

Meningite asséptica*

Aseptic meningitis

Daniel Damiani¹, Mayara Cerquiari Furlan², Durval Damiani³

*Recebido do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As meningites assépticas (MA) representam a grande maioria das meningites presentes em nosso meio. Os principais causadores dessa doença são os enterovírus. O quadro clínico caracteriza-se por cefaleia, fotofobia, sinais de irritação meníngea, náuseas, vômitos e febre. A grande dificuldade diagnóstica é que estes mesmos sintomas são encontrados nos quadros de meningites bacterianas, mais graves, demandando condutas mais agressivas. O objetivo deste estudo foi rever o assunto, destacando o manuseio dos casos suspeitos bem como suas etiologias e fisiopatologias.

CONTEÚDO: Conceitos de MA, suas etiologias virais e não virais, incluindo àquelas causadas pela utilização de medicamentos.

CONCLUSÃO: Devido às sobreposições sintomatológicas, introduziu-se empiricamente a antibioticoterapia intra-hospitalar no momento da suspeita de infecção meníngea, observando a evolução clínico-laboratorial do paciente.

Descritores: Líquido cefalorraquidiano, Meningismo, Meningite asséptica.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The aseptic meningitis (AM) representing the vast majority of meningitis in our society. The main cause of this disease is the enteroviruses. The clinical picture is characterized by headache, photophobia, and signs of meningeal irritation, nausea, vomiting and fever. The diagnostic difficulty is that these same symptoms are found in the tables of bacterial meningitis, the most serious, demanding more aggressive

tive treatment. This article aims to review the issue, emphasizing the management of suspected cases as well as its etiology and pathophysiology.

CONTENTS: Address the concept of AM, its viral and nonviral etiologies, including those caused by medication use.

CONCLUSION: Due to the overlap of the symptoms, we introduced an empirical intrahospital antibiotic treatment at the moment we suspect meningeal infection, observing the evolution of clinical and laboratory signs.

Keywords: Aseptic meningitis, Cerebrospinal fluid, Meningism.

INTRODUÇÃO

A definição de meningite asséptica (MA) refere-se à síndrome clínica de inflamação meníngea, onde não é encontrado crescimento bacteriano identificado no exame de líquido cefalorraquidiano (LCR). Trata-se geralmente de inflamação leptomeníngea caracterizada por febre e sinais meníngeos acompanhados predominantemente por pleocitose linfocítica no LCR com cultura bacteriana estéril^{1,2}. A meningite asséptica não é causada por bactérias piogênicas, porém diversas situações e condições clínicas podem desencadear-la: infecções virais e não virais; alguns fármacos, neoplasias malignas, doenças reumatológicas, tais como lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, angíte granulomatosa e metástases tumorais³. O termo meningite por si só refere-se à inflamação meníngea associada ao aumento anormal do número de células observado no LCR. Nas meningoencefalites encontra-se infecção do sistema nervoso central (SNC), envolvendo tanto as meninges quanto o parênquima cerebral^{2,3}.

As meningites virais ocorrem em qualquer idade, sendo mais prevalentes nas crianças³. Em estudo norte-americano a incidência de meningites assépticas ficou em torno de 11 por 100.000 pessoas/ano, comparado a 8,6 por 100.000 pessoas/ano com meningites bacterianas, sendo responsáveis por 26000 a 42000 internações por ano somente nos Estados Unidos da América^{2,4}.

A análise do LCR torna-se fundamental para exclusão de quadros bacterianos e consequentemente desnecessária utilização de antibioticoterapia e admissão hospitalar. Os quadros de meningites assépticas virais são autolimitados na grande maioria dos casos, necessitando apenas de medidas de suporte clínico, sem tratamento específico algum. Nos casos de meningites assépticas medicamentosas, a simples interrupção da utilização do medicamento causador, promove a regressão dos sintomas^{2,4}.

O objetivo deste estudo foi rever o assunto, destacando o manuseio dos casos suspeitos bem como suas etiologias e fisiopatologias.

1. Biomédico pela Universidade de Santo Amaro (UNISA), Interno do Curso de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID); Professor de Neurociências das Faculdades Integradas Paulista. São Paulo, SP, Brasil

2. Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). São Paulo, SP, Brasil

3. Professor Livre Docente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 03 de abril de 2011

Aceito para publicação em 16 de janeiro de 2012

Endereço para correspondência:

Daniel Damiani

Rua Bela Cintra, 2117/9

01415-000 São Paulo, SP.

E-mail: dani.neurocirurgia@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

MENINGITES ASSÉPTICAS E VIRAIS

Em alguns países as meningites virais são de notificação compulsória, porém muitos casos deixam de ser notificados. Devido às políticas de vacinação, em especial da tríplice viral (caxumba, sarampo e rubéola), o vírus mais comum que se relaciona com a meningite é o enterovírus, seguido pelo vírus do Herpes simples tipo 2, varicela zoster e herpes simples tipo 1. Os enterovírus são vírus RNA da família Picornavírus tendo como componentes desse grupo relacionados à meningite asséptica: coxsackie A9, B3, B4 e B5, echovírus 6, 9 e 30 e poliovírus, tendo recentemente um novo membro: enterovírus 71³.

As meningites virais, a exemplo das bacterianas, podem caracterizar-se por cefaleia, fotofobia, febre e rigidez de nuca, frequentemente acompanhado por náuseas e vômitos. Os pacientes com meningite bacteriana não tratada, progressivamente pioram seu estado clínico com alterações do nível de consciência, enquanto que aqueles com meningites virais recuperam-se espontaneamente. Uma atenção particularmente especial deve ser dada a crianças muito jovens, onde os sinais clínicos de meningite são inespecíficos, isto é, apenas febre e irritabilidade, sem a presença dos sinais meníngeos clássicos⁴. O acometimento do parênquima cerebral pode estar presente e, clinicamente, manifesta-se por convulsão, rebaixamento do nível de consciência e ou sinais neurológicos focais. Na suspeita de encefalite viral, mesmo antes de qualquer confirmação laboratorial, a terapia antiviral com aciclovir por via venosa deverá ser iniciada. O exame de LCR está indicado a menos que uma tomografia de crânio o contra-indique; as meningites virais não se associam a alterações de neuroimagem. A dosagem de proteína C-reativa (PCR) não diferencia a etiologia da infecção. As características celulares do LCR ajudam na determinação etiológica do quadro infeccioso: as meningites virais cursam com pleocitose à custa de células mononucleares, porém atenção: numa fase inicial (até 24h iniciais), uma pleocitose neutrofilica pode estar presente⁵. Para um diagnóstico etiológico viral, realiza-se no LCR, reação em cadeia da polimerase para identificação de enterovírus, herpes simples e varicela zoster. O diagnóstico de meningite viral reduz a utilização de antibioticoterapia empírica bem como o tempo de internação⁶.

Enterovírus

As infecções por estes vírus acometem predominantemente crianças e jovens. A meningite é acompanhada por manifestações mucocutâneas incluindo vesículas localizadas nas mãos, pés e boca; herpangina (muito relacionado à infecção por coxsackie A – há lesões vesiculares na fossa tonsilar, palato mole e úvula) além do eritema maculopapular não pruriginoso generalizado. O quadro clínico é autolimitado devendo ser tratado apenas com sintomáticos. Pioras súbitas com rebaixamento do nível de consciência, convulsões ou déficits neurológicos focais indicam acometimento meningoencefálico⁴. As infecções por echovirus tipo 9 podem originar lesões que lembram aqueles eritemas por meningococcemia⁷.

Herpes simples (HSV-1 e HSV-2)

As meningites por herpes vírus são consideradas emergências médicas devendo ser prontamente diagnosticadas e tratadas com aciclovir. Trata-se da segunda maior causa de meningite viral em

adolescentes e adultos. As meningites por herpes são complicações das infecções genitais primárias pelo mesmo vírus, especialmente o tipo 2 (HSV-2), no entanto, para ocorrer meningite asséptica por HSV-2 não haverá necessidade de sinais clínicos de herpes genital. Clinicamente observou-se mal estar, sinais de infecção genital pelo herpes, febre, meningismo e, apenas em 2% dos casos, haverá sinais de radiculomielite (retenção urinária, constipação, parestesia e paresia). Em mais de 85% dos pacientes, anticorpos específicos são encontrados no LCR. O tratamento antiviral com aciclovir, fanciclovir ou valaciclovir são indicados já no primeiro episódio de herpes genital³. Uma situação de especial importância relacionada a infecções por HSV-2 (mais do que pelo HSV-1) denomina-se meningite de Mollaret: nesta forma de meningite encontraram-se episódios recorrentes de cefaleia, meningismo e febre associados a pleocitose no LCR com células endoteliais gigantes (células de Mollaret), neutrófilos e linfócitos. São ataques recorrentes intercalados por períodos de remissão (semanas a meses), sem agente causal definido. Há relatos de ausência de febre em alguns casos. Em até 50% dos pacientes há anormalidades neurológicas transitórias tais como: convulsão, diplopia, hiperreflexia patológica, paralisia de pares cranianos, alucinações e coma. Após 24h de instalação, pode-se encontrar no LCR uma predominância de células linfocíticas (< 3000/mm³) associado a hipoglicorraquia⁸⁻¹¹.

Varicela zoster e vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Meningites assépticas por vírus da varicela, geralmente são associadas às reativações virais, sem a presença de vesículas cutâneas. Não há indicação de tratamento específico nestes casos, apenas suporte clínico. As meningites assépticas podem ainda ser causadas por infecções pelo HIV: linfadenopatias, dermatite, eritema, alterações gastrintestinais, candidíase oral e faringite podem ser encontradas. Os sintomas neurológicos são autolimitados e desaparecem em algumas semanas. As infecções por HIV levam a um estado de imunossupressão, predispondo os pacientes às infecções fúngicas, toxoplasmose e citomegalovirose. As variantes clínicas resultantes da invasão direta do HIV no SNC incluem: meningites, encefalites, leucoencefalopatias e mielopatias^{7,11}.

Caxumba

Com a vacinação disseminada, a meningite asséptica por vírus da caxumba não é tão frequente. A meningite por caxumba pode anteceder ou preceder o edema da glândula parótida e, em até 50% dos casos, pode ocorrer mesmo sem a parotidite.

FISIOPATOLOGIA

A meningite asséptica instala-se quando as proteções cerebrais são acometidas pelo patógeno: crânio, meninges e barreira hematoencefálica. Os fatores que predispoem à infecção incluem diabetes *mellitus*, otite média, sinusite, pneumonia, imunossupressões e abuso de álcool e drogas. O acometimento da estrutura meníngea desencadeia mecanismos reflexos evitando sua distensão (sinais meníngeos), hipersensibilidade dos tratos nervosos, cefaleia e paralisias de pares cranianos¹.

Meningite bacteriana versus meningite asséptica viral

Devido à sobreposição dos sintomas, muitas vezes torna-se difícil

a distinção entre as meningites bacterianas e virais, as culturas somente auxiliam em 48-72h após a coleta do material, recomendando-se assim a pronta administração de antibioticoterapia empírica, mesmo expondo esses pacientes aos seus efeitos adversos. A internação também deverá ser efetuada para o manuseio inicial desses pacientes, com todo o risco de exposição à infecções nosocomiais e elevados custos para saúde pública¹².

Nesse sentido, critérios clínicos e laboratoriais estão sendo observados no intuito de diferenciar já na sala de emergência uma meningite viral de uma meningite bacteriana. Diversos autores têm tentado criar critérios que possuam elevada a sensibilidade e especificidade na diferenciação entre meningites virais e bacterianas, porém, até o momento, ainda necessitam de validação científica. Dos muitos autores que propuseram critérios para diferenciação etiológica das meningites, os únicos que atingiram sensibilidade de 100% com 66% a 73% de especificidade foram Nigrovic, Kuppermann e Malley¹³, que consideraram a presença de convulsão, leucocitose (> 10000/mm³), hiperproteinorraquia (> 80 mg/dL), hiperclorúria no líquido (> 1000/mm³) e positividade da cultura pelo Gram como fatores indicativos de meningite bacteriana; ainda recomendam que na presença de um desses critérios a antibioticoterapia deverá ser iniciada^{7,14}.

Diversos outros critérios clínicos e laboratoriais foram utilizados por diferentes autores tais como, presença ou não de vômitos, alteração do nível de consciência, cianose, petéquias, sinais de irritação meníngea, valores da proteína C-reativa sérica, glicorraquia e relação entre glicose sérica e líquórica; porém em diversos scores, sua reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade não foram consideradas adequadas¹⁴. As características gerais do líquido encontradas nas meningites bacteriana e asséptica viral estão demonstradas na tabela 1.

Meningites assépticas não virais

Nesta categoria, deve-se incluir a meningite tuberculosa, caracterizada por febre, cefaleia, meningismo e confusão mental por um período de 2 a 3 semanas. Apresentações menos frequentes incluem crises convulsivas febris atípicas nas crianças, papiledema bilateral e lesões isoladas de pares cranianos. Trata-se de um diagnóstico difícil cujo pródromo não ajuda muito na sua identificação. À fundoscopia pode-se encontrar ocasionalmente tuberculoide retinal (um pequeno nódulo acinzentado na coróide), altamente sugestivo de tuberculose. Complicações como síndrome

da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, tremores, coréias e radiculomielite são relatadas.

Outras etiologias incluem brucelose, doença de Lyme, meningite sífilítica (mais comum após infecções por HIV), meningite fúngica por *Cryptococcus neoformans* (também muito prevalente em pacientes imunossuprimidos e pós-transplantados, por exemplo) e meningites por utilização drogas: anti-inflamatórios não esteroides (AINES), tais como ibuprofeno e antibióticos beta lactâmicos como amoxicilina (Quadro 1).

Quadro 1 – Diagnósticos diferenciais das meningites assépticas.

Etiologias Infeciosas	Etiologias Não Infeciosas
<p>Vírus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterovírus • HSV 1 e HSV 2 • Varicela Zoster • Adenovírus • Epstein-Barr • HIV • Influenza tipo A e B <p>Bactérias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meningites parcialmente tratadas • Infecções parameningeas • Endocardite • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>M. tuberculosis</i> • <i>Treponema pallidum</i> • <i>Borrelia burgdorferi</i> <p>Fungos</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. neoformans</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Coccidioides immitis</i> • <i>Blastomyces dermatitidis</i> <p>Parasitas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Toxoplasma gondii</i> • <i>Taenia solium</i> 	<p>Fármacos</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINES • SMT-TMP • Azatioprina • Imunoglobulina por via venosa • Isoniazida • MTX por via subaracnoidea • Vacinação • Alopurinol <p>Doenças Sistêmicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidose • Neoplasia leptomeníngea • Lúpus eritematoso sistêmico • Granulomatose de Wegener • Vasculites do SNC • Doença de Behçet <p>Miscelânea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enxaqueca • Aracnoidite • Síndromes pós-infeciosas

HSV = Herpes Vírus, HIV = vírus da imunodeficiência humana, AINES = anti-inflamatório não esteroide, SMT-TMP = sulfametoxazol-trimetoprim, MTX = metotrexato, SNC = sistema nervoso central.

Meningite asséptica medicamentosa

A incidência de meningite asséptica medicamentosa é desconhecida. Muitos fármacos relacionam-se com a doença: amoxicilina,

Tabela 1 – Características do LCR normal, do líquido com infecção bacteriana e viral. DL: decúbito lateral

Critérios	Normal	Meningite Bacteriana	Meningite Asséptica Viral
Aspecto	Límpido	Purulento	Opalescente
Cor	Incolor	Turvo	Levemente xantocrômico
Citologia	Até 4 células/mm ³	Pleocitose evidente	Pleocitose moderada
Citomorfolgia	Linfócitos: 50%-70% Monócito: 30%-50%	Neutrofilia	Linfomonocitário
Proteinorraquia	Até 40 mg/dL	Aumentado	Normal ou discretamente aumentado
Clororraquia	118-130 mEq/L	-	-
Glicorraquia	50-80 mg/dL (2/3 da sérica)	Diminuída	Normal
Pressão de Abertura	DL: 5-20 cmH ₂ O (3,5 – 15 mmHg) Sentado: até 45 cmH ₂ O (33 mmHg)	Aumentado	Normal

LCR = líquido cefalorraquidiano

Retirado e modificado de Odashima e Takayanagui¹⁵

sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacino, cefalexina, metronidazol, penicilina e isoniazida. Adicionalmente, o alopurinol, AI-NES (p. ex.: ibuprofeno), carbamazepina, lamotrigina, ranitidina, imunoglobulinas, vacinas (hepatite B e caxumba) e anticorpos monoclonais estão envolvidos na fisiopatologia da meningite asséptica. A apresentação clínica, bem como a análise do LCR não diferencia as meningites assépticas virais das medicamentosas¹⁶⁻¹⁸.

Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos diferem de medicação para medicação. Um dos mecanismos propostos é a irritação meníngea direta pela exposição intratecal do agente sobre a meninge; outro mecanismo proposto seria uma reação de hipersensibilidade tipo III e IV ao fármaco administrado. Nas reações do tipo III há formação de imunocomplexos com ativação do sistema complemento; nas reações do tipo IV, as células T helper CD4+, após uma sensibilização primária, são recrutadas para a área da inflamação^{19,20}.

Tratamento

A descontinuação do agente desencadeante por si só reduzem o processo inflamatório. Uma recuperação completa, sem déficits funcionais é observada na maioria dos casos.

Diagnóstico das meningites assépticas

O diagnóstico das meningites assépticas baseia-se nos achados da anamnese e exame físico bem como na avaliação do LCR. A presença de menos de 500 células/mm³ é característica. Uma avaliação muito precoce pode revelar um LCR acelular ou com pleocitose de predomínio polimorfonuclear, a típica pleocitose mononuclear surge em 8-48h. A pressão de abertura pode estar aumentada com glicorraquia normal ou discretamente diminuída. Há hiperproteinorraquia (50-100 mg/dL), diminuição da concentração de lactato e fator de necrose tumoral alfa (TNF)^{21,22}. Os testes para antígenos virais através da reação em cadeia da polimerase ajudam no diagnóstico²³. Exames de neuroimagem não ajudam no diagnóstico de meningite asséptica¹².

Tratamento das meningites assépticas

O tratamento primordial é a administração de antibioticoterapia quando uma meningite bacteriana for suspeitada, reduzindo assim a morbimortalidade da doença. A retirada do antibiótico está indicada após resultado negativo da cultura do LCR (48-72h após o início da terapia). Na hipótese de meningite asséptica, nenhuma terapia específica encontra-se disponível, sendo indicado apenas suporte clínico com anti-inflamatórios, analgésicos, antieméticos e fluidos intravenosos.

Terapias antivirais

Apenas dispõe-se de terapia antiviral dirigida ao HSV-1 e 2, varicela zoster e citomegalovírus. Aciclovir ou valaciclovir estão indicados nos pacientes com meningite asséptica por HSV-2 e infecção herpética genital primária. Antibióticos de largo espectro são administrados para infecções bacterianas incomuns. Ocasionalmente a dexametasona poderá ser utilizada quando houver sinais de aumento da pressão intracraniana, porém são contra-indicados nas infecções por herpes. Na vigência de crises convulsivas, opta-se pela fenitoína ou fenobarbital. Anticonvulsivantes profiláticos não estão indicados^{3,10,11}.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de meningite asséptica torna-se um desafio clínico no momento em que suas características clínicas se sobrepõem às características das meningites bacterianas. As informações provenientes do exame de LCR são de fundamental importância para seu diagnóstico, no entanto, muitas vezes, num estágio inicial da doença, também o exame de LCR não se mostra com características que permita assumir o diagnóstico de meningite asséptica. O diagnóstico de meningite viral é frequente e mais prevalente quando comparado às meningites bacterianas, sua evolução clínica é autolimitada, contudo, sua inespecificidade clínico-laboratorial nos estágios iniciais da doença, muitas vezes nos remete à utilização de antibioticoterapia empírica e internação “profilática”, até que fique definido o diagnóstico de meningite asséptica. O clínico deve sempre considerar a hipótese de meningite asséptica medicamentosa no intuito de indicar a pronta remoção do seu agente causador.

REFERÊNCIAS

1. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, et al. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS One* 2007;2(8):e674.
2. Shahien R, Viekler V, Bowirrat A. Amoxicillin-induced aseptic meningoencephalitis. *Int J Gen Med* 2010;3:157-62.
3. Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ* 2008;336(7634):36-40.
4. Sawyer MH, Rotbart H. Viral Meningitis and aseptic meningitis syndrome. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, (editors). *Infections of the central nervous system*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 75-93.
5. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000;105(2):316-9.
6. Ramers C, Billman G, Hartin M, et al. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA* 2000;283(20):2680-5.
7. Ihekweba UK, Kudesia G, McKendrick MW. Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections. *Clin Infect Dis* 2008;47(6):783-9.
8. Ruben SJ. Mollaret's meningitis. *West J Med* 1994;160(5):459-62.
9. Sendi P, Graber P. Mollaret's meningitis. *CMAJ* 2006;174(12):1710-2.
10. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004;11(Suppl 2):57A-64A.
11. Minjolle S, Arvieux C, Gautier AL, et al. Detection of herpesvirus genomes by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid and clinical findings. *J Clin Virol* 2002;25 (Suppl 1):S59-70.
12. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(3):272-7.
13. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. *Pediatrics* 2002;110(4):712-9.
14. Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki F, et al. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child* 2006;91(8):647-50.
15. Odashima NS, Takayanagui OM. Líquido cerebrospinal. In: Chaves MLE, Finkelsztejn A, Stefani MA, et al. (editores) *Rotinas em neurologia e neurocirurgia*. São Paulo: Artmed; 2008. p. 37-50.

16. Green MA, Abraham MN, Horn AJ, et al. Lamotrigine-induced aseptic meningitis: a case report. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24(3):159-61.
17. Wittmann A, Wooten GF. Amoxicillin-induced aseptic meningitis. *Neurology* 2001;57(9):1734.
18. Nguyen HT, Juurlink DN. Recurrent ibuprofen-induced aseptic meningitis. *Ann Pharmacother* 2004;38(3):408-10.
19. Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf* 2000;22(2):215-26.
20. Risser A, Donovan D, Heintzman J, et al. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician* 2009;80(12):1371-8.
21. Jarius S, Eichhorn P, Albert MH, et al. Intravenous immunoglobulins contain naturally occurring antibodies that mimic antineutrophil cytoplasmic antibodies and activate neutrophils in a TNFalpha-dependent and Fc-receptor-independent way. *Blood* 2007;109(10):4376-82.
22. Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med*. 1997;126(9):721-30.
23. Elfaitouri A, Mohamed N, Fohlman J, et al. Quantitative PCR-enhanced immunoassay for measurement of enteroviral immunoglobulin M antibody and diagnosis of aseptic meningitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12(2):235-41.