

# Meningitis por enterovirus. Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en una serie de 60 niños

C. Pérez Méndez<sup>a</sup>, M. Oña Navarro<sup>b</sup>, S. Ballesteros García<sup>a</sup>, J. Llana Ruiz<sup>a</sup>, L. Lagunilla Herrero<sup>a</sup>, S. Pérez Castro<sup>b</sup>, C. Fernández Zurita<sup>a</sup> y G. Solís Sánchez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón.

<sup>b</sup>Sección de Virología. Servicio de Microbiología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 11-14)

## Objetivo

Describir las características epidemiológicas, clínicas y hallazgos de laboratorio en una serie de niños con meningitis por enterovirus.

## Pacientes y método

Estudio retrospectivo descriptivo de los niños hospitalizados entre mayo de 1996 y septiembre de 1997 con diagnóstico de meningitis por enterovirus (crecimiento del virus en líquido cefalorraquídeo [LCR] o presencia de pleocitosis de LCR junto con crecimiento del virus en frotis faríngeo o rectal).

## Resultados

Se describen 60 casos de meningitis por enterovirus; todos los casos se agruparon entre los meses de mayo y julio. La mediana de edad fue 6 años. La mitad de los casos consultaron en las primeras 6 h de enfermedad y el 20 % en las primeras 2 h. Los síntomas predominantes fueron cefalea (97 %) y vómitos (80 %). Sólo el 56 % de los niños presentaron fiebre en algún momento de su evolución. El 78 % presentaban signos meníngeos en la exploración. El recuento leucocitario fue superior a 15.000/ $\mu$ l en el 28 %. El recuento leucocitario en LCR fue superior a 500/ $\mu$ l sólo en 5 niños y 4 casos cursaron sin pleocitosis; en el 45 % hubo predominio de polinucleares. Se aisló enterovirus en el LCR en el 43 % de los casos. La mediana de la estancia hospitalaria fue 2 días. Recibieron tratamiento antibiótico el 13 % de los niños y ninguno presentó secuelas.

## Conclusiones

Todos los casos se produjeron a finales de primavera. La fiebre fue un síntoma poco frecuente. La fórmula leucocitaria en el LCR es con frecuencia similar a la descrita en las meningitis bacterianas; sin embargo, el resto de los datos citobioquímicos (el número total de leucocitos, la glucorraquia y la proteinorraquia) son características de meningitis vírica; no es excepcional la ausencia de pleocito-

sis. El rendimiento del cultivo de enterovirus en LCR ha sido superior al publicado en series previas; sin embargo, su utilidad práctica ha sido nula. La evolución ha sido favorable en todos los casos.

## Palabras clave:

*Meningitis aséptica. Enterovirus.*

## ENTEROVIRAL MENINGITIS. CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN A SERIES OF 60 CHILDREN

### Objective

To describe the epidemiologic, clinical and laboratory findings in a series of children with enteroviral meningitis.

### Patients and methods

We performed a retrospective descriptive study of all the children admitted to our hospital between May 1996 and September 1997 with a diagnosis of enteroviral meningitis, defined as either a positive cerebrospinal fluid (CSF) culture for enterovirus or pleocytosis in conjunction with a positive enterovirus culture at any other site (rectal or pharyngeal swabs).

### Results

Sixty cases of enteroviral meningitis were found, all of which occurred between May and July. The median age was 6 years. Half the patients were diagnosed in the first 6 hours of illness and 20 % in the first 2 hours. The most frequent symptoms were headache (97 %) and vomiting (80 %). Fever was present in only 56 % of the patients. On physical examination 78 % presented positive meningeal signs. A total white blood cell count of more than 15,000/ $\mu$ l was present in 28 %. CSF white cell count was over 500/ $\mu$ l in only five patients and in four pleocytosis was absent; a predominance of polymorphonuclear cells

**Correspondencia:** Dr. C. Pérez Méndez.  
Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Cabueñes, s/n. 33394 Gijón.  
Correo electrónico: cpmendez@infonegocio.com

Recibido en septiembre de 2000.

Aceptado para su publicación en enero de 2001.

was found in 45%. Enterovirus was isolated 43% of the CSF specimens. The median length of hospital stay was 2 days. Antibiotic treatment was started in 13% of the patients and all recovered without sequelae.

### Conclusions

All the cases occurred in late spring. Fever was an inconstant finding. Laboratory findings were typical of viral meningitis, although the percentage of neutrophils in CSF varied widely, with more than 50% of neutrophils in half of the patients; the absence of pleocytosis was not unusual. The enterovirus yield from the CSF specimens was higher than in previously reported in Spanish series but did not influence the management of our patients.

### Key words:

*Aseptic meningitis. Enterovirus.*

## INTRODUCCIÓN

El término meningitis aséptica describe un proceso inflamatorio de las meninges en el que el líquido cefalorraquídeo (LCR) se caracteriza por la presencia de pleocitosis en ausencia de gérmenes en la tinción de Gram y en los cultivos de rutina. Los enterovirus son responsables del 80-90% de los casos en los que se consigue demostrar un agente etiológico<sup>1</sup>. Pueden producirse casos durante todo el año; sin embargo, suelen acumularse en pequeños brotes en los meses de primavera y verano. Aunque la meningitis por enterovirus sigue habitualmente un curso clínico benigno, la imposibilidad de descartar con certeza una meningitis bacteriana hace que muchos de estos niños sean ingresados para recibir antibioterapia intravenosa hasta conocer la negatividad de los cultivos bacterianos.

En nuestro hospital, en mayo de 1996 comenzaron a recogerse de forma sistemática muestras para el cultivo de enterovirus en todos los niños en los que se sospecha meningitis. El objetivo de este trabajo es determinar las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de todos los casos de meningitis por enterovirus con confirmación virológica diagnosticados durante un período de tiempo de 16 meses, coincidiendo con dos brotes de meningitis aséptica.

## PACIENTES Y MÉTODO

Revisión de las historias clínicas de todos los niños menores de 14 años ingresados en el servicio de pediatría con el diagnóstico de meningitis entre mayo de 1996 y septiembre de 1997.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: *a)* pleocitosis del LCR, definida como más de 5 leucocitos/ $\mu$ l junto con la detección de enterovirus en los cultivos de LCR, frotis faríngeo o frotis rectal; o bien *b)* la detección de enterovirus en el cultivo de LCR, aun en ausencia de pleocitosis<sup>2</sup>. Criterio de exclusión: crecimiento bacteriano en sangre o LCR.

Se elaboró un protocolo de recogida de datos epidemiológicos (fecha, edad y sexo), clínicos (síntomas y sig-

nos) y de laboratorio (en sangre: recuento y fórmula leucocitaria, velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C reactiva [PCR]; en LCR: recuento y fórmula leucocitaria, glucorraquia y proteinorraquia; microbiológicos: cultivo de bacterias en sangre y LCR; cultivo de enterovirus en LCR, exudado faríngeo y frotis rectal).

Procesamiento de las muestras: tras descontaminar las muestras de LCR, exudados faríngeos y heces con penicilina, estreptomycin y fungizona, se les añadió una gota de dimetilsulfóxido (DMSO) como criopreservador de membranas celulares y se inocularon (en las primeras 6 h tras su llegada al laboratorio) en *shell-vial* y tubos de cultivo convencional. Para el cultivo en *shell-vial* se utilizaron fibroblastos de pulmón fetal humano (MRC-5, Vircel España). Se incubaron durante 72 h a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> y se fijaron con acetona fría durante 20 min. Posteriormente se tiñeron con una mezcla de anticuerpos monoclonales frente a Echovirus, Coxsackie A, Coxsackie B y Poliovirus (Dako, Dinamarca).

Para los cultivos convencionales se utilizaron células MRC-5 y células A-549 (carcinoma de pulmón humano) o BGM (riñón de mono). Se incubaron los tubos de cultivo a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> y se observaron al microscopio de manera periódica. Cuando apareció efecto citopático en las monocapas celulares se realizó la identificación y tipificación por inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales frente a Echovirus (serotipos 4, 6, 9, 11 y 30), Coxsackie A9 y A23 y Coxsackie B (1, 2, 3, 4, 5 y 6) (Cormedica, Chemicon, EE.UU.). Se mantuvieron durante 3 semanas en estufa de 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> antes de informarlos como negativos.

## RESULTADOS

De un total de 94 casos de meningitis ingresados en ese período, en 60 (63%) se confirmó la etiología por enterovirus. De ellos, 44 eran varones (73%) y 16 niñas (27%). La mediana de edad fue de 6 años y 7 meses (límites entre 2 meses y 12 años 11 meses). Veintinueve casos se diagnosticaron en 1996 y 31 en 1997. Todos los casos se agruparon entre los meses de mayo (12 casos), junio (41) y julio (7).

La duración media de los síntomas antes de consultar en el hospital fue de 13 h, oscilando entre 0 y 72 h. La mitad de los casos tenían una evolución inferior a 6 h y el 20% consultó en las primeras 2 h de enfermedad. Los datos clínicos más relevantes se recogen en la tabla 1.

El recuento leucocitario osciló entre 5.700 y 41.300 leucocitos/ $\mu$ l (mediana, 12.500); se observó una leucocitosis superior a 15.000/ $\mu$ l en el 28% de los casos. El recuento absoluto de neutrófilos osciló entre 2.278 y 31.186/ $\mu$ l (media, 10.681); el 50% de los casos presentaban un recuento de neutrófilos superior a 10.000/ $\mu$ l. Los valores de PCR oscilaron entre 1 mg/l y 188 mg/l; en 8 niños fue superior a 50 mg/l.

En el LCR, el recuento leucocitario osciló entre 0 y 1.640 leucocitos/ $\mu$ l (mediana, 60 leucocitos/ $\mu$ l); fue superior a 500 leucocitos/ $\mu$ l sólo en 5 niños. Cuatro casos cursaron sin pleocitosis pero con cultivo de enterovirus en LCR positivo. Hubo predominio de polinucleares en el 45% de los pacientes. La glucorraquia fue normal en todos los casos y sólo en 2 niños se observó un ligero aumento de la proteinorraquia (0,5 g/l en ambos casos).

La tabla 2 muestra la distribución por procedencia de la muestra del total de aislamientos de enterovirus. Se aisló enterovirus en el LCR en 26 de los niños (43%). De los 31 casos de 1997, se amplió el estudio virológico en 23; en 19 casos se trataba de un echovirus (echovirus 6) y en 4 casos de un coxsackievirus.

Todos los niños ingresaron. La mediana de su estancia hospitalaria fue de 2 días. Ocho casos (13%) recibieron tratamiento antibiótico. Todos los niños evolucionaron de manera satisfactoria y ninguno presentó secuelas.

## DISCUSIÓN

Los enterovirus originan la mayoría de los casos de meningitis en la edad pediátrica; causan el 85-95% de los casos de meningitis aséptica en los que se identifica un agente etiológico. A la inversa, la meningitis aséptica es el síndrome clínico relacionado con más frecuencia con la infección por enterovirus<sup>3</sup>. Aunque en España se han publicado brotes ocurridos en los meses de invierno<sup>4,5</sup>, las meningitis por enterovirus tienden a acumularse en los meses cálidos, como ha ocurrido en nuestra serie. Los 2 años de nuestro estudio, el brote cesó de forma brusca a principios de julio; posiblemente, el fin del curso escolar sea el responsable de esta situación, interrumpiendo la transmisión del virus.

Es llamativa la corta duración de los síntomas en el momento de la primera consulta en el servicio de urgencias (menos de 6 h en la mitad de los casos), muy inferior a otras series nacionales recientes, en las que la mediana de duración de los síntomas antes de consultar fue de 24 h<sup>4</sup>. Esto podría justificar tanto el elevado porcentaje de casos con predominio de polimorfonucleares en el líquido, como la ausencia de pleocitosis hasta en el 7% de los casos.

El cuadro clínico de la meningitis por enterovirus se caracteriza por la presencia de fiebre, cefalea y vómitos<sup>3</sup>. El hallazgo más frecuentemente descrito en la bibliografía es la presencia de fiebre, en un 70-100% de los casos, lo que contrasta con nuestra muestra, en la que sólo el 56% de los casos presentó una temperatura superior a 38 °C en algún momento de su evolución. Ningún niño presentó complicaciones neurológicas. La duración de los síntomas es habitualmente inferior a una semana; en nuestra serie, la mitad de los niños estaban completamente asintomáticos antes de 48 h y, en muchos casos, se apreció una notable mejoría inmediatamente después de la realización de la punción lumbar, hecho ya descrito previamente<sup>6</sup>.

TABLA 1. Hallazgos clínicos

Síntoma/signo	Casos (%)
Cefalea	97
Vómitos	80
Meningismo	78
Fiebre (> 38 °C)	56
Fiebre (> 39 °C)	5
Exantema	11
Petequias	5
Afectación grave del estado general	5
Hipotensión	2

TABLA 2. Distribución de muestras con cultivo de enterovirus positivo

Muestras	Nº de pacientes
LCR, FF y FR	12
LCR y FF	8
LCR y FR	2
LCR	4
FF y FR	7
FF	22
FR	5

FF: frotis faríngeo; FR: frotis rectal; LCR: líquido cefalorraquídeo.

El diagnóstico de certeza de meningitis por enterovirus se obtiene tras comprobar la presencia del mismo en el LCR. Los cultivos de faringe y heces deben interpretarse con prudencia, ya que pueden aislarse enterovirus en niños sanos<sup>1</sup>; sin embargo, se consideran válidos cuando existe un cuadro clínico compatible, sobre todo en presencia de un brote epidémico. Nuestros resultados (el 43% de cultivos en LCR positivos) son superiores a otras series nacionales, que presentan unas tasas de aislamiento en LCR entre el 0 y el 35%<sup>4,5,7-9</sup>. Quizás el hecho de que la punción lumbar se realizase en una fase tan precoz de la enfermedad pueda explicar estas diferencias.

La distinción entre meningitis bacteriana y meningitis vírica no siempre está clara inicialmente a partir de los criterios clínicos o de laboratorio, por lo que muchos niños con meningitis por enterovirus reciben tratamiento antibiótico de forma empírica hasta conocer los resultados de los cultivos bacterianos; incluso, con frecuencia, este tratamiento se mantiene injustificadamente más allá de 48 h, cuando los primeros resultados microbiológicos suelen estar disponibles<sup>10</sup>. En nuestra serie sólo recibieron antibioterapia el 13% de los niños; y sólo en 3 casos éste se mantuvo más de 48 h. Probablemente, el hecho de encontrarnos claramente ante un brote epidémico y el hecho de que, pese a que casi la mitad de los casos cursaron con predominio de polimorfonucleares en el LCR, el resto de las características citobioquímicas de éste

fueran las habituales en las meningitis víricas, favoreciera esta actitud.

El cultivo convencional de enterovirus aporta información útil desde el punto de vista epidemiológico, pero es un método demasiado lento y el conocimiento de sus resultados no modificó la actitud terapéutica en ningún caso de nuestra serie. Parece aconsejable la generalización del uso de técnicas diagnósticas más rápidas y precisas como la reacción en cadena de la polimerasa<sup>11-13</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zaoutis T, Klein JD. Infecciones por enterovirus. *Ped Rev* 1998; 19: 183-191.
2. Jeffery KJM, Read SJ, Peto TEA, Mayon-White RT, Bangham CRM. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 1997; 349: 313-317.
3. Rotbart HA. Viral meningitis and the aseptic meningitis syndrome. En: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*, 2.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 23-46.
4. Rubio G, Mintegui S, Gaztelurrutia L, Sánchez J. Meningitis por enterovirus en pediatría. Características clínicas y diagnóstico virológico. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 14-18.
5. Otero JR, Gimeno C, Bravo MG, Rodríguez G, Prieto C, Miguel C et al. Meningitis por enterovirus en invierno. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 48-52.
6. Jaffe M, Srupo I, Tirosh E, Collin AA, Tal Y. The ameliorating effect of lumbar puncture in viral meningitis. *Am J Dis Child* 1989; 143: 682-685.
7. Montero Alonso MR, Rodrigo Palacios J, Merino Arribas JM, Blanco Labin I, García-Pardo Recio JG, Vicente Cobos P et al. Brote epidémico de meningitis por echovirus 9. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 392-394.
8. Merino Arribas JM, Rodrigo Palacios J, Gil Rivas MT, Álvarez Martín T, Montero Alonso MR. Meningitis por echovirus serotipo 30. *Rev Esp Pediatr* 1997; 53: 27-29.
9. Valdezate S, Mesa F, Otero JR. Meningitis por enterovirus en un hospital pediátrico: experiencia en 1996. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 135-137.
10. Swingler G, Delpont S, Hussey G. An audit of the use of antibiotics in presumed viral meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1107-1110.
11. Pozo F, Casas I, Tenorio A, Trallero G, Echevarria JM. Evaluation of a commercially available reverse transcription-PCR assay for diagnosis of enteroviral infection in archival and prospectively collected cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1741-1745.
12. Van Vliet KE, Glimaker M, Lebon P, Klapper PE, Taylor CE, Ciardi M et al. Multicenter evaluation of the Amplicor enterovirus PCR test with cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2652-2657.
13. Pena MJ, Bolaños M, Pérez MC, Mosquera MM, Trallero G, Lafarga G. Importancia de la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de las infecciones del sistema nervioso central por Enterovirus en la población pediátrica. Características clinicoepidemiológicas. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 227-230.