

Meningite asséptica e doença autoimune

Aseptic meningitis and autoimmune disease

Ana Carolina C. Garcez¹, Bernardo M. Espíndola¹, Maria Elvira A. Pereira¹, Mariana F. Colares¹, Marília S. Vilela¹, Nathália V. Santos¹, Nazareno A. A. da Costa¹, Yves C. A. A. dos Reis¹, Luís Megale²

RESUMO

A meningite asséptica (MA) é uma entidade anatomoclínica aguda, benigna, de ocorrência rara na população geral, com manifestações clínicas variáveis e ausência de patógenos identificáveis no líquido cefalorraquidiano. Sua prevalência é maior associada a administração ou presença de algum medicamento e/ou doença autoimune, respectivamente. Seu diagnóstico é dificultado devido à inespecificidade das manifestações clínicas e laboratoriais, o que resulta em hospitalizações, propedêutica invasiva e antibioticoterapia desnecessárias.

Palavras-chave: Meningite Asséptica; Doença Autoimune; Antiinflamatórios Não-Esteroídes; Imunoglobulinas.

ABSTRACT

Aseptic meningitis (AM) is an acute and benign condition, rare in the general population, characterized by nonspecific clinical manifestations associated with changes on cerebrospinal fluid (CSF) sample analysis, including negative cultures. The subject of analysis is the relationship between medication intake and autoimmune diseases with the occurrence of AM. It has been concluded that this condition occurs more often in case both causes are associated. The diagnosis of AM is difficult because of the nonspecificity of the signs and symptoms and findings on CSF analysis, which results in unnecessary hospitalizations, invasive exams and antibiotic therapy.

Key words: Meningitis, Aseptic; Autoimmune Diseases; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Immunoglobulins.

INTRODUÇÃO

A meningite asséptica (MA) é a manifestação clínica aguda, benigna, rara, de uma reação inflamatória meníngea no líquido cefalorraquidiano (LCR), na ausência de agente infeccioso.^{1,2}

Sua clínica é variável, sendo definida com base nas alterações do LCR. Apresenta-se mais comumente por intermédio de: cefaleia, náuseas, vômitos, rigidez de nuca, irritação meníngea (sinal de Brudzinsky e de Kernig positivos), febre, e fotofobia.^{3,4,5}

O LCR apresenta-se com pressão aumentada, pleocitose variável (10 a 4.000 células/mm³), proteinorraquia discreta a moderada, glicorraquia normal, e microorganismos ausentes em sua cultura.^{1,2}

¹ Acadêmicos do décimo período da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais;
² Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Instituição:
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:
Av. Prof. Alfredo Balena, 190
Belo Horizonte – Minas Gerais
Cep: 30130-100
E-mail: nathvis@gmail.com

O desenvolvimento de MA, apesar de controverso, associa-se com: 1. Presença de processo reacional inflamatório na meninge devido a um foco infeccioso no crânio ou raquimedular; 2. Introdução de alguma substância estranha no espaço subaracnoide, como: ar, sangue, corante e droga; 3. Presença de alguma doença do tecido conjuntivo (DAI), e de neoplasia; 4. Administração de alguma medicação por via sistêmica como antiinflamatórios não esteroides (AINEs) e de antibióticos (ATB).¹

Esta revisão avalia as causas de MA associadas com a DAÍ e a neoplasia; e, a administração de medicação por via sistêmica, seja AINES, ou ATB.¹ (Tabela 1).

METODOLOGIA

Baseou-se na consulta da base de dados Pubmed dos últimos 10 anos, cruzando os termos “*aseptic meningitis*” e “*autoimmune disease*”, o que permitiu o encontro de 104 artigos. Foram selecionados os 20 mais relevantes disponíveis pela base de dados da CAPES. A consulta bibliográfica foi expandida para a literatura compreendida pelos livros de neurologia, patologia e medicina interna.

RESULTADOS

A maioria dos artigos constitui-se de relatos de caso. (Tabela 2)

O critério escolhido para a descrição dos resultados foi o estabelecimento da etiologia da MA.

Meningite Asséptica Associada com a presença de alguma DAI e de Neoplasia

É notada a associação entre DAI e o acometimento do sistema nervoso central (SNC) em 20% a 75%, até 70%, e em 10 a 25% dos pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)⁶, síndrome de Sjögren (SS)⁷, doença de Behçet, respectivamente.⁸ A MA, entretanto, ocorre em 2% a 4%; em 11,7% a 20% dos pacientes com LES⁹; e SS, respectivamente. A MA surge, com frequência, como manifestação inicial dessas DAI.

- **No Lupus Eritematoso Sistêmico:** sua manifestação clínica é pleomórfica, sem causa definida, podendo acometer vários órgãos e sistemas. A MA é observada em 2% a 4% dos pacientes com LES, mesmo sem a administração de algum medicamento.⁹

Tabela 1 - Causas não infecciosas de MA

1. Pós-infecciosa/pós-vacinal	2. Medicamentosa	3. Doenças sistêmicas
Rubéola	Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)	Lupus eritematoso Sistêmico
Varicela	Trimetoprim sulfametoxazol, amoxicilina	Granulomatose de Wegner
Variola	Muromonab CD3 (OKT3)	Vasculite do Sistema nervoso central
Vacina da raiva	Azatioprina	Artrite Reumatoide
Vacina da difteria	Imunoglobulina intravenosa	Doença de Kawasaki
Vacina da influenza	Isoniazida	Sarcoidose
Vacina da varíola	Metrotexato intratecal	Câncer da leptomeninge
Vacina da febre amarela	Citosina-arabinosideo intratecal	Doença linfoproliferativa pós-transplante
	Alopurinol	Doença de Behçet
	Carbamazepina	Síndrome de Vogt-Koyanagi
	Sulfasalazina	
4. Afecções neoplásicas	5. inflamação de estruturas contíguas	6. Outras causas
Leucemia	Abscesso cerebral	Inflamação da aracnoide
Meningite carcinomatosa secundária a tumores primários ou secundários no SNC	Abscesso epidural	Enxaqueca
		Infecção do trato urinário

Adaptada de Kumar, Hashmi- Aseptic Meningitis: Diagnosis e Management- 2005

Tabela 2 - Primeiros sinais e sintomas identificados, achados do LCR da primeira punção e causa provável da MA em cada relato de caso

Nome dos Autores	Primeiros sinais e sintomas identificados	Achados do LCR na primeira punção lombar	Causa provável
Martinez-Salio <i>et al</i> em 2002	Cefaleia, mialgia, artralgia, mal-estar, febre, prostração, rigidez nucal, sinais meníngeos	Pleocitose PMN, glicose e proteínas normais. Pressão não mencionada	Síndrome de Sjögren
Ishida, Uchiara e Mitzusawa em 2007	Cefaleia, náuseas, febre e rigidez nucal	Pleocitose MN, aumento de proteínas. Sem informações sobre glicose e pressão	Síndrome de Sjögren
Rossi e Saddi em 2005	Cefaleia, dor e rigidez nucal, febre, diplopia e déficit do VI par craniano	Pleocitose PMN, glicose normal e aumento de proteínas	Síndrome de Sjögren
Shimada <i>et al</i> em 2009	Emagrecimento, depressão, febre, taquicardia, lentidão psicomotora, rebaixamento no nível de consciência	Pleocitose MN, aumento de proteínas e níveis normais de glicose	Artrite reumatoide
Yagushi <i>et al</i> em 2009	Cefaleia, otorreia bilateral, diplopia, rigidez de nuca, febre, paralisia do nervo abducente unilateral	Pleocitose PMN, aumento de proteínas e diminuição do nível de glicose. Aumento da pressão	Policondrite recidivante
Schmid <i>et al</i> em	Convulsão, afasia	Pleocitose, aumento de proteínas, cultura negativa	Artrite Reumatoide
Kal, Potrebic e Evans em 2007	Cefaleia, confusão mental, cervicalgia, sonolência	Pleocitose PMN, aumento de proteínas, níveis diminuídos de glicose. Sem dados de pressão	Policondrite recidivante
Bonnel <i>et al</i> em 2002	Cefaleia, febre, fotofobia, rigidez de nuca, sinais de Brudzinsky e Kernig, alteração do estado mental	Pleocitose MN, aumento de proteínas e nível normal de glicose	Rofecoxib ³
Appenzeller <i>et al</i> em 2000	Cefaleia occipital e/ou frontal, hemiparestesia, visão embaçada, fotofobia, febre, confusão mental, ataxia, náusea	Pleocitose, aumento de proteínas, diminuição dos níveis de glicose, cultura negativa	Doença de Behçet,
Lee, Hardman em Connel em 2002	Cefaleia, náuseas, agitação psicomotora, confusão mental, disfasia, febre, petéquias em abdome e braços e Babinsky positivo	Pleocitose MN, aumento de proteínas e glicose normal. Pressão não mencionada	Ibuprofeno – relação com SS
Gonzalo-Garijo e Bobadilla em	Calafrios, mal estar, febre, hipotensão, sonolência, náusea, vômito	Sem dados.	Ibuprofeno, Síndrome de Sjögren
Callen <i>et al.</i> em 2007	Cefaleia, rigidez de nuca, náuseas, borramento visual, afebril	Pleocitose MN, proteína aumentada, glicose normal, pressão não informada	Sulindac
Redman <i>et al.</i> em 2002	Cefaleia, náuseas, cervicalgia, dormência nas extremidades, fotofobia, febre e hiperemia da conjuntiva ocular	Pleocitose PMN, aumento de proteínas, glicose normal, pressão não informada	Trimetoprim
Bonnel <i>et al</i> em 2002	Cefaleia, febre, fotofobia, rigidez de nuca, sinais meníngeos e alteração do estado mental	Pleocitose MN, aumento de proteínas, níveis normais de glicose, pressão não informada	Rofecoxib - um caso relacionado à artrite reumatoide
Nelson <i>et al</i> em 2000	Cefaleia, febre, fotofobia, rigidez de nuca, letargia, irritabilidade, náuseas e vômitos	Pleocitose PMN, proteínas e glicose aumentadas	Imunoglobulina Intravenosa
Fieinstein, Gibson & Argiris em 2009	Cefaleia, febre, rigidez de nuca e fotofobia	Pleocitose, aumento de proteínas e glicose normal	Cetuximab

Síglas: PMN – polimorfonuclear (neutrófilos, basófilos e eosinófilos); MN – mononuclear (linfocitose e monócitos); SS – Síndrome de Sjögren;

¹ Todos os exames de LCR não detectaram a presença de microorganismos.

20s valores de referência para considerar proteínas e glicose como normais, aumentadas ou diminuídas foram específicos de cada artigo, respeitando suas interpretações.

³ Em um dos casos relatados no artigo, houve associação com artrite reumatóide.

- Na Síndrome de Sjögren: é observada a agressão pelos linfócitos dos tecidos exócrinos, ocasionando xerofthalmia e xerostomia.^{8,9,10} A MA é manifestação primária de SS em até 20% dos pacientes com alterações neurológicas, sendo sua fisiopatologia pouco entendida.⁹ A MA é também observada na SS em associação com a administração de AINES, azatioprina, ou trimetoprim, e com a infiltração meníngea por linfoma de Hodgkin.¹⁰ O

diagnóstico de MA relacionada à SS pode ser suscitado diante de evolução atípica da meningite e boa resposta a baixas doses de corticosteroides (dexametasona e prednisona).

- Artrite Reumatoide (AR): afeta ossos e articulações, e pode causar manifestações extra-articulares, como pneumonia intersticial, amiloidose e vasculite sistêmica.⁷ A MA deve ser considerada nos pacientes com manifestações focais de aco-

metimento do SNC. A MA crônica pode ocorrer sem sinais de acometimento meníngeo e com LCR sem pleocitose.⁷

- **Policondrite Recidivante (PR):** representa processo inflamatório multissistêmico, progressivo, recorrente, de: cartilagens, articulações, árvore traqueobrônquica, pavilhão auditivo, estruturas cardíacas ricas em proteoglicanos, vasos sanguíneos e olhos.^{3,11} O acometimento dos SNC e periférico ocorre em 3% dos pacientes.³ Suas alterações clínicas principais são constituídas por: cefaleia, otorreia, diplopia, febre, estenose laringotraqueal, orelhas em couve flor, sopro cardíaco, confusão mental, rigidez de nuca e paralisia de nervo abducente. O diagnóstico de MA associado a PR baseia-se na história clínica, nas alterações do LCR (Tabela 2), e na exclusão de sepse por meio de cultura, citologia e métodos de imagem. A terapêutica é constituída de prednisolona, com remissão da sintomatologia em uma semana a três meses. A MA associada à PR mimetiza Meningite Bacteriana (MB) devendo, portanto, entrar em seu diagnóstico diferencial.

Meningite Asséptica Associada com a Administração de Alguma Medicação por Via Sistêmica como AINES e de ATB

Os principais medicamentos implicados na etiologia da MA são os AINES, ATB, imunobiológicos, imunoglobulinas intravenosas e anticorpos monoclonais.⁵ Essa reação é mais frequente em pacientes com DAI ou doenças autoinflamatórias, quando comparados com a população geral.

- **AINES:** o Ibuprofeno é o principal medicamento causador de MA, provavelmente por ser usado em larga escala para dor, febre e inflamações.¹² O diagnóstico de MA pode ser suspeitado pelas manifestações clínicas e pelo exame laboratorial típico, associados ao tempo decorrido da ingestão do medicamento e sua resolução após sua descontinuação.¹³ A maioria dos casos ocorre em pacientes com alguma DAI, como LES e AR.^{5,11,13} Outros AINES podem causar MA, como: Sulindac, Naproxeno, Diclofenaco, Cetoprofeno e Coxibes. O estabelecimento do diagnóstico depende da coleta de história de administração do medicamento, com atenção para seu tempo de uso e

período decorrente até o aparecimento das manifestações clínicas.¹⁴

- **Antibióticos:** são muito utilizados e responsabilizados por muitos casos de MA. Redman *et al.*¹⁵ relataram a associação da MA em um adolescente durante o tratamento de acne com Trimetoprim.
- **Antineoplásicos:** a MA constitui-se em efeito raro da administração desses medicamentos¹², sendo descritos casos poucas horas após a administração da primeira infusão de Cetuximab. Os pacientes receberam corticosteroides e anti-histamínicos, antes do próximo ciclo de Cetuximab, evitando-se os efeitos adversos secundários a sua administração. O tratamento foi completado sem reaparecimento da MA.
- **Imunoglobulina Intravenosa:** a terapia com Imunoglobulina foi introduzida em 1981 para promover imunização passiva nas imunodeficiências primárias. Sua administração intravenosa (IgIV) em altas doses age como imunomodulador, tendo como complicação o aumento da incidência de efeitos adversos. A MA surge em até 0,3% das crianças que recebem IgIV. A terapêutica constitui-se na suspensão dessa imunoterapia.¹⁶ Há descrição de cefaleia e febre baixa após a administração de IgIV, seguida em sua segunda e terceira infusões, separadas por anos, por fotofobia, rigidez de nuca, letargia, febre e irritabilidade, com LCR evidenciando cultura negativa e padrão celular e bioquímico de MA.

DISCUSSÃO

O termo MA é controverso, sendo denominação comumente usada para se referir à Meningite Viral (MV). Essa terminologia é equivocada porque asséptico significa “isento de germes patogênicos”¹⁷ e, além disso, a morbimortalidade da MV contradiz o conceito de condição benigna da MA. Esta revisão discute diferentes formas de meningite realmente de causa não-infecciosa.

A MA, apesar de benigna, alcança maior gravidade, principalmente quando relacionada a DAI, como no caso relatado por Shimada *et al.*⁷, sobre MA na AR, no qual houve rebaixamento do sensório e coma. A MA relacionada à DAI apresenta sintomatologia mais intensa, e evolução da DAI mais prolongada. A associação entre DAI e o acometimento do SNC aparece em diversas afecções, como: LES, doença de Behçet,

SS, AR e PR. A MA aparece também desencadeada por medicamentos, inclusive, por fármacos usados em seu tratamento. Os resultados sugerem ainda que a aparecimento de MA como efeito adverso de drogas é mais frequente em pacientes autoimunes do que na população em geral.

Os medicamentos são causa bem estabelecida de MA. No Brasil, os AINES e os ATBs são fármacos amplamente usados, tanto por serem prescritos para várias afecções quanto por serem adquiridos sem prescrição médica. O médico deve estar ciente das reações adversas dessas drogas no ato da prescrição e no momento da avaliação do paciente que apresenta essas reações.

A mesma atenção deve ser dispensada quando da indicação das IgIV e antineoplásicos, a fim de evitar a morbidade advinda da propeidêutica invasiva, como punções lombares e uso de contrastes radiológicos, além de hospitalizações e tratamentos desnecessários.

Por outro lado, deve-se ter cuidado ao relacionar um determinado fármaco como indutor de MA, principalmente em pacientes em uso de várias drogas.

O diagnóstico entre MA e MB não é sempre fácil devido à inespecificidade dos sintomas e achados laboratoriais. A incerteza resulta em hospitalizações prolongadas - com maior morbidade em pacientes imunocomprometidos - e uso desnecessário de ATBs. Ocorre, com frequência, a administração de antibioticoterapia empiricamente por temer se tratar de paciente com MB por tê-la classificado, equivocadamente, como asséptica. O tratamento da afecção de base ou a suspensão do medicamento causador são suficientes para a resolução do quadro MA, podendo-se associar sintomáticos.

Faltam estudos multicêntricos e com amostras significativas que possibilitem visão ampla da prevalência, do diagnóstico e da abordagem terapêutica da MA.

CONCLUSÃO

Nas meningites sépticas e assépticas, as manifestações clínicas e as provas complementares podem ser indistinguíveis e só a suspeita e a evolução podem proporcionar o diagnóstico.

O juízo clínico continua a ser o principal elemento de abordagem médica para a definição diagnóstica e a conduta adequada.

REFERÊNCIAS

- Merrit HH, Rowland LP Merrit Tratado de Neurologia. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. 1151p.
- Kaltainen HL, Saarela M. Aseptic meningitis. *Duodeim*. 2009; 125(24):2721-7.
- Yagusui H, Tsuzaka K, Niino M, Yabe I, Sasali H. Aseptic meningitis with relapsing polychondritis mimicking bacterial meningitis. *Inter Med*. 2009; 48:1841-4.
- Meiet JE, Smith KP. Ibuprofen- Associated Aseptic Meningitis. *J Pharm Pract*. 2006; 19(2):113-23.
- Gonzalo-Garijo MA, Bobadilla P. Ibuprofen- induced fever in Síndrome de Sjögren. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16(4):266-7.
- Appenzeler ET. Magnetic Resonance Imaging in the evolution of patients with aseptic meningoencephalitis and connective tissue disorders. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(1):45-51.
- Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Hayakawa H, Futami H, Michishita K, et al. Diffuse chronic leptomeningitis with seropositive rheumatoid arthritis: report of a case successfully treated as rheumatoid leptomeningitis. *Mod Rheumatol*. 2009; 19:556-62.
- Rossi R, Saddi MV. Subacute aseptic meningitis as neurological manifestation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108:688-91.
- Irani DN. Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurol Clin*. 2008; 26(3):635-7.
- Martinez-Salio A, Penas M, Porta-Etessam J, Lizasoairi M. Meningitis autoimmune simulando una meningitis bacteriana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20(10):535-9.
- Kao KT, Potrebic S, Evans JR. Relapsing polychondritis presenting as meningoencephalitis with valvular abnormality: a case report. *Clin Rheumatol*. 2007; 26:1985-8.
- Feinstein TM, Gibson MK, Argiris A. Cetuximab- induced aseptic meningitis. *Ann Oncol*. 2009; 20(9):1609-10.
- Lee RZ, Hardiman O, O'Connell PG. Ibuprofen- induced aseptic meningoencephalitis. *Rheumatol*. 2002; 41:353-5.
- Callen EC, Church CO, Patel M, Sikes TL. Aseptic meningitis associated with chronic sulindac use for osteoarthritis: a case report. *Rheumatol Int*. 2008; 28:391-3.
- Redman RC, Miller JB, Hood M, DeMaio J. Trimethoprim- induced aseptic meningitis in an adolescent male. *Pediatrics*. 2002; 110(2):e26.
- Nelson MR, Carregal VA, DeGuzman RD, Engler RJM. Aseptic meningitis due to intravenous immunoglobulin therapy that resolved with subcutaneous administration. *Pediatric Asthma Allergy Immunol*. 2000; 14(4):323-7.
- Ferreira ABH. Dicionário Aurélio Básico da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1995.
- Ishida K, Uchihara T, Mizusawa H. Recurrent aseptic meningitis: a new CSF complication of Sjögren's syndrome. *J Neurol*. 2007; 254:806-7.
- Schmid L, Müller M, Treumann T, Arnold W, Möller B, Aeberli D, et al. Induction of Complete and Sustained Remission of Rheuma-

- toid Pachymeningitis by Rituximab. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun; 60(6):1632-4.
20. Bogliolo L, Brasileiro GF. *Patologia geral.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. 364 p.
21. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnose and management. *Indian J of Pediatrics.* 2005; 72(1):57-63.
22. Bauchner H. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child.* 2006; 91:627.
23. Harrison TR, Kasper DL. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
24. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, Beitz J. Aseptic meningitis associa Ted with rofecoxib. *Arch Inter Med.* 2002; 162:713-5.
-