

Artículo original

Manifestaciones neurológicas del virus de la parotiditis en niños sin paperas

Dres. JUAN C. BELTRAMINO*, MARIA C. FREIRE**, DANIEL CISTERNA**, HECTOR ALMITRANI*, MARIO KARAKACHOFF*, CRISTINA BATTAGLIOTTI*, FERNANDO MENEGHETTI*, PAULA ARA*, GUSTAVO P. POGGIO** y CLAUDIA RODRIGUEZ**

RESUMEN

Introducción. En el Hospital de Niños de Santa Fe, en más del 50% de las meningitis no se encuentran bacterias. Durante la primavera de 1995, se detectó un aumento de casos de meningitis asépticas (MA) que se decidió estudiar.

Objetivo. Identificar virus en pacientes con meningitis sin gérmenes, internados entre el 15/11/95 y el 31/1/96.

Material y métodos. En 8 (de 20) pacientes con MA, se investigaron: anticuerpos contra el virus de la parotiditis (VP) en suero y LCR por inmunofluorescencia indirecta (IFI), enterovirus por inoculación de muestra fecal y LCR en cultivo de células y fibroblastos. Luego se realizó en LCR, RT-Nested reacción en cadena de la polimerasa (RCP) específica para el VP. Se agregaron al estudio una niña con ataxia cerebelosa aguda y un niño con síndrome de Guillain-Barré (SGB) internados en el mismo período.

Resultados. Los pacientes tuvieron entre 3 y 11 años. No habían recibido vacuna antiparotiditis. Ninguno presentó agrandamiento de las glándulas salivales.

Siete pacientes tuvieron títulos altos de IgG en suero; en 6 de ellos la IgM específica fue positiva. Por RCP se demostró en el LCR de los 10 niños la presencia de genoma del VP. En 5 con MA, los síntomas cedieron dentro de los 3 días. Tres presentaron compromiso del sensorio con síntomas meníngeos durante más de una semana.

Los pacientes con ataxia y SGB, se recuperaron a los diez días.

Conclusión. Se comprobó que el VP fue la causa de meningitis y de otras manifestaciones neurológicas (ataxia cerebelosa y SGB) en niños sin paperas.

Palabras clave: meningitis aséptica, ataxia aguda, síndrome de Guillain-Barré, virus de la parotiditis.

SUMMARY

Introduction. In the children's Hospital in Santa Fe, in more than 50% of meningitis, bacteria have not been found. During the spring of 1995, an increase of the cases of "aseptic meningitis" (AM) was detected, so it was decided to study it.

Objective. To identify the virus in patients with meningitis without germs hospitalized between November 15th, 1995 and January 31st, 1996.

Material & methods. In 8 (of 20) AM patients were investigated: specific antibodies against the parotitis virus (PV) in serum and LCR by indirect immunofluorescence (IFI), enterovirus by inoculation of fecal samples and LCR in the growing of cells and fibroblasts. Then, it was done in LCR, RT-Nested polymerase chain reaction (PCR) specific for the PV. A girl with acute cerebellar ataxia and a boy with the Guillain-Barré syndrome (SGB) in hospital at the same period were added to the study.

Results. The patients were between 3 and 11 years old. They hadn't received the antiparotitis vaccine. There was no growing of the salivary glands.

Seven patients had high levels of IgG in serum; in six of them the specific IgM was positive. By PCR it was demonstrated in the LCR of the ten cases the presence of PV genoma.

In five children with meningitis, the symptoms disappeared in three days. Three cases presented compromise of the consciousness during more than a week.

The patients with ataxia and GBS recovered in ten days.

Conclusion. It was proved that the PV was the cause of the meningitis and other neurological manifestations (ataxia y BGS) in children without mumps.

Key words: aseptic meningitis, acute ataxia, Guillain-Barré syndrome, parotitis virus.

ARCH ARG PEDIATR / 1998 / VOL. 96: 376

INTRODUCCION

El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de las meningitis constituyen un verdadero desafío para los médicos pediatras. El diagnóstico etiológico

no puede ser confirmado en todos los casos. En el Hospital de Niños de Santa Fe, que atiende la demanda de un área de aproximadamente 800.000 habitantes, se internan anualmente alrededor de 120 pacientes con diagnóstico de meningitis y en casi el 60% no se identifica un agente etiológico. Estos niños con meningitis sin gérmenes o meningitis asépticas (MA) integran un grupo en donde resulta problemática la toma de decisiones. Aquéllos cuyo estado general no presenta gran compromiso y cuyo líquido cefalorraquídeo (LCR)

* Servicio de Clínica Médica del Hospital de Niños de Santa Fe.

** Servicio de Neurovirosis del A.N.L.I.S. "Dr. Carlos Malbrán".

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Beltramino. Castelli 285 (3000) Santa Fe.

muestra glucorraquia normal con predominio de mononucleares, no son medicados con antibióticos, presumiéndose que, como sucede en los países desarrollados, los enterovirus no-polio son la causa principal.¹

A otros, en los que la meningitis se acompaña de tumefacción de las glándulas salivales (antes, durante o pos-ingreso) se les diagnostica meningitis por parotiditis.

Por último, muchos pacientes reciben antibióticos ante el temor de que se trate de infecciones bacterianas no diagnosticadas por haber sido medicados previamente o por limitaciones del laboratorio.

La realización de una segunda punción lumbar 6 a 8 horas después de la primera no aporta mucho para diferenciar una infección viral de otra bacteriana.² Por lo tanto, son útiles todos los esfuerzos que se realicen para precisar la etiología de las meningitis.

En la primavera de 1995, en el Servicio de la Guardia del Hospital, se observó un aumento de las consultas por niños preescolares y escolares con fiebre, cefalea y vómitos. En aquéllos con rigidez de nunca o síntomas persistentes se les realizaba un examen de LCR; algunos de ellos presentaban meningitis sin gérmenes. Se decidió investigar a estos pacientes con meningitis asépticas.

OBJETIVO

Identificar virus en niños con meningitis sin gérmenes internados en el Hospital de Niños de Santa Fe.

Población

Desde el 15 de noviembre de 1995 hasta el 31 de enero de 1996 se estudiaron los pacientes que ingresaron al Servicio de Clínica Médica del Hospital de Niños de Santa Fe con meningitis, cuyos exámenes directos, pruebas de coagulación y cultivos eran negativos para infección bacteriana. Se incluyeron también pacientes internados por otras manifestaciones neurológicas agudas no bacterianas, como parálisis flácidas y ataxia cerebelosa aguda. Se excluyeron de la investigación aquéllos en los que no se pudo realizar la recolección completa, la conservación correcta o el traslado de las muestras.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó punción lumbar separándose tres muestras de LCR; dos de las cuales se enviaron al laboratorio del Hospital para realizar los exámenes

físico-químico, bacteriológico directo, coagulación (Phadebact) y cultivos para bacterias. La restante se destinó a la investigación virológica. Además se obtuvieron dos muestras de suero: una al ingreso y otra a los 14 días y una muestra de materia fecal. El material fue rotulado y mantenido en heladera entre 2 y 4 grados hasta ser enviado, con refrigerante, para su examen al Servicio de Neurovirosis del A.N.L.I.S. "Dr. Carlos Malbrán".

Se estudió la presencia de anticuerpos específicos contra el virus de la parotiditis (VP) en suero (IgG e IgM) y en LCR (IgG), por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en improntas producidas en células LLC por el Servicio de Cultivos del A.N.L.I.S "Dr. C. Malbrán".

Se realizó la búsqueda de enterovirus (ENV) mediante la inoculación de muestras de materia fecal y LCR en cultivo de células RD y fibroblastos.

Mediante la técnica de RT-Nested RCP específica para el virus de la parotiditis³ se investigó la presencia de genoma viral en muestras de LCR.

Se confeccionó una ficha individual en donde se registraron, además de la identificación del paciente y los resultados del laboratorio virológico, los siguientes datos clínicos: fiebre, cefalea, vómitos, tono muscular, convulsiones, estado de conciencia, parálisis y ataxia. Se consignó la evolución diaria de los síntomas y la presencia de secuelas al egreso.

Se interrogó sobre antecedentes de contacto con enfermos de "paperas" y el tamaño de las glándulas salivales antes del ingreso. Estas se controlaron durante la internación y en los exámenes por alta.

A través del carnet de vacunación se controlaron las vacunas recibidas.

De la primera muestra del LCR se registró la cantidad de proteínas (mg/l), glucosa (mg/l) y el recuento de elementos con el porcentaje de células polimorfonucleares (PMN).

Se controló la amilasa sanguínea por el método enzimático (valor normal hasta 120 UA).

RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron veinte pacientes con diagnóstico de meningitis asépticas pudiendo completarse la investigación en ocho de ellos. Además, se incluyeron una niña con ataxia cerebelosa aguda y un niño con síndrome de Guillain-Barré. De los diez pacientes, ocho eran varones y dos mujeres. El rango de edad fue desde los 3 a 11 años.

Los resultados se presentan en la *Tabla 1*.

Se hallaron anticuerpos específicos contra el

VP en seis pacientes que tuvieron en suero títulos elevados de IgG y presencia de IgM; además, en tres de ellos se encontró IgG específica en LCR. En uno sólo se halló IgG (1/1024) en suero. En tres niños no se encontraron anticuerpos anti-VP en las muestras estudiadas.

En los diez pacientes se corroboró por RT-Nested RCP la presencia de genoma del virus de la parotiditis en el LCR.

En la materia fecal de dos pacientes se aislaron enterovirus: *Echo 19* (GA) y *Coxsackie B5* (RM). Tres pacientes tuvieron compromiso encefálico con cefalea, vómitos y rigidez de nuca que se prolongaron hasta doce días. Dos de ellos presentaron la mayor alteración en el LCR, con proteínas elevadas, glucosa ligeramente disminuida y más de 1.000 elementos (60% de pmn). El restante fue el único que ingresó con convulsiones; se trataba de varón de 5 años con antecedentes neurológicos previos.

En los otros cinco pacientes con meningitis, la fiebre, la cefalea, los vómitos y la rigidez de nuca cedieron dentro de los primeros tres días. Sus muestras de LCR tuvieron cifras normales de glucosa y normales o ligeramente aumentadas de proteínas, con predominio de leucocitos polimorfonucleares en tres de ellos.

Una niña de 6 años que ingresó con ataxia cerebelosa aguda, disartria, vómitos y sin fiebre presentó examen físico-químico del LCR normal. Los síntomas cedieron a los diez días.

Un niño de 4 años ingresó con parálisis flácida, dolores musculares de miembros inferiores y arreflexia rotuliana. Los síntomas cedieron a los

diez días. Estos dos pacientes arriba citados no tuvieron anticuerpos contra el VP pero la RCP fue positiva para ese virus.

El primer paciente fue medicado con ceftriaxona y aciclovir, el séptimo con aciclovir. En ambos la droga antiviral se agregó ante el temor de que los síntomas se debieran a una infección por Herpes 1. El resto de los pacientes no recibió antibióticos ni antivirales.

Todos se curaron sin secuelas aparentes.

Ninguno había recibido la vacuna antiparotídica ni la triple viral. El contacto previo con enfermos de paperas se constató sólo en un caso. No se presentó agrandamiento de las glándulas salivales antes de la internación, durante ni después de ella. La amilasemia no se elevó en forma significativa (1 paciente tuvo 127 UA y los restantes, menos de 120 UA).

De 120 niños con meningitis, entre el 15 de noviembre de 1995 y el 31 de enero de 1996 internados en el hospital en el 41% se demostró etiología bacteriana (15% *Haemophilus influenzae b*, 12,5% *Neisseria meningitidis*, 10% *Streptococcus pneumoniae* y en 3,5% otros gérmenes); en el 59% restante no se encontró infección bacteriana por exámenes directos, coaglutinación ni cultivos.

DISCUSION

Las meningitis asépticas son causadas habitualmente por infecciones debidas a enterovirus no polio (*Coxsackie*, *Echo*).¹ Pero en aquellos países (como Argentina) en donde la vacuna contra la parotiditis no estaba incluida en el esquema oficial, el VP es la principal causa de las MA. La reacción

TABLA 1
Resultados de laboratorio en pacientes internados con diagnóstico clínico de "meningitis asépticas", ataxia aguda y síndrome de Guillain-Barré.

Paciente			L.C.R.				I.F.I. v. Parotiditis			M. Fecal	P.C.R.	Clínica
Paciente	Edad	Sexo	prot.	gluc.	elem	P.MN.	IgGs	IgMs	IgGLCR	Env.	En LCR	
1.	5	M	0,84	0,35	1250	60%	1/1024	+	1/5	-	+	Men/encef.
2.	4	M	0,86	0,40	1036	60%	1/1024	+	1/20	Echo 19	+	Men/encef.
3.	5	M	0,28	0,46	110	15%	1/1024	+	-	Cox. B5	+	Meningitis
4.	3	M	0,37	0,47	244	17%	1/1024	+	1/5	-	+	Meningitis
5.	11	F	0,50	0,47	46	60%	1/1024	+	-	-	+	Meningitis
6.	6	F	0,19	0,65	5	0%	1/1024	+	-	-	+	Ataxia
7.	5	M	0,47	0,80	160	55%	-	-	-	-	+	Men/encef.
8.	4	M	0,37	0,62	46	80%	-	-	-	-	+	Meningitis
9.	10	F	0,27	0,65	50	85%	1/1024	-	-	-	+	Meningitis
10.	4	M	0,84	0,45	22	40%	-	-	-	-	+	S.G.-Barré

en cadena de la polimerasa confirmó en los niños presentados que las manifestaciones neurológicas se debieron al virus de la parotiditis.

Los enterovirus (*Echo 19* y *Coxsackie B5*) aislados en la materia fecal de dos de los pacientes estudiados están relacionados con la circulación y la replicación subclínica de dichos virus. La parotiditis epidémica (PE) es una infección viral sistémica común en los niños y cuya manifestación clínica típica es la tumefacción de las parótidas. Sin embargo, en alrededor de un tercio de las infecciones no se produce agrandamiento de las glándulas salivales.⁴ Entre el 1 y el 10% de los casos de PE cursan con meningitis⁵ y, por otra parte, hasta el 50% de las meningitis por virus de la parotiditis (VP) cursan sin tumefacción de las glándulas salivales.⁶ Si bien la parotiditis es una enfermedad autolimitada y benigna, los pacientes pueden requerir de internaciones por causa de las manifestaciones pancreáticas o meníngeas. Se consideran complicaciones a la epididimoorquitis que afecta a varones pospúberes y a la sordera unilateral, que sucede en 1 de 20.000 casos.⁷

La meningitis es una manifestación benigna de la fiebre urliana que debe ser diferenciada de la encefalitis por VP. En esta última, hay fiebre alta y persistente, con cambios marcados del nivel de conciencia y hallazgos neurológicos que incluyen: movimientos involuntarios, afasia, paresias y hasta convulsiones. Los síntomas remiten en una a dos semanas. Se ha informado que las encefalitis se presentan en 1 de 6.000 casos⁸ y que pueden llevar a la muerte en el 1,4%.⁹

Tres niños se diferenciaron entre todos los pacientes que se internaron por MA, pues tuvieron fiebre elevada con síntomas meníngeos severos y prolongados más compromiso de la conciencia. Sólo en éstos cabría utilizar el término "meningoencefalitis".

Ninguno de los pacientes presentó agrandamiento de las glándulas salivales. Los síntomas meníngeos pueden ocurrir una semana antes, durante o dos semanas después de las paperas, pero hasta el 50% de las MA por VP cursan sin tumefacción glandular, especialmente cuando las infecciones suceden durante los meses cálidos, como aconteció en los casos descriptos.¹⁰

De acuerdo a lo hallado, debe tenerse presente

al VP entre las causas de ataxia cerebral aguda y del síndrome de Guillain-Barré, manifestaciones neurológicas cuya asociación con la parotiditis es poco frecuente.^{11,12}

Los síntomas neurológicos pueden requerir, como en estos casos, de hidratación parenteral, estudios complementarios y antibióticos o antivirales innecesarios. Con la vacunación, todo lo anterior se podría haber evitado en estos diez pacientes y, se presume, en otros que sufrieron manifestaciones neurológicas similares durante ese período.

Desde la primavera de 1997, el Ministerio de Salud argentino incluyó en el calendario oficial la vacunación con tiple viral para todos los niños que cumplan 1 año, con revacunación a los 6 años de edad.

Se deben lograr las coberturas necesarias para, además de evitar el sarampión y la rubéola congénita, disminuir en forma significativa las internaciones por meningitis asépticas y otros síndromes neurológicos.

Definiciones

1. El término "paperas" está empleado como sinónimo de "tumefacción de las glándulas salivales", signo principal con el que se realiza el diagnóstico clínico de la parotiditis epidémica o fiebre urliana o paperas.
2. Con el término "meningitis aséptica" se quiere identificar a aquellos procesos inflamatorios de las meninges debidos a numerosos agentes etiológicos, en los que no se identifican bacterias en la tinción de Gram ni en las pruebas de aglutinación ni en los cultivos. De acuerdo con J.D. Cherry (en el libro *Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, de Feigin RD et al.; 489), las infecciones virales son la mayor causa de las meningitis asépticas.

Agradecimientos

A Olga Constantini por la revisión del trabajo. A los bioquímicos del Hospital. A la enfermera epidemióloga Celia Bosque y a todas las enfermeras del Servicio de Clínica Médica por la dedicación puesta en la atención de los pacientes. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Rorabaugh ML, Berlin LE, Heldrich F et al. Meningitis asépticas en niños menores de dos años de edad: fase aguda y complicaciones neurológicas. *Pediatrics* 1993; 36: 75.
2. Harrison SA, Risser WL. Repeat lumbar puncture in the differential of meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7: 143.
3. Rodríguez C, Palacios G, Cisterna D, Freire MC. Desarrollo de Nested-PCR para la detección del virus de parotiditis en muestras clínicas. XVI Jornadas de Virología SAV. AMM. 11-12 de diciembre de 1996.
4. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases-1994. 23° ed. American Academy of Pediatrics, 1994: 372.
5. Mc Lean DM, Bach RD, Larke RPB et al. Mumps meningoencephalitis. Toronto, 1963. *Can Med Assoc* 1964; 90: 458.
6. Johnstone JA, Ross CAC, Dunn M. Meningitis and encephalitis associated with mumps infections. *Arch Dis Child* 1972; 47: 647.
7. Everberg G. Deafness following mumps. *Acta Otolaryngol* 1957; 48: 397.
8. Russell RR, Donald JC. The neurological complications with mumps. *Br Med J* 1958; 2: 27.
9. Centers for Disease Control. Mumps surveillance, Jan 1977-Dec 1982. *MMWR.* 1984.
10. Ritter BS. Mumps meningoencephalitis in children. *J Pediatr* 1958; 52.
11. Davis LE, Harms AC, Chin TDY. Transient cortical blindness and cerebelar ataxia associated with mumps. *Arch Ophthalmol* 1971; 85: 366.
12. Ghosh S. Guillain-Barré syndrome complicating mumps. *Lancet* 1967; 1: 895.