

## Meningitis linfocitaria en España: posible situación epidémica en el año 2000

Asia de la Loma, Gloria Trallero, Fernando de Ory, Antonio Tenorio,  
Margarita Sanz y J. Manuel Echevarría

Centro Nacional de Microbiología (CNM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

**FUNDAMENTO:** Para esclarecer el inesperado aumento en el año 2000 de meningitis linfocitarias analizadas en el Centro Nacional de Microbiología, se revisan sus hallazgos microbiológicos.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Las muestras de 732 pacientes fueron procesadas por técnicas virológicas y serológicas para detectar infecciones por agentes neurotropos.

**RESULTADOS:** Se identificaron infecciones en 375 casos (51%). El 90% de los positivos correspondieron a enterovirus no polio. Se caracterizaron principalmente *Echovirus 30* y 13, este último por primera vez en España.

**CONCLUSIONES:** La emergencia del *Echovirus 13* puede explicar la situación epidémica pasada.

**Palabras clave:** *Echovirus 13*. Meningitis aséptica.

Lymphocytic meningitis in Spain:  
a possible epidemic situation in 2000

**BACKGROUND:** In order to clarify the unexpected increase in 2000 of lymphocytic meningitis analyzed in the Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, here we present their microbiological features.

**PATIENTS AND METHOD:** Samples of 732 patients were tested by virological and serological methods to detect infections by neurotrophic agents.

**RESULTS:** Infections were identified in 375 (51%) cases. No polio enteroviruses were identified in 90% cases. *Echovirus 30* and 13 were mainly characterized, the latter for the first time in Spain.

**CONCLUSIONS:** The emergence of *Echovirus 13* may explain the past epidemic situation.

**Key words:** *Echovirus 13*. Aseptic meningitis.

Correspondencia: Dra. A. de la Loma.  
Centro Nacional de Microbiología (CNM).  
Instituto de Salud Carlos III.  
Ctra. de Majadahonda-Pozuelo, km 2.  
28220 Majadahonda. Madrid.  
Correo electrónico: adeloma@isciii.es  
Recibido el 29-11-2001; aceptado para su publicación el 14-2-2002.

Las meningitis asépticas que cursan con pleocitosis linfocitarias tienen una etiología viral en la mayoría de los casos<sup>1-3</sup>. Los enterovirus son los agentes causales más importantes de estos cuadros, ocupando el segundo lugar los virus del grupo herpes. El virus de la parotiditis ha tenido una participación destacada en las meningitis asépticas infantiles hasta el año 1980, cuando se instauraron programas de vacunaciones específicas, por lo que raramente se presentan hoy día meningitis urlanas en nuestro entorno<sup>2</sup>.

Entre 1997 y 1999 se estudiaron anualmente en torno a 200-300 casos nuevos de meningitis linfocitarias agudas en el Centro Nacional de Microbiología (CNM). No obstante, en el año 2000 el volumen de pacientes con esta enfermedad y cuyas muestras se han procesado en el centro ha superado los 700 casos, sin distribución estacional definida ni procedencia única. Asimismo, el virus ECHO tipo 13 se ha caracterizado por primera vez en España<sup>4</sup>.

Con el fin de obtener posibles explicaciones etiológicas a este aumento inesperado de meningitis, se presentan nuestros hallazgos microbiológicos, derivados de un método sistematizado de trabajo.

### Pacientes y método

En el año 2000 fueron remitidas al CNM muestras de 1.817 nuevos pacientes no inmunodeprimidos con síndromes neurológicos. Todos los casos con diagnóstico clínico de meningitis linfocitaria –considerada como síndrome meníngeo con pleocitosis de predominio linfocitario en el líquido cefalorraquídeo (LCR)– fueron objeto de estudio.

Como es habitual, siguiendo nuestros protocolos de trabajo, las muestras de LCR tomadas en la fase aguda de la enfermedad, fueron procesadas por técnicas de amplificación genómica (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) para virus de familia *Herpesviridae* y enterovirus; y por enzimoinmunoanálisis (EIA) para detección de anticuerpos clase IgG frente a los virus herpes simple, varicela-zoster y parotiditis, en caso de estar conservada la barrera hematoencefálica<sup>1-3</sup>. En los sueros se buscaron anticuerpos fijadores de complemento frente a los virus herpes simple, varicela-zoster, adenovirus y *Mycoplasma pneumoniae*, y anticuerpos clase IgM frente a los citados virus del grupo herpes y el virus de la parotiditis, también por EIA. Por último, las tomas de orina, heces y exudado faríngeo se inocularon en cultivos celulares, y los enterovirus aislados (A) se tipificaron con el método estándar de neutralización con mezclas de antisiero de caballo (Lim-Benyesh-Melnick)<sup>3,4</sup>. No se consideraron los casos en los que únicamente se disponía de suero, exudado faríngeo u orina.

Las asociaciones de variables cualitativas se establecieron mediante la prueba de la  $\chi^2$ .

### Resultados

Se ajustaron a la definición clínica de meningitis linfocitaria y a las necesidades de muestras idóneas en microbiología 732 pacientes. Procedían de todas las comunidades autónomas (CC.AA.), a excepción de Ceuta y Melilla, y sus edades oscilaban entre 1 mes y 92 años.

En 375 (51%) de ellos se identificaron infecciones recientes y/o actividad viral (tabla 1): 330 (45%) fueron positivos por PCR a enterovirus (no polio); 36 cumplieron los criterios de infección por virus del grupo herpes, paramixovirus, adenovirus y *M. pneumoniae* (presencia de anticuerpos específicos clase IgM, anticuerpos fijadores de complemento a títulos iguales o superiores a 1/256, anticuerpos clase IgG en LCR y/o técnicas de PCR positivas para herpes virus). En los 9 restantes se detectaron infecciones múltiples: una de ellas asociada a virus ECHO 30 y otra a virus ECHO 13 (en niños de 6 y 3 años, respectivamente). Otras 4 infecciones mixtas incluyeron enterovirus.

Todas las meningitis por enterovirus fueron autolimitadas y evolucionaron favorablemente. Afectarón de forma esencial a menores de 20 años (prueba de la  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ), al contrario de lo sucedido con las infecciones herpéticas (tabla 1). La proporción de los virus ECHO tipos 30 y 13 supuso el 82% de los enterovirus tipificados (55 frente al 27%), y su infección se produjo exclusivamente entre una población pediátrica. La frecuencia de infecciones únicas por herpesvirus fue baja, del 4%.

### Discusión

Como cabía esperar, los enterovirus y herpesvirus han sido los agentes etiológicos mayoritariamente identificados en las meningitis linfocitarias analizadas. No obstante destaca –en comparación con los hallazgos de trabajos similares realizados anteriormente en España<sup>5</sup>– la elevada participación de los enterovirus: 336 (90%) casos del total de 375 positivos, si incluimos las infecciones múltiples. Igualmente, es llamativa la forma de irrumpir del echovirus tipo 13, al seguir en importancia al virus ECHO 30, prevalente hasta ahora junto al virus ECHO 9 en España<sup>3</sup>.

TABLA 1

## Infecciones asociadas a meningitis linfoцитaria aguda durante el año 2000

Edad	Enterovirus					Herpes virus			Virus parotiditis	Otros		Mixtos		
	Echovirus (tipo)			Coxsachie B5	ENP	HSV	VVZ	H6		MP	Ad			
	30	13	Otros											
> 20 años	—	—	—	—	18	10	7	—	1	—	—	6		
< 20 años	28	14	2	8	157	2	4	2	5	2	1	3		
No consta	2	—	—	—	101	—	—	1	1	—	—	—		
Total (n = 375)	30	14	2	8	276	12	11	3	7	2	1	9		
	330					26								

HSV: virus herpes simple; VVZ: virus varicela-zoster; H6: virus herpes humano tipo 6; MP: *Mycoplasma pneumoniae*; Ad: adenovirus; ENP: enterovirus no polio. No se pudieron caracterizar estos enterovirus no polio, amplificados por reacción en cadena de la polimerasa, por no poder aislarse en cultivos celulares (falta de heces); \*Echovirus tipo 25 (n = 1); Echovirus tipo 6 (n = 1).

Los boletines epidemiológicos semanales (BES) evidenciaron una circulación peculiar de enterovirus en el año 2000: 817 declaraciones frente a 281, 237 y 396 en los años 1997, 1998 y 1999, respectivamente<sup>6,7</sup>. Sin embargo, como las meningitis linfoцитarias no figuran entre las enfermedades de declaración obligatoria de nuestro país y los enterovirus registrados en los BES no recogen la situación clínica del caso, se desconoce el índice epidémico de estas meningitis esporádicas no meningocócicas. La apreciación de una onda epidémica se ha de inferir, por tanto, a través de métodos indirectos.

Es muy probable que la presentación en España del *Echovirus* 13 –serotipo infrecuente en todos los países<sup>1,2</sup>– haya motivado la elevada casuística de meningitis asépticas pediátricas, siendo su pronóstico bueno, al igual que el de otras infecciones por enterovirus no polio. En Inglaterra y Gales se dio una situación similar<sup>8</sup>, y en Alemania se describió un agrupamiento (*cluster*) de meningitis por *Echovirus* 13 también el año pasado<sup>9</sup>. Desde abril hasta septiembre del año 2000, Cuba registró la primera epidemia de meningitis por echovirus tipo 16<sup>10</sup>: posiblemente debido a la falta de contacto previo con este virus, el número de afectados se elevó a 16.943.

Los casos negativos pueden obedecer a causas no infecciosas, ser producidos por infecciones no determinadas en este estudio o bien explicarse por la falta de disponibilidad simultánea de las muestras idóneas: LCR, suero y heces. En nuestra experiencia, la recepción de LCR junto con las heces ha sido esencial para lograr una caracterización de los enterovirus implicados: el LCR como muestra de gran valor etiológico y las heces como muestras de alta replicación viral, indispensables para cualquier tipificación posterior. La extracción simultánea de LCR y suero ha permitido conocer la producción intratecal de anticuerpos específicos frente a virus herpes, completando así el diagnóstico realizado por PCR. Ante la eventualidad de epidemias por agentes emergentes, este trabajo indica la conveniencia de desarrollar estudios etiológicos amplios en enfermedades neurológicas de supuesta causa viral, y propone la necesidad de contar con algún tipo de registro nacional de meningitis no meningocócicas para dar una respuesta lo más científica posible a nuestros problemas de salud pública.

## Agradecimiento

A todos los profesionales del Centro Nacional de Microbiología que están directamente involucrados en actividades de diagnóstico de en-

fermedades infecciosas, y a D. Eduardo Milán por su inestimable colaboración.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Weber T. Virus infections of the nervous system. Monogr Intervirology 1997;40:59-184.
- González JJ, Cañadillas I, Reyes F, Cañadillas F. Meningitis en pacientes no inmunodeprimidos. Aspectos etiológicos, clínicos y diagnósticos. Medicina 1998;7:3465-70.
- Trallero G, Casas I, Tenorio A, Echevarría JE, Castellanos A, Lozano A, et al. Enteroviruses in Spain: virological and epidemiological studies over 10 years (1988-97). Epidemiol Infect 2000; 124:497-506.
- Trallero G, Casas I, Pérez C, Tenorio A, de la Loma A. Circulación por primera vez en España durante el 2000 de echovirus 13: onda epidémica de meningitis aséptica. Comunicación al VIII Congreso Nacional de Virología. Valencia, 2001.
- Anónimo. IX Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infect Microbiol Clin 2001;19(Supl 1): 8-32.
- Anónimo. Resultados de las principales identificaciones de virus declarados al sistema de información microbiológica en la semana 52 que terminó el 2 de enero de 1999. Bol Epidemiol Semanal 1998;6:307.
- Anónimo. Resultados de las principales identificaciones de virus declarados al sistema de información microbiológica en la semana 52 que terminó el 30 de diciembre de 2000. Bol Epidemiol Semanal 2000;8:275.
- Anónimo. Viral meningitis associated with increase in echovirus type 13. Commun Dis Rep CDR Weekly 2000;10:277.
- Anónimo. Cluster of cases of viral meningitis caused by echovirus type 13 in Germany. Eurosurveillance Weekly 2000;4:1005.
- Sarmiento L, Mas P, Goyenechea A, Palomera R, Morier L, Capó V, et al. First epidemic of echovirus 16 meningitis in Cuba. Emerging Infectious Diseases J CDC 2001;7:1-5.