

Meningitis aséptica por inmunoglobulina en un paciente pediátrico con encefalitis de Rasmussen, revisión de la literatura.

Valderrama A¹, Zambrano C², Gómez L³

Hospital Infantil Universitario de San José - Bogotá Colombia.

ABSTRACT

Introduction. Rasmussen encephalitis is a chronic, autoimmune neurological disease characterized by refractory epilepsy, progressive neurological deficit, hemiparesis and unilateral hemispheric cerebral atrophy. Surgical treatment with hemispherectomy is the first line of therapy. However, the immunomodulatory management with drugs such as immunoglobulin has shown to decrease the progression of the disease. Aseptic meningitis is one of the most severe adverse effects of the administration of immunoglobulin, with an incidence of 0.067% of all immunoglobulin infusions.

Case. 7-year-old female patient with diagnosis of Rasmussen encephalitis and intolerance to steroid management, presented after 24 hours of intravenous immunoglobulin application, with the following symptoms: intense headache, irritability, vomit and meningeal signs. Due to the history of immunomodulation, an infectious etiology was suspected. Lumbar puncture showed pleocytosis, cerebrospinal fluid cultures and multiplex PCR for meningitis pathogens were negative. Immunoglobulin-induced aseptic meningitis was considered as the diagnosis. Complete resolution of symptoms was achieved after 7 days of symptomatic management.

Conclusions. Immunoglobulin-induced aseptic meningitis should be considered in patients who present with symptoms such as fever, headache, nuchal stiffness and altered level of consciousness, up to 48 hours after administration of immunoglobulin, in addition to a rapid resolution of symptoms after stopping the infusion. Cerebrospinal fluid study may show pleocytosis, hyperprotein and normal glucose. Management is based on immediately suspending immunoglobulin administration, fluids and analgesics. Preventive measures include a lower infusion rate, hydration prior the administration and the use of antihistamines. Subcutaneous administration is part of the alternatives to prevent recurrences.

Key words. Aseptic meningitis, Rasmussen encephalitis, intravenous immunoglobulin, secondary effect, cerebrospinal fluid.

RESUMEN

Introducción. La encefalitis de Rasmussen es una enfermedad neurológica crónica autoinmune, que se caracteriza por epilepsia refractaria, deterioro neurológico progresivo, hemiparesia y atrofia cerebral hemisférica unilateral. El manejo definitivo es quirúrgico (hemisferectomía), sin embargo, el manejo inmunomodu-

1. Pediatra, Neurólogo Pediatra. Docente de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Coordinador Servicio Neurología Pediátrica. Hospital Infantil de Universitario de San José - Bogotá Colombia.

2. Residente de Pediatría. Hospital Infantil de Universitario de San José - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Bogotá Colombia.

3. Residente de Pediatría. Hospital Infantil de Universitario de San José - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Bogotá Colombia.

Recibido 04-08-2020. Aceptado 28-11-2021

lador con medicamentos como la inmunoglobulina, ha demostrado disminuir la progresión de la enfermedad. La meningitis aséptica hace parte de los efectos adversos más severos, con una incidencia de 0.067% de todas las infusiones de inmunoglobulina.

Caso. Paciente femenina de 7 años con diagnóstico de encefalitis de Rasmussen con intolerancia al manejo con esteroides, quien presentó cuadro clínico caracterizado por: cefalea intensa, irritabilidad, emesis y signos meníngeos, después de 24 horas de aplicación de inmunoglobulina intravenosa. Por antecedente de inmunomodulación se sospechó etiología infecciosa, la punción lumbar mostró pleocitosis, con cultivo de líquido cefalorraquídeo y PCR múltiple para patógenos de meningitis negativos. Se hizo diagnóstico de exclusión de meningitis aséptica secundaria a inmunoglobulina y se realizó manejo sintomático con resolución de los síntomas a los 7 días.

Conclusiones. La meningitis por inmunoglobulina debe considerarse en pacientes que presentan síntomas como fiebre, cefalea, rigidez nuchal y alteración del nivel de conciencia hasta 48 horas después de su administración, sumado a una rápida resolución de los síntomas luego de suspender la infusión del medicamento. El estudio de líquido cefalorraquídeo puede presentar pleocitosis, hiperproteíorraquia y glucosa normal. El tratamiento consiste en suspender de inmediato la inmunoglobulina y dar manejo sintomático con líquidos y analgésicos. Dentro de las medidas preventivas se encuentra una menor velocidad de infusión de la inmunoglobulina, hidratación previa a la administración y uso de antihistamínicos. La administración subcutánea hace parte de las alternativas para prevenir las recurrencias.

Palabras claves. Meningitis aséptica, encefalitis de Rasmussen, inmunoglobulina intravenosa, efecto adverso, líquido cefalorraquídeo.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis de Rasmussen es un padecimiento epiléptico crónico que inicia en la infancia o en la adolescencia temprana. La edad media de presentación ronda los 6 años de vida y ocurre en pacientes previamente sanos. Clínicamente se caracteriza por un deterioro neurológico progresivo asociado al desarrollo de crisis epilépticas focales que tempranamente cumplen criterios de epilepsia farmacorresistente, y en la mitad de los casos, se debut es de una epilepsia parcial continua. Otra característica de la enfermedad es la presencia de hemiplejía progresiva que imagenológicamente se vincula a una atrofia hemisférica unilateral de predominio frontotemporal. La etiología de esta encefalitis es desconocida, aunque se reconoce una asociación autoinmune. El tratamiento con mejor tasa de efectividad y control de la enfermedad es la hemisferectomía, sin embargo, los tratamientos coadyuvantes con inmunomoduladores (corticosteroides, plasmaféresis o inmunoglobulina endovenosa) son estrategias terapéuticas efectivas.

La inmunoglobulina endovenosa se utiliza de forma segura en diferentes patologías que ameritan modulación inmunológica. Dentro de los efectos adversos raros secundarios a su administración, se encuentra la meningitis aséptica. La sintomatología es indistinguible de otras causas de irritación meníngea, ya sean infecciosas o no, y su diagnóstico es de exclusión. Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de encefalitis de Rasmussen que desarrolló meningitis aséptica posterior a la administración de inmunoglobulina intravenosa.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de siete años y dos meses de edad, con cuadro clínico de 12 meses de evolución consistente en crisis epilépticas de tipo focal, no provocadas de la siguiente semiolo-

gía: en vigilia, fijación o superversión de la mirada, aumento del tono de forma asimétrica en extensión y pronación no fozada distal de extremidad superior derecha, seguida de clonias, con una duración de dos minutos, el posictal estaba caracterizado por somnolencia, confusión, náuseas y vómito. Durante la evolución del cuadro clínico los episodios epilépticos tenían una ocurrencia esporádica aunque la frecuencia incrementó de forma paulatina hasta que su aparición fue diaria, presentando de tres a cinco eventos por día, tanto en vigilia como en sueño y sin respuesta al uso de fármacos anti-crisis (FAC). Al sexto mes de evolución la paciente tenía dificultad para la marcha, limitación de la pinza gruesa de la mano derecha y problemas para la emisión de lenguaje, además de una pobre adquisición de habilidades escolares. Los electroencefalogramas iniciales reportaron actividad epileptiforme fronto-temporal izquierda, documentación de los eventos epilépticos y una diferencia importante de la actividad de base por lentificación de la actividad de base en vigilia de forma unilateral y una mala conformación de elementos de sueño en el hemisferio izquierdo. En la resonancia magnética cerebral comprobó atrofia hemisférica izquierda, con lo que se configuró el diagnóstico encefalitis de Rasmussen; el manejo anti-crisis al momento de la valoración de la paciente consistía en: Lacosamida, Clobazam y Topiramato, con antecedente de múltiples esquemas farmacológicos fallidos previamente. Una vez reconocida la enfermedad se realizó el ingreso a programa de cirugía de epilepsia y se optó por el manejo con inmunosupresión con esteroide sistémico (metilprednisolona y prednisona), el cual no fue tolerado por irritabilidad marcada, cambios de comportamiento y gastritis medicamentosa secundaria con sangrado de tubo digestivo alto a pesar de gastroprotección, por esta razón se optó por manejo con inmunoglobulina intravenosa.

La paciente ingresó a urgencias por cuadro clínico de ocho horas de evolución consistente en cefalea holocraneana intensa que interrumpía

el sueño, asociada a dos episodios eméticos de contenido alimentario en proyectil, sin cambios en la frecuencia y tipo de crisis epilépticas. Al interrogatorio la madre refirió que hacía 24 horas la paciente había recibido su primera aplicación de inmunoglobulina intravenosa (IGGIV-KIOVIG®, 1 gramo/10 mililitro a razón de 1 gramo por kilogramo de peso). Al examen físico se encontró rigidez nuchal con signos de irritación meníngea (Brudzinski y Kerning positivos). Adicionalmente, se encontró hemiparesia facio-corporal derecha no proporcionada de predominio braquial, que no se relacionaba con el cuadro actual. Los paraclínicos al ingreso mostraban: elevación de reactantes de fase aguda (Proteína C Reactiva: 11.8 mg/L (0- 3 mg/L) y Velocidad de Sedimentación Globular: 38 mm/h (hasta 10 mm/h). Se realizó punción lumbar, con citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR): Leucocitos: 370/mm³, Linfocitos 65%, Neutrófilos 28%, Monocitos: 7%, Hematíes: 80 (frescos 25 % - crenados 75%), Glucosa: 45 mg/dl, Proteínas: 30 mg/dl, Coloración de gram: no se identifican bacterias, Ziehl- Neelsen: no se observan Bacilos Ácido Alcohol Resistentes. Se realizó prueba de reacción en cadena de polimerasa para múltiples patógenos meníngeos (FilmArray® /Biomerieux), la cual fue negativa. A las 72 horas se obtuvo cultivo de LCR negativo.

Se solicitó tomografía axial computada (TAC) de cráneo simple, con evidencia de asimetría en el volumen de los hemisferios cerebrales siendo de menor tamaño el izquierdo, la cual fue corroborada por imagen de resonancia magnética (IRM) cerebral, sin evidenciarse datos radiológicos de meningitis. Se considera cuadro de meningitis aséptica por IGGV al descartar proceso infeccioso, se ofreció manejo sintomático con hidratación, cabecera en posición semi-flowler y manejo analgésico. Durante su estancia hospitalaria tuvo manejo multidisciplinario con los equipos de fármaco-vigilancia, toxicología, neuropediatría y psiquiatría. En total tuvo siete días de estancia hospitalaria con resolución de sintomatología, se dio egreso con

orden de junta médica prioritaria para cirugía de epilepsia.

DISCUSIÓN

La encefalitis de Rasmussen es una enfermedad de evolución catastrófica, en el caso presentado se contaba con los criterios diagnósticos clínicos, electro-encefalográficos y de imagen. En su fisiopatología se han descrito respuestas anormales de linfocitos T citotóxicos contra epítopes antigénicos en el sistema nervioso central, con la posterior formación de autoanticuerpos y destrucción de células de la microglia (1). El tratamiento de la enfermedad está dirigido a reducir la severidad y la frecuencia de las crisis convulsivas, así como a limitar las secuelas cognitivas. El manejo definitivo de esta patología es la hemisferectomía; sin embargo, el manejo inmunomodulador en la fase de la determinación del diagnóstico, con medicamentos como la inmunoglobulina y los corticoesteroides (2), limitan la severidad del cuadro, aunque las respuestas a estos medicamentos suelen ser temporales e impredecibles (3). En el caso discutido, existió una intolerancia al uso de corticoesteroides, por lo que el uso de la IGGIV se perfiló como la mejor opción terapéutica.

La inmunoglobulina se ha utilizado en el tratamiento de la encefalitis de Rasmussen bajo el precepto de que es un proceso regulado por el sistema inmune. En especial, se ha descrito la formación de anticuerpos séricos contra el receptor de glutamato (GluR3), anticuerpos que son neutralizados por la inmunoglobulina (4). Junto con otros medicamentos inmunosupresores (corticoesteroides, tacrolimus, azatioprina), la inmunoglobulina ha demostrado controlar la respuesta inmunológica (3). Sus efectos benéficos se han descrito tanto en pacientes pediátricos como en adultos jóvenes. En una serie retrospectiva se demostró la reducción de la frecuencia de crisis en 8 de 9 pacientes que la recibieron, comparado con 10 de 17 pacientes en manejo con corticoesteroides a dosis altas (5).

Los efectos adversos por la administración de inmunoglobulina endovenosa se presentan en menos del 5% de los casos, los síntomas reportados con mayor frecuencia son: fiebre, cefalea, mialgias, fatiga, disnea, dolor lumbar, náuseas, vómito, diarrea, cambios en tensión arterial y taquicardia. Por otra parte, se han descrito otros efectos severos como anafilaxia, artritis, hepatitis, hemólisis, trombosis y falla renal (6). La meningitis aséptica hace parte de los efectos adversos más severos, con una incidencia de 0.067% de todas las infusiones de inmunoglobulina (7).

El primer caso de meningitis por inmunoglobulina fue descrito en el año 1988, por Kato et al, quienes reportaron un paciente de dos años que presentó una complicación posterior a la administración de inmunoglobulina, inicialmente considerada una posible reacción alérgica dada la presencia de eosinofilia periférica (8). Posteriormente, en 1991, se realizó la descripción de otros dos casos, en los que diferenció de meningitis virales debido a la ausencia de síntomas prodrómicos, la ausencia de contacto con personas enfermas, de viajes recientes y de títulos de anticuerpos séricos virales (9).

En estudios con modelos murinos se ha demostrado que la inmunoglobulina atraviesa en un 0.01% la barrera hematoencefálica, aspecto que no ha sido caracterizado por completo, lo cual impide una explicación exacta del mecanismo de irritación meníngea (10). Dentro de los mecanismos postulados en la fisiopatología se incluye la activación de neutrófilos, el vasoespasmo cerebral y las reacciones de hipersensibilidad (11). La inmunoglobulina posee anticuerpos que producen la activación de los neutrófilos a través de la activación del receptor FcγRIII en la superficie celular (12). El vasoespasmo se ha evidenciado mediante la toma de doppler transcraneal en pacientes con encefalopatía por IG (13). En cuanto a las reacciones de hipersensibilidad se han descrito tanto tipo III por la formación de complejos antígeno anticuerpo con la subsecuente acti-

vación del sistema de complemento y tipo IV con activación de linfocitos T reactivos (14). Se considera que esta complicación se relaciona con la dosis empleada de inmunoglobulina, siendo más frecuente con dosis altas (>1 gramo/kilogramo de peso) (15).

La presentación clínica es indistinguible de la meningitis por causas infecciosas e incluye síntomas como cefalea, dolor y rigidez nucal. Cerca del 80% de los pacientes pueden cursar con fiebre y hasta el 50% con alteración del nivel de conciencia. La aparición de los síntomas puede ocurrir a las 24-48 horas de la administración de la inmunoglobulina, aunque, se han descrito casos en los que la presentación es tardía (7 días después de la administración). Un factor importante es la pronta aparición de los síntomas posterior a la administración de la inmunoglobulina, asociado a la rápida resolución después de la suspensión de la infusión, lo cual permite establecer la diferencia con la etiología infecciosa (6). En la paciente presentada los síntomas iniciaron 24 horas después de la administración del medicamento.

En adultos se han reportado casos de meningitis por inmunoglobulina en pacientes con enfermedades neurológicas como Síndrome de Guillain Barre, Miastenia Gravis (16), pacientes con antecedente de trasplante renal (11), enfermedades del colágeno como Lupus eritematoso sistémico (17), entre otros. En pediatría, los casos se asocian a diferentes patologías, que constituyen las las indicaciones más frecuentes del uso de inmunoglobulina en niños, tales como: las inmunodeficiencias primarias (6), la trombocitopenia inmune primaria (18), las distrofias musculares (19), el síndrome de Kawasaki (15,20), la trombocitopenia relacionada a infección por el virus Epstein-Barr (21). Se reconoce que la prevalencia es baja, sin embargo, se asume un sub-registro de los casos, dada la dificultad en el diagnóstico.

No se han descrito factores de riesgo específicos, aunque se observa con mayor frecuencia

en pacientes con antecedente de migraña, hipertensión arterial y deshidratación (14). Una cohorte retrospectiva encontró relación de la exposición previa a transfusiones con el incremento en el riesgo de meningitis aséptica (22). No se ha descrito una relación causal específica con alguna de las indicaciones clínicas en las que se emplea este medicamento (22).

En el abordaje diagnóstico, el líquido cefalorraquídeo puede presentar pleocitosis, con conteo celular que varía entre 50-2500 células, en algunos casos se presentan conteos más elevados (hasta 7000 leucocitos) (18), generalmente con predominio de polimorfonucleares, con algunos reportes en los que predominan los linfocitos (23). La mayoría de los casos presenta elevación leve a moderada de proteínas, con glucosa normal o en límite inferior. El estudio viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) será negativo. En el caso presentado, el líquido cefalorraquídeo presentaba pleocitosis, con predominio de linfocitos, con glucosa en límite inferior. La neuroimagen no muestra alteraciones específicas que sugieran el diagnóstico; dentro del enfoque, se emplea para el estudio de diagnósticos diferenciales y para descartar la presencia de lesiones ocupantes de espacio. La asociación con el inicio de síntomas posterior a la administración del medicamento y el cese de los mismos con la interrupción, es un factor indispensable para generar la sospecha diagnóstica y de esta forma evitar la toma de paraclínicos innecesarios (24).

El tratamiento consiste en suspender la administración de la inmunoglobulina y manejar los síntomas secundarios con analgésicos, antieméticos y antipiréticos. Se debe garantizar un adecuado estado de hidratación con líquidos orales o intravenosos, según la tolerancia del paciente. Se han descrito otras posibles alternativas farmacológicas, dentro de ellas la colchicina, que demostró su utilidad en un reporte de 3 pacientes, actúa inhibiendo la formación de microtúbulos y controlando la inflamación

desencadenada por la inmunoglobulina en el sistema nervioso central (25). El caso presentado fue manejado con analgésicos e hidratación, con lo que resolvieron los síntomas a la semana de su inicio.

La prevención está asociada con la administración del medicamento a una menor velocidad de infusión, el uso de antihistamínicos y la adecuada hidratación previos a la aplicación. Se puede considerar prolongar la duración de la administración dividiendo la dosis total en 5 días (26). La posibilidad de recurrencia existe, por lo cual la administración subcutánea es una alternativa útil en la prevención (27).

Finalmente, la enfermedad del caso presentado se manifestó en el hemisferio cerebral dominante, la decisión del procedimiento quirúrgico fue consultada por un grupo multidisciplinario, de tal forma que el escrutinio final ofreciera la mejor opción terapéutica, considerando la implicación de áreas elocuentes y el riesgo de discapacidad permanente.

REFERENCIAS

1. Pardo CA, Vining EPG, Guo L, Skolasky RL, Carson BS, Freeman JM. The Pathology of Rasmussen Syndrome: Stages of Cortical Involvement and Neuropathological Studies in 45 Hemispherectomies. *Epilepsia*. 2004;45(5):516–26.
2. Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasaka Y, Sawaishi Y, Yano T, et al. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev* [Internet]. 2010;32(6):445–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.10.004>
3. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2015;13(2):195–205.
4. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017;139(3):S1–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>
5. Hart Y, Cortez M, Andermann F, Hwang P, FISH D, Dulac O. Medical Treatment of Rasmussen's Syndrome (Chronic Encephalitis and Epilepsy): Effect of High-Dose Steroids or Immunoglobulins in 19 Patients. *Neurology*. 1994;44(6):1030–6.
6. Kaarthigeyan K, Burli V V. Aseptic meningitis following intravenous immunoglobulin therapy of common variable immunodeficiency. *J Pediatr Neurosci*. 2011;6(2):160–1.
7. Bharath V, Eckert K, Chin-ye I, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. *Transfusion*. 2015;55(111):2597–605.
8. Kato E, Shindo S, Eto Y et al. Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 1988;259:3269–71.
9. J D G Watson, J Gibson, D E Joshua HK. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:275–6.
10. I. St-Amour, I. Par' e WA et al. Brain bioavailability of human intravenous immunoglobulin and its transport through the murine blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:1983–92.
11. Wanigasekera T, Grainger RJ, Sexton DJ, Magee C. IVIG Associated Aseptic Meningitis in a Renal Transplant Patient. *Case Rep Transplant*. 2017;2017:1–3.
12. S. Higurashi, Y.Machino, E. Suzuki, M. Suzuki, J. Kohroki A, Masuho Y. Both the Fab and Fc domains of IgG are essential for ROS emission from TNF-?-primed neutrophils by IVIG. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;417(2):794–799.
13. R. Sztajzel, J. L. Floch-Rohr and PE.

- High-dose intravenous immunoglobulin treatment and cerebral vasospasm: a possible mechanism of ischemic encephalopathy? *Eur Neurol.* 1999;41(3):153–158.
14. Puy-Núñez A, Dacosta-Balboa M, Cabo-López I, Canneti B, López-Ferreiro A, Rodríguez-Álvarez JR, et al. Meningitis aséptica como complicación del tratamiento con inmunoglobulinas en la miastenia grave. *Rev Neurol.* 2016;62(10):478–9.
 15. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2011;9(1):28. Available from: <http://www.ped-rheum.com/content/9/1/28>
 16. Patel A, Potu KC, Sturm T. A Case of IVIG-Induced Aseptic Chemical Meningitis. *S D Med.* 2017;70(3):119–21.
 17. Graça L, Alves J, Nuak J, Sarmento A. Immunoglobulin-induced aseptic meningitis: A case report. *BMC Neurol.* 2018;18(1):10–2.
 18. Obando I, Durán I, Martín-Rosa L, Cano JM, García-Martín FJ. Aseptic meningitis due to administration of intravenous immunoglobulin with an unusually high number of leukocytes in cerebrospinal fluid. *Pediatr Emerg Care.* 2002;18(6):429–32.
 19. Sekul E, Cupler E, Dalakas M. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factor. *Ann Intern Med.* 1994;121:259–62.
 20. Boyce T, Spearman P. Acute aseptic meningitis secondary to intravenous immunoglobulin in a patient with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:1054–6.
 21. Vassalini P, Ajassa C, Ruscio V Di, Morace A, Vergari J, Tosato C, et al. Aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulins in a child with acute Epstein-Barr virus infection and thrombocytopenia. *Infez Med.* 2019;27(2):194–7.
 22. Barath V, Eckert K, Chin-Yee I. Incidence and Natural History of Ivig-Induced Aseptic Meningitis: A Retrospective Review at a Single Tertiary Care Centre. *Blood.* 2014;124(21):2884.
 23. Jain RS, Kumar S, Aggarwal R, Kookna JC. Acute aseptic meningitis due to intravenous immunoglobulin therapy in Guillain-Barré syndrome. *Oxford Med Case Reports.* 2014;2014(7):132–4.
 24. Moris G, García-Monco JC. The Challenge of Drug-Induced Aseptic Meningitis Revisited Women's Clinical Preventive Services in the United States: Who Is Doing What? *JAMA Intern Med.* 2014;174(9):1511–2.
 25. Lichtenberger* F, Statesville N. Successful treatment of IVIG related aseptic meningitis with colchicine, report of 3 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:S64eS142.
 26. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol.* 2018;9(1299):1–13.
 27. Nelson MR, Carregal VA, DeGuzman RD, Engler RJM. Aseptic meningitis due to intravenous immunoglobulin therapy that resolved with subcutaneous administration. *Pediatr Asthma, Allergy Immunol.* 2000;14(4):323–7.