

CONFERENCIAS

MENINGITIS POR ENTEROVÍRUS

GREGORIO OCLANDER *

Como corolario de intensas investigaciones se ha originado una gradual clasificación de las numerosas enfermedades producidas por virus, lo cual impuso la necesidad de reexaminar nuestros conceptos sobre la etiología de muchos procesos clínicos.

Hasta hace poco las infecciones meníngeas abacterianas eran conocidas sólo parcialmente y a veces era necesario recurrir a la ayuda de la semántica para rotular algunos de esos procesos. Se designaba poliomiélitis no paralítica al cuadro clínico de una infección semejante a la poliomiélitis, con participación meníngea que se creía era debida al virus de la poliomiélitis aunque no producía parálisis. Denominada meningitis serosa por Quincke (1893), en 1924 Wallgren¹ introdujo el término "meningitis aséptica" y describió el proceso como un síndrome caracterizado por (a) comienzo agudo con síntomas meníngeos, (b) pleocitosis en el líquido céfalorraquídeo, predominantemente mononuclear, (c) líquido céfalorraquídeo estéril, (d) duración relativamente corta sin complicaciones secundarias y seguida por un restablecimiento completo, (e) ausencia de etiología parameníngea, (f) ninguna conexión epidemiológica con enfermedades infecciosas. Recientemente, Rotem² clasificó el proceso con más exactitud como una meningitis de origen vírico.

Etiología — En 1949 Curnen y colaboradores³ analizaron los casos de una epidemia de poliomiélitis y notaron que la infección máxima de casos no paralíticos no coincidía con la incidencia máxima de casos paralíticos debidos a la enfermedad, lo cual sugirió que estos procesos eran dos enfermedades diferentes en vez de una sola entidad nosológica.

Gracias a las nuevas técnicas de laboratorio no se tardó en descubrir que muchos pacientes con enfermedades que hasta entonces habían sido descritas como poliomiélitis no paralítica en realidad estaban infectados por otros enterovirus ajenos al virus de la poliomiélitis, además de éste. Las

Conferência pronunciada na Clínica Pediátrica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo, em 2 de agosto de 1960.

* Encarregado do Serviço de Pediatria do Departamento de Pesquisas, Lilly Research Laboratories, Indianapolis (Indiana) U.S.A.

técnicas de cultivo de tejidos hicieron posible la identificación de los virus y posteriormente permitieron que muchos investigadores de la Gran Bretaña⁴, Unión Sudafricana⁵, Estados Unidos⁶, Bélgica⁷, Suecia⁸, Canadá⁹ y otros países comunicaran casos esporádicos y epidemias de meningitis aséptica relacionados con los enterovirus recién descubiertos. Aunque todavía no se conocen todos los agentes responsables de los casos de meningitis aséptica, tanto las pruebas recogidas directamente como las acumuladas durante los últimos años permiten establecer que los virus poliomielíticos, Coxsackie y ECHO son los agentes causantes del proceso con una frecuencia perturbadora.

La identificación de nuevos virus ha cambiado fundamentalmente nuestros conocimientos sobre la etiología de la meningitis aséptica. En 1953, Adair y colaboradores¹⁰ estudiaron la etiología de 854 casos de meningitis aséptica observados en el Walter Reed Hospital de Washington, D.C., durante los once años precedentes: la parotiditis epidémica ocasionaba el 12% de las infecciones, la coriomeningitis linfocitaria el 9% y el virus del herpes simple y la leptospirosis un porcentaje más bajo. El 75% de los casos no pudieron ser diagnosticados y se supuso que muchos de ellos obedecían al virus poliomielítico.

Recientemente, investigadores del mismo hospital informaron sobre sus estudios acerca de la etiología de 430 casos de meningitis aséptica¹¹ observados de 1953 a 1958. En un 71% de los casos se estableció un diagnóstico preciso: los virus Coxsackie del grupo B produjeron el 18% de los casos, los virus ECHO el 12%, la parotiditis epidémica el 16%, la poliomielitis el 9% y la coriomeningitis linfocitaria el 9%; las espiroquetas del género *Leptospira* fueron causantes del 4% de los casos. Más interesante aún es que los virus de la poliomielitis fueron aislados en sólo un 9% de los casos de meningitis aséptica. Estos hallazgos han sido confirmados por Lennette y colaboradores¹², Wiesmann y colaboradores¹³ y Khoobyarian y colaboradores¹⁴. Además, Walker y colaboradores¹⁵ recientemente informaron sobre la etiología de 69 casos de meningitis aséptica observados en Toronto, Canadá, durante 1958, de los cuales 36 fueron causados por los virus Coxsackie y 6 por los virus ECHO.

Características clínicas — Las viroses del sistema nervioso central presentan una curva de distribución estacional característica. La meningitis debida a los enterovirus ocurre principalmente durante los meses de verano, tiende a atacar vastos segmentos de la población y a propagarse dentro de las familias.

La meningitis enterovírica es una enfermedad de curso favorable y espontáneo; los síntomas desaparecen entre los tres a diez días después de su comienzo y por lo general la enfermedad deja poca o ninguna secuela con excepción de ciertos casos, como en los lactantes, en los cuales la meningitis puede estar asociada a una miocarditis¹⁶. El comienzo puede ser brusco o gradual y entre las personas que están en contacto con el paciente existen a menudo antecedentes de una enfermedad gastrointestinal o respi-

ratoria indefinida de tipo gripal. Algunos casos presentan una fase prodrómica poco precisa que ocasionalmente es interrumpida por un período asintomático de duración variable antes de que reaparezcan los síntomas, después del cual se presenta la fase principal de la enfermedad. Por consiguiente, no es raro encontrar un cuadro clínico difásico.

El caso típico de meningitis enterovírica presenta malestar general, fiebre de curso ondulante (37.8° a 40°C), cefalalgia (generalmente frontal o retroocular, a veces intensa), náuseas, vómitos, dolores torácicos y abdominales y un grado variable de dolor cérico dorsolumbar con rigidez muscular. Además, los pacientes presentan con frecuencia faringitis, mialgia local o generalizada y espasmo muscular.

El sensorio permanece libre y por lo general los signos de Brudzinski y Kernig son positivos. También puede haber hiporreflexia o ausencia de los reflejos tendinosos profundos o de los reflejos cutáneos; sin embargo, a veces no hay disminución o alteración de la actividad refleja.

Durante el período febril de las infecciones causadas por el virus ECHO, tipos 9 y 16, los pacientes presentan un discreto exantema máculopapuloso de manchas pequeñas rosadas y generalizado, que compromete principalmente la cara, el cuello y la porción superior del tórax ^{2, 4, 8, 17}.

Exámenes de laboratorio — El líquido céfalorraquídeo es macroscópicamente claro y estéril y acusa una baja pleocitosis de un promedio de aproximadamente 200 células por milímetro cúbico (oscila de 30 a 4000 células por milímetro cúbico) entre las que predominan los linfocitos. Sin embargo, en casi la quinta parte de los casos, especialmente al comienzo de la fase aguda de la enfermedad, es posible que los leucocitos polimorfonucleares se hallen en mayor número que las células mononucleares. La tasa de proteínas totales es normal en casi todos los pacientes o sólo se halla un poco elevada en otros (adultos en su mayoría). Por regla general el contenido de azúcar y de cloruro es normal.

En la mayoría de los pacientes la cantidad de leucocitos en la sangre periférica es normal o se halla ligeramente elevada con una fórmula leucocitaria relativamente normal; ocasionalmente se puede hallar una linfocitosis relativa. La velocidad de eritrosedimentación puede estar acelerada.

Diagnóstico diferencial — El diagnóstico de la meningitis enterovírica no es fácil ya que la sintomatología es semejante a la de muchas otras enfermedades que afectan las meninges. El examen del líquido céfalorraquídeo facilitará el diagnóstico diferencial.

El diagnóstico de parotiditis epidémica deberá ser sospechado cuando existen antecedentes de contagio o una epidemia. La meningitis puede manifestarse sin parotiditis demostrable. Sin embargo, el método diagnóstico más seguro es una reacción positiva de desviación del complemento con suero de convaleciente de parotiditis.

El virus de la coriomeningitis linfocitaria puede hallarse en la corriente sanguínea durante el periodo febril. La enfermedad aparece por contagio de ratones infectados y la mayoría de los pacientes acusan antecedentes de contacto con ratones o sus excrementos.

La meningitis debida al herpes simple es muy rara y su diagnóstico se basa en la presencia de lesiones mucocutáneas típicas, en el aislamiento del virus del líquido céfalorraquídeo o en la elevación del título de anticuerpos durante la convalecencia.

La leptospirosis no es común; sin embargo, su aparición en los animales caseros es un problema frecuente en medicina veterinaria y los perros portadores son comunes. El hombre adquiere la enfermedad directa o indirectamente de un animal infectado. El microorganismo puede ser aislado de la sangre o de la orina en los casos que presentan ictericia o nefritis. Las pruebas de hemaglutinación completan el diagnóstico diferencial.

Diagnóstico de las virosis en el laboratorio — Varios informes ya han establecido que de las heces de personas sanas es posible aislar una gran variedad de tipos de enterovirus, especialmente durante los meses de verano. Por consiguiente, para establecer la asociación etiológica entre un virus y una infección, el virus debe ser aislado con más frecuencia entre los pacientes con la enfermedad que entre las personas sanas bajo las mismas condiciones sociales, geográficas y económicas al mismo tiempo¹⁸.

Para establecer el diagnóstico etiológico específico en cada paciente es necesario recurrir a procedimientos de laboratorio para el aislamiento de los virus. En los pacientes con meningitis enterovírica se puede establecer el diagnóstico cuando el mismo tipo antigénico de virus es aislado de un sitio distante del tubo digestivo, tal como el líquido céfalorraquídeo.

El virus puede ser aislado de muestras adecuadas: las muestras fecales obtenidas durante la primera semana de la enfermedad proporcionan la mayor incidencia de virus; el cultivo del exudado faríngeo también es útil en un buen número de casos. El suero sanguíneo y el líquido céfalorraquídeo pueden ser inoculados en cultivos de tejidos o en animales susceptibles para aislar el agente.

Las alteraciones citopatológicas en los cultivos de tejido pueden sugerir la identidad del virus. El verdadero significado del virus en estudio y la determinación de su tipo deberán ser confirmados directamente por la inhibición del fenómeno citopatológico en el cultivo de tejidos mediante el agregado de los respectivos antisueros neutralizantes.

La determinación serológica de un aumento del título de anticuerpos contra el virus aislado o contra un virus prototipo del mismo tipo antigénico también contribuirá a establecer el diagnóstico etiológico.

Conclusiones — Entre las enfermedades clasificadas clínicamente como poliomielitis no paralítica o meningitis aséptica, sin determinación de su

etiología, se ha hallado que una variedad de enterovirus no poliomiélicos es la causa del síndrome que con más precisión debería ser denominado meningitis enterovírica. Esta entidad nosológica ya no debería ser comprendida dentro de la enfermedad poliomiélica ni debería ser considerada como el resultado de un fracaso de la profilaxis conferida por la vacuna anti-poliomiélica.

El médico puede ahora acudir al laboratorio para obtener más ayuda en la determinación de la etiología de este síndrome que hasta la fecha ha sido tan mal definido.

REFERENCIAS

1. WALLGREN, A. — Une nouvelle maladie infectieuse du système nerveux central? *Acta Paediat.*, 4:158, 1925.
2. ROTEM, C. E. P. — Meningitis of virus origin. *Lancet*, 1:502, 1957.
3. CURNEN, E. C.; SHAW, E. W.; MELNICK, J. L. — Disease resembling nonparalytic poliomyelitis associated with a virus pathogenic for infant mice. *J.A.M.A.*, 141:894, 1949.
4. BOISSARD, G. P. B.; STOKES, L. J.; MACRAE, A. D.; MACCALLUM, F. O. — Isolation of viruses related to ECHO virus type 9 from outbreaks of aseptic meningitis. *Lancet*, 1:500, 1957.
5. BAYER, P.; GEAR, J. — Virus meningoencephalitis in South Africa: a study of the cases admitted to the Johannesburg Fever Hospital. *South African J. Lab. a. Clin. Med.*, 1:22, 1955.
6. KARZON, D. T.; BARRON, A. L.; WINKELSTEIN, W.; COHEN, S. — Isolation of ECHO virus type 6 during outbreak of seasonal aseptic meningitis. *J.A.M.A.*, 162:1298, 1956.
7. NIHOUL, E.; QUERSIN-THIRY, L.; WEYNANTS, A. — ECHO virus type 9 as the agent responsible for an important outbreak of aseptic meningitis in Belgium. *Am. J. Hyg.*, 66:102, 1957.
8. JOHNSSON, T. — A new clinical entity? *Lancet*, 1:590, 1957.
9. DUNCAN, D.; RHODES, A. J.; McNAUGHTON, G. A.; JOHNSON, C. C. R.; WOOD, W. — Aseptic meningitis: isolation of Coxsackie and unidentified cytopathogenic viruses from cerebrospinal fluid by tissue culture methods. *Canad. J. Publ. Health*, 46:1, 1955.
10. ADAIR, C. V.; ROSS, L. G.; SMADEL, J. E. — Aseptic meningitis, a disease of diverse etiology: clinical and etiologic studies on 854 cases. *Ann. Int. Med.*, 39:675, 1953.
11. MEYER, H. M.; JOHNSON, R. T.; CRAWFORD, I. P.; DASCOMB, H. E.; ROGERS, N. G. — Viral infections of the central nervous system: etiologic studies of 713 cases. *A. M. A. J. Dis. Child.*, 98:435, 1959.
12. LENNETTE, E. H.; MAGOFFIN, R. L.; SCHMIDT, N. J.; HOLLISTER, A. C. — Viral disease of the central nervous system. *J.A.M.A.*, 171:1456, 1959.
13. WIESMANN, E.; HEGGLIN, R.; WIESMANN, W. — Zur Ätiologie und Differentialdiagnostik der Meningitis serosa; Klinische und Virologische Untersuchungen. *Schweiz. Med. Wehnschr.*, 88:679, 1958 (Abst. en Bol. Ofic. San. Panam., 47:541, 1959).
14. KHOOBYARIAN, N.; DRAPER, J.; DWYER, A. C.; MURTHY, Y. K. S.; WALCHER, D. N. — Some viral central nervous system diseases. *A. M. A. J. Dis. Child.*, 98:15, 1959.
15. WALKER, S. J.; McNAUGHTON, G. A.; McLEAN, D. M. — Coxsackie B₅ virus infections in children. *Canad. J. Publ. Health*, 50:461, 1959.
16. KIBRICK, S.; BENIRSCHKE, K. — Acute aseptic myocarditis and meningoencephalitis in the newborn child infected with Coxsackie virus group B, type 3. *New England J. Med.*, 255:883, 1956.
17. SABIN, A. B.; KRUMBIEGEL, E. R.; WIGAND, R. — ECHO type 9 virus disease. *A. M. A. J. Dis. Child.*, 96:197, 1958.
18. KALTER, S. S. — Infección por enterovirus. *Bol. Ofic. San. Panam.*, 46:325, 1959.