

# Intravenöz İmmunglobuline Bağlı Gelişen Aseptik Menenjit

Çetin TİMUR (\*\*), Betül ÇAKIR (\*), Erkan ÇAKIR (\*), Atilla GEMİCİ (\*), Asım YÖRÜK (\*\*), Sevil ÖZÇAY (\*\*\*)

## SUMMARY

### Three Aseptic Meningitis Cases Induced by Intravenous Immunglobuline

*High dose intravenous immunglobuline (IVIG) preparations used in the childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) management can induce aseptic meningitis and so longer hospitalization. In our Pediatric Hematology-Oncology Department IVIG is successfully used in the treatment of the ITP cases. Drug-induced aseptic meningitis developed as a result of IVIG administration in 3 patients of ITP and 24 hours after perfusion, the symptoms and signs subsided. Recently studies pointing out the beneficial affect of corticosteroid prophylaxis in the prevention of IVIG-induced aseptic meningitis are reported.*

**Key words:** Aseptic meningitis, intravenous immunglobuline, idiopathic thrombocytopenic purpura

**Anahtar kelimeler:** Aseptik menenjit, intravenöz immünglobulin, idiopatik trombositopenik purpura

Bazı ilaçların aseptik menenjite neden olduğu özellikle son 10 senedir yaşanan deneyimler sonucunda öğrenilmiştir. Benzer şekilde, hastanemiz çocuk kliniği hematoloji-onkoloji servisinde takip edilen idiopatik trombositopenik purpura (ITP) olgularında intravenöz immünglobulin (IVIG) ile başarılı sonuçlar alınırken 3 hastada IVIG tedavisini takiben aseptik menenjit gelişmiştir.

## OLGULAR

**Olgu 1:** 10 yaşındaki kız hasta kronik ITP tanısı ile izlenmekteyken trombosit sayısı  $6000/\text{mm}^3$ 'e düşmesi üzerine servise yatırılarak 1 g/kg/gün dozda 2 gün IVIG tedavisi verildi. 3. günde hastada fişkırlı tarzda kusma ve baş ağrısı gözlemlendi. Periferik kanda lökosit sayısı  $6700/\text{mm}^3$ , Hb 11.4 mg/dl, Hct % 36, MCV 76 fl, periferik yaymada % 68 lenfosit, % 32 parçalı bulundu, toksik granülasyon yoktu, CRP (-) idi. Tam idrar tahlili ve serum biyokimyasal parametreleri normal olan hastanın fizik muayenesinde meningeal irritasyon bulguları mev-

cuttu. Hastaya lomber ponksiyon (LP) yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) incelendi. BOS mikroskopisinde  $\text{mm}^3$ 'te 14 lökosit (% 85 nötrofil) ve BOS biyokimyasında protein 40 gr/dl, şeker 67 mg/dl, eş zamanlı kan şekeri 93 mg/dl olarak saptandı. Hastanın IVIG infüzyonunun bitimini takiben semptomları 1 gün içerisinde geriledi. Alınan BOS kültürü steril olarak bulundu.

**Olgu 2:** 4 yaşındaki kız hastaya akut ITP tanısı konulduktan sonra 1 g/kg'dan IVIG tedavisi verildi. 2. günde hastada yoğun baş ağrısı ve kusmalar gözlemlendi. Hemogramında; lökosit  $8100/\text{mm}^3$ , Hb 10.9 mg/dl, Hct % 32, MCV 74 fl, CRP (-) bulundu, periferik yaymasında özellik yoktu. Tam idrar tahlili ve biyokimyasal parametreleri normal olan hastada fizik muayenede patolojiye rastlanmadı. Baş ağrısı ve kusma şikayeti devam eden hastaya LP yapıldı. BOS mikroskopisinde  $\text{mm}^3$ 'te 2400 hücre (% 80 nötrofil) ve BOS biyokimyasında ise protein 110 mg/dl, şeker 58 mg/dl, eş zamanlı kan şekeri 84 mg/dl olarak bulundu. BOS kültürü gönderilen hastanın IVIG infüzyonu kesildi ve antibiyoterapi başlandı. Hastanın, infüzyonun kesilmesini takibeden 24 saat içinde şikayetleri kayboldu. Üçüncü gün yapılan kontrol LP'de 10 hücre ve protein 48 g/dl bulunan ve BOS kültürü steril gelen olgunun antibiyoterapisi sonlandırıldı.

**Olgu 3:** Kronik ITP tanılı 12 yaşındaki erkek hastaya trombositleri  $8000/\text{mm}^3$  bulunması üzerine 1 g/dl IVIG tedavisi başlandı. Tedavinin 2. gününde hastada meningeal irritasyon bulguları olmaksızın kusma, ateş ve şiddetli baş ağrısı gelişti. CRP'si (-) olan hastanın hemogramında lökosit sayısı  $6700/\text{mm}^3$ , Hb 12.1 mg/dl, Hct % 37 olarak bulundu, tam idrar tahlili ve biyokimyasal değerleri normaldi. BOS incelemesinde lökosit  $381/\text{mm}^3$ , protein 39 g/dl, şeker 78 mg/dl, eş zamanlı kan şekeri 98 mg/dl saptandı. IVIG infüzyonu kesilen hasta izleme alındı, takibeden 24 saat içinde hastanın semptomları tamamen kayboldu. Alınan BOS kültüründe üreme olmayan hastanın mevcut tablosu IVIG'e bağlı gelişen aseptik menenjit olarak değerlendirildi.

## TARTIŞMA

IVIG, günümüzde immün yetersizlik durumlarında ve otoimmün hastalıklarda tedavide kullanılmaktadır. IVIG'in birçok istenmeyen etkileri olabilmektedir. Ateş,

bulantı, kusma ve taşikardi şeklinde genel reaksiyonlar, Ig A'ya karşı oluşan anafilaktoid reaksiyonlar, hemolitik anemi gibi hematolojik bozukluklar, böbrek yetersizliği, trombotik olaylar ve serebral iskemi, baş ağrısı, aseptik menenjitte yol açma gibi nörolojik komplikasyonlar çeşitli derecelerde ortaya çıkabilmektedir (1). Schiavotto ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada (2) ITP'li 83 hastada IVIG kullanımı sonucu oluşan komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlardan 14'ünde aseptik menenjit, 12 olguda renal disfonksiyon, 8 olguda hemolitik anemi görülmüştür. Baş ağrısı sıklıkla gözlenmiş olup 2 hastada deri döküntüsü, 1 hastada üşüme ile birlikte yüksek ateş ortaya çıkmıştır. Mathy ve ark. (3) IVIG'in nörolojik komplikasyonlarını araştırmışlar ve aseptik menenjit geçiren 30 olgu bildirmişlerdir. Aseptik menenjitten eksojen verilen Ig G sorumlu tutulmuş ve bunun serebral vazospazm, vaskülit veya serum hiper-viskozitesi artışı sonucu olabileceği vurgulanmıştır. Aseptik menenjitte, klinik olarak hastalarda sıklıkla baş ağrısı, ateş, fotofobi ve çeşitli derecelerde meningismus bulguları bulunabilmekte ve belirtiler IVIG sonrası 6 ila 48 saat arasında ortaya çıkabilmektedir. Sekul ve ark. (4) yüksek doz IVIG kullanılan 54 hastanın 6'sında infüzyonu takip eden 24 saatte aseptik menenjit geliştiğini ve bu hastaların hepsinde ciddi baş ağrısı, meningismus ve fotofobi ortaya çıktığını bildirmişler, 4 hastada BOS'ta pleositoz, 3 hastada eozinofili görülmüş, hepsinin BOS Ig G'sinde yükselme tespit edilmiş ve BOS kültürleri steril bulunmuştur.

IVIG sonrası nörolojik bulguların ortaya çıkması, infüzyon kesildikten sonra bulguların gerilemesi, kültürde üreme olmaması, etken izole edilememesi, akut faz reaktanlarının negatif olması aseptik menenjitin IVIG sonrası ortaya çıktığını düşündüren kriterlerdir. Son yıllarda çocukluk çağı ITP olgularında IVIG kullanımı sonrası gelişen nörolojik komplikasyonların önlenmesinde kortikosteroid profilaksisi tartışılmaya başlanmış ve çeşitli çalışmalar bildirilmiştir. Jayobose ve ark. (5) 1 g/kg IVIG alan 112 ITP olgusu ele alıp bunlardan 23'üne IVIG sonrası 3 gün boyunca profilaktik 2mg/kg/gün prednison uygulamışlardır. Prednison alan 23 hastanın

sadece 2'sinde (% 8.7) baş ağrısı ve kusma olurken profilaksi almayan 89 hastanın 27'sinde (% 30) başta aseptik menenjit olmak üzere, değişik derecelerde nörolojik semptomlar ortaya çıktığı görülmüştür. 12 hasta bu komplikasyonlar nedeni ile daha uzun süre hastanede yatırılmak zorunda kalmıştır.

Çocukluk çağı ITP olgularında kullanılan IVIG preparatlarının, düşünüldüğünden daha sık nörolojik komplikasyonlara yolaçtığı ve hastaların hastanede kalma sürelerinin uzadığı ve bu oranda daha yüksek maliyete neden olduğu unutulmamalıdır (4). Profilaktik steroid kullanımı bu anlamda önemini daha da artırmaktadır. Aynı zamanda, IVIG preparatı dışındaki nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, aşılar, intratekal bazı ajanlar, antimikrobikler gibi bazı ilaçların da aseptik menenjitte yolaçabileceği gözönünde bulundurularak tüm hastalar bu yönde sorgulanmalıdır (5-8).

## KAYNAKLAR

1. **Bednarik J, Kadanka Z:** Adverse effects of administration of intravenous human immunoglobulins. *Cas Lek Cesk* 1999 138(21):647-9, 1999.
2. **Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F:** Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobuline: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Hematologica* 78(6 Suppl 2):35-40, 1993.
3. **Mathy I, Gille M, Van Raemdonck F, Delbecq J, Depre A:** Neurological complications of intravenous immunoglobuline (IVIG) therapy: an illustrative case of acute encephalopathy following IVIG therapy and a review of the literature. *Acta Neurol Belg* 98(4):347-351, 1998.
4. **Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC:** Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobuline therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 121(4):259-262, 1994.
5. **Jayobose S, Mahmoud M, Levendoğlu Tugal O, et al:** Corticosteroid prophylaxis for neurologic complications of intravenous immunoglobulin G therapy in childhood immune thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr Hematol Oncol* 21(6):514-517, 1999.
6. **Jolles S, Sewell WA, Leighton C:** Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf* 22(3):215-226, 2000.
7. **Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR:** Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobuline G. *J. Pediatr* 130(2):281-283, 1997.
8. **Warrier I, Bussel JB, Valdez L, Barbosa J, Beardsley DS:** Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globuline (IVIG) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-dose IVIG Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 19(3):197-201, 1997.