E, Shindo S, Eto Y, et al. Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. JAMA 1988; 259: 3269-3271.
13. Rao SP, Teitlebaum J, Miller ST. Intravenous immune globulin and aseptic meningitis. Am J Dis Child 1992; 146: 539-540.
14. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. J Pediatr 1997; 130: 281-283.
15. Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hanninck K, Gillis P. Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. N Engl J Med 1990; 323: 614-615.
16. Kaarthigeyan K, Burli VV. Aseptic meningitis following intravenous immunoglobulin therapy of common variable immunodeficiency. J Pediatr Neurosci 2011; 6: 160-161.