

Epidemia de meningitis aséptica en la Habana

Informe clínico preliminar

Por el DR. R. MARTIN JIMENEZ

En 1924, Wallgren¹ empleó la denominación de "meningitis benigna" para describir una entidad nosológica surgida en varios brotes en diferentes lugares de Europa. Se caracterizaba por fiebre, cefalea, rigidez de la nuca y en el L.C.R. pleocitosis linfocítica. Su criterio diagnóstico se basaba en: a) comienzo agudo con síntomas y signos de irritación meníngea; b) pleocitosis linfocítica; c) ausencia de bacterias en el L.C.R.; d) curso breve, sin complicaciones secundarias; e) falta de signos de enfermedad parameníngea como otitis, sinusitis, trauma, o de infección general que pudiera complicarse de meningitis como: parotiditis, encefalitis epidémica, leptospirosis, sarampión, etc., cuidando de que en la comunidad no existiera enfermedad epidémica que pudiera acompañarse de meningitis.

Por tiempo se mantiene este criterio de las meningitis linfocíticas benignas, y es en los últimos decenios que se van obteniendo pruebas que demuestran que se trataba más bien de un síndrome que guardaba relación con un sin número de enfermedades clínicas, gran parte de las cuales reconocen una etiología viral, lo que llevó al propio Wallgren a aceptar en 1951, la opinión general prevalente de que las meningitis asépticas representaban un síndrome con causas múltiples.

Los límites etiológicos de este síndrome han sido precisados por diferentes autores^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8} por la evidencia acumulada desde que en 1947 Dalldorf^{9, 10} señaló la significación de los virus Coxsackie en las enfermedades humanas, seguido después por el hallazgo de los virus ECHO¹¹ gracias a los progresos obtenidos en las nuevas téc-

nicas de cultivo de tejidos y muy en especial en la identificación de los que hoy agrupamos como Enterovirus.

En 1955, Steigmann² publica un trabajo en *Pediatric Clinics of North America*, en el que resume en un cuadro bien esbozado, el criterio etiológico de las meningitis asépticas, que Auglin¹² revisa y amplía en Mayo de 1958. Desde entonces a la fecha continuamente aparecen publicaciones al respecto y los diferentes agentes etiológicos encontrados.

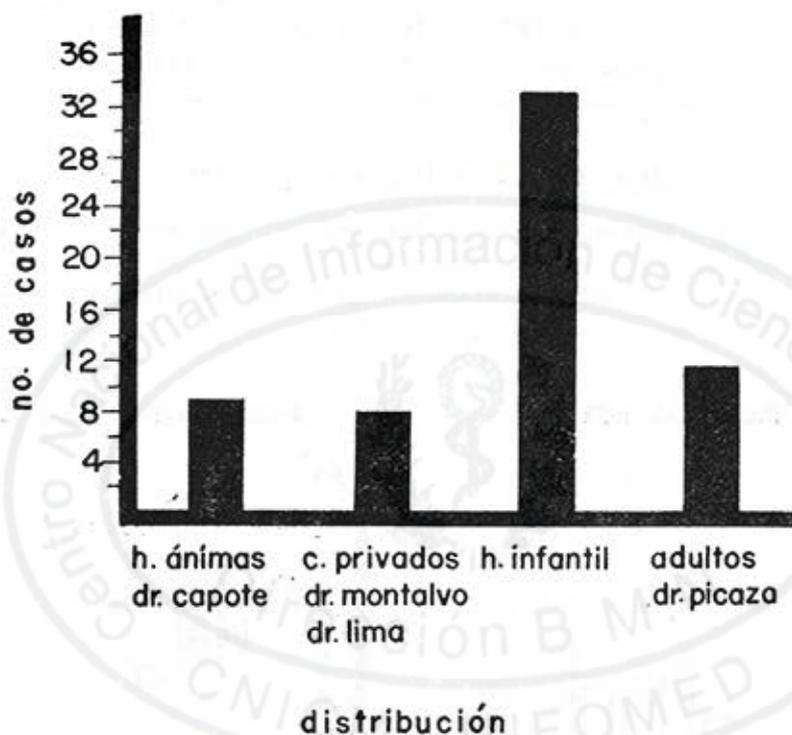
Nuestro interés en esta exposición se limita a considerar clínicamente un brote de meningitis aséptica, posiblemente el primero que de manera alarmante llama la atención, ocurrido entre nosotros en la primera mitad del presente año, coincidiendo con una epidemia de Herpangina y de Poliomiélitis clínicas. Por los datos ofrecidos a nosotros, las observaciones de meningitis asépticas han alcanzado a una cifra de cerca de doscientos cincuenta pacientes en nuestra Capital y pueblos aledaños, estudiados por diferentes compañeros; hemos desechado los casos que por tratamiento anterior, especialmente por antibióticos y otros que no tenían suficientes datos que nos permitieran un análisis comparativo.

MATERIAL Y METODOS

El material comprende 50 casos ocurridos en niños entre un mes y diez y seis años de edad, que enfermaron entre los meses de Enero a Julio, asistidos por varios compañeros en las consultas o clínicas privadas y en los Hospitales, lo que nos permitió hacer una observación de la incidencia en diferentes escalas económicas. El Dr. J. Montalvo nos facilitó 8 casos estudiados en su clientela privada. Los Dres. Capote Pérez y Lima, 9 casos que asistieron en el Hospital de Infecciosos. Por último del Hospital Infantil tomamos 10 casos estudiados por los Dres. J. Jordán y Valdés Martín; 3 casos de los Dres. García Faes y G. Alfonso y el resto, 20 casos, son observaciones personales en nuestra Sala. Por otra parte, el Dr. Pieza nos facilitó el estudio de 12 casos en adultos en los que pudimos encontrar ligeras diferencias con los niños (gráfica 1).

Sistemáticamente se valoró en todos, los antecedentes, la forma de presentación del cuadro, la conducta terapéutica previa, si se habían sometido a la vacunación contra la poliomiélitis, los contactos con enfermedades epidémicas y la observación especial si

MENINGITIS ASEPTICA



Gráfica 1

mostraban o no manifestaciones clínicas de Herpangina, de acuerdo con el criterio emitido en el trabajo de G. Cardelle y cols.¹³ en 1954; y por último el síndrome clínico particularmente nervioso que exhibían los enfermos.

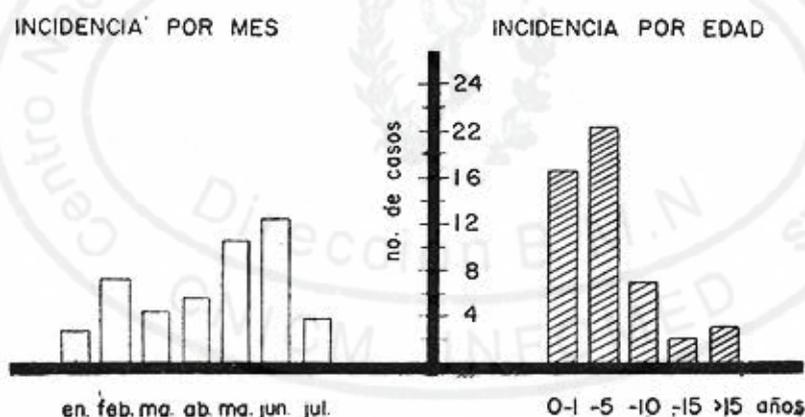
En lo que a los exámenes complementarios se refiere, además de los exámenes de rutina, valoramos el resultado del L.C.R. tanto citoquímico como bacteriológico. En un grupo se practicó por el Dr. A. Jover, un estudio del fraccionamiento de las proteínas.

Se le practicó hemo cultivo en 13 casos, exudado faríngeo bacteriológico en 10 casos y coprocultivo en 14 casos.

En 30 casos, el Dr. Embil efectuó estudios virológicos siguiendo la conducta siguiente: cultivo e inoculación de heces fecales, exudado faríngeo y L.C.R. para detectar la presencia de virus; estudio de anticuerpos en sangre en la fase aguda y en la convalescente; estudio anatómo-patológico de los animales inoculados. En los que se sospechó parotiditis, se estudió la amilasa sanguínea y urinaria y la prueba cutánea en la fase aguda y en la convalescencia.

EDAD, SEXO Y DISTRIBUCION DE LOS CASOS

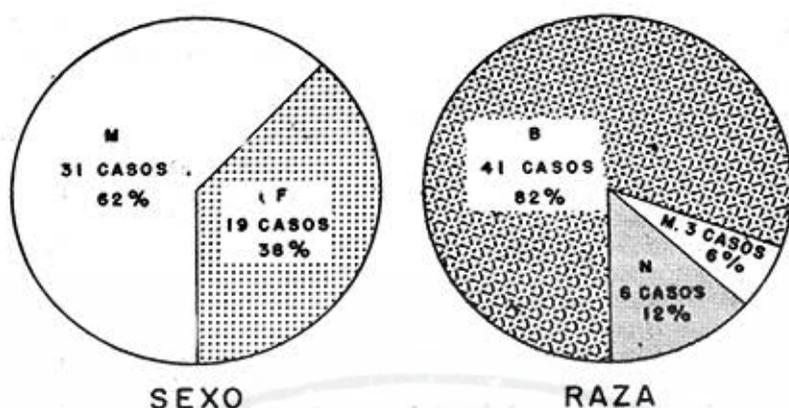
La edad de nuestros pacientes varió desde un mes hasta 16 años, siendo mayor la frecuencia entre 1 mes y 5 años (76% de los casos) (gráfica 2). Los 12 casos adultos la edad oscilaba entre 20 y 50 años, menos uno que tenía 81 años de edad.



Gráfica 2

La incidencia por mes como vemos en la gráfica 2, fue aumentando progresivamente hasta alcanzar su acmé en Junio en que ocurrieron 13 casos.

El sexo fue de 62% para el masculino y 38% el femenino, aunque no creemos que juegue importancia alguna. En los adultos por 50% para cada sexo. La raza fue: 82% blancos, 6% mestizos y 12% negros (gráfica 3). En los adultos todos eran blancos.



Gráfica 3

SINTOMAS Y SIGNOS FÍSICOS

Aunque la afección siguió habitualmente un curso benigno, en todos los casos se inició de manera brusca, con fiebre, malestar general, dolores musculares y en especial cefalea intensa.

En el 74% la fiebre osciló entre 39 y 40 grados C. en el 26% alcanzó hasta 38 grados C.; manteniéndose en 44% no más de 5 días, en el 42% hasta 8 días y en el 14% más de 8 días. Sólo hubo un caso de recurrencia a los 3 días. En los adultos la fiebre siempre alcanzó de 39 a 40 grados C. con una duración de 2 a 7 días y se observaron tres recurrencias.

La sintomatología nerviosa se caracterizó por: cefalea en el 76%, determinada por la referencia al punto doloroso en los niños mayores o por el llanto o grito de hipertensión intracraneal en los lactantes, revelada por aumento de la tensión de las fontanelas, en 15 de los 17 casos en que éstas se mantenían abiertas.

En 27 casos hubo convulsiones durante el primero o segundo día de su observación, generalizadas, de poca duración, que cedieron fácilmente a los sedantes. En dos casos se repitieron a los 5 días.

Los síntomas de irritación meníngea fueron: contractura de nuca y columna con dolor a la flexión en 44 casos. En los 6 restantes, aunque no hubo una evidente contractura muscular, se notó cierto malestar a la flexión. Los signos de Kernig y Brudzinski fueron positivos en 42 casos, aunque en algunos eran discretos. Los

reflejos tendinosos fueron normales en 27 casos (54%), hiporreflexia en 9 (18%), arreflexia en 1 (2%) e hiperreflexia en 13 (26%). (Cuadro 1).

CUADRO 1

	<i>Casos</i>	<i>Por ciento</i>
Cefalea	38	76
Convulsiones.	27	54
Fontanela tensa.	15	30
Sint. Menígeos: Cont. nuca y col.	44	88
Kernig-Brudzinski.	41	82
Reflejos: Normales.	27	54
Hiporreflexia	9	18
Hiperreflexia.	13	26
Arreflexia.	1	2
Dolores musculares (precisos)*.	10	20
Parálisis musculares	3	6
Paresias musculares.	7	14

* Se refiere a dolores musculares de grupos musculares precisos y no al malestar muscular general.

En los adultos se señaló convulsiones en dos, obnubilación mental en 7, síntomas menígeos en 3 y cefalea intensa en todos.

Las mialgias se observaron especialmente en los grupos musculares de la región posterior del cuello y columna, en las pantorrillas y grupo muscular anterior del muslo (cuadriceps) en 10 casos. Paresias de los músculos de los miembros superiores en 3 casos y de los miembros inferiores en 4 casos. Dos casos tuvieron parálisis facial. En los adultos no se refirieron parálisis musculares aunque todos acusaron mialgias.

Síntomas respiratorios: se caracterizaron por manifestaciones catarrales bronquiales en 13 casos y dos casos tuvieron clínica y radiológicamente neumonitis.

Síntomas circulatorios: marcada taquicardia en un caso (E.C.G. reveló taquicardia sinusal); otro caso tuvo desdoblamiento del 2do. tono y apagamiento de los tonos (E.C.G. reveló "daño miocárdico") que regresaron sin tratamiento.

Síntomas digestivos: disfagia, dolor de garganta y dificultad para la deglución fueron los síntomas presentes en 16 casos (32%) que estaban cursando una Herpangina típica. Vómitos en 32 casos (64%); diarreas en 14 (28%); y dolores abdominales en tres casos, referidos como epigastralgias (6%). No se observó aumento de hígado ni de bazo. En los adultos: 3 presentaron Herpangina y 5 vómitos.

EPIDEMIA DE MENINGITIS ASÉPTICA EN LA HABANA

En un caso se observó una conjuntivitis flictenular coincidiendo con Herpangina y las heces fecales fueron positivas a virus Cocksackie A.

CUADRO 2

	Casos	Por ciento
Fiebre: de 39° a 40°C	37	74
hasta 38°C	13	26
Duración: hasta 5 días	22	44
hasta 8 días	21	42
más de 8 días.	7	14
Estado gripal: (malestar, dolores, etc.)	50	100
Sint. resp.: Manifest. catarrales.	12	24
Neumonitis	2	4
Sint. circ.: Taquicardia	1	2
Daño miocárdico.	1	2
Sint. digest.: Herpangina.	16	32
Vómitos.	32	64
Diarreas.	14	28
Epigastralgia	3	6
Conjuntivitis flictenular	1	2

EXAMENES DE LABORATORIO

El hemograma señaló anemia hipocrómica en dos casos. La cifra de leucocitos se mostró alta en 7, pero a límites que no sobrepasaron los 15,000 x mm³, el resto tenía los leucocitos entre 6 y 10 mil x mm³. Tres casos tenían neutrofilia con ligera desviación a la izquierda y 28 una linfocitosis moderada.

El hemocultivo fue negativo en 15 casos. Coprocultivo en 14 casos mostró una flora habitual. Exudado faríngeo en 10 casos también señaló una flora habitual (Cuadro 3).

CUADRO 3

	Casos	Por ciento
Hemograma: Anemia hipocrómica.	2	4
Leucocitosis.	7	14
Leucocitos normales	43	86
Neutrofilia	3	6
Linfocitosis.	28	56
Hemocultivo: negativos(*)	15	100
Coprocultivo: flora habitual(*)	14	100
Exudado faríngeo: flora habitual(*)	10	100

(*) De los que se practicaron.

El L.C.R. en todos se mostró hipertenso, claro y transparente, negativos al estudio bacteriológico con las alteraciones cito-químicas que se agrupan en el cuadro 4.

CUADRO 4
LÍQUIDO CEFALO-RAQUÍDEO

	Casos	Por ciento
Células: hasta 50 cels.	16	32
hasta 100 cels.	13	26
hasta 200 cels.	14	28
hasta 300 cels.	5	10
más 300 cels.	2	4
60% linfocitos	1	2
70% linfocitos	2	4
80% linfocitos	2	4
90% linfocitos	45	90
Albuminorraquia:		
hasta 50 mgs. x 100 cc.	42	84
hasta 100 mgs. x 100 cc.	6	12
más 100 mgs. x 100 cc.	2	4
Glucorraquia:		
Aumentada	2	4
Normal	47	94
Baja	1	2
Cloruros: normales.	50	100
Bacteriología: negativa	50	100

En los adultos la albuminorraquia se mostró siempre más alta que en los niños con cifras que sobrepasaron siempre los 50 mgs. por 100 cc. y las células con las mismas oscilaciones, pero en todos los casos con 90% de linfocitos.

El Dr. A. Jover¹⁴ hizo estudios de fraccionamiento de proteínas en líquido céfalo raquídeo a 10 casos, principalmente a los casos de adultos del Dr. Pieza, con cifras que señalan un aumento de las globulinas hasta un 40%, según el cuadro 5. Esto será objeto de una publicación más detallada en su oportunidad.

EPIDEMIA DE MENINGITIS ASÉPTICA EN LA HABANA

CUADRO 5

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Prot. tot.*	27	33	49	61	28	94	18	11	34	33
Albúmina	9.5	14.5	21.6	38.2	10.7	39.6	5.3	2.4	19.8	12.9
Ind. s/g.	0.56	0.78	0.78	1.6	0.63	0.12	0.41	0.27	1.4	0.65
Alfa-g.	4.6	2.7	7.6	4.5	4.8	8.8	0.7	1.4	3.7	3.9
Beta-g.	3.9	1.4	11.2	13.7	4.8	7.4	1.9	2.9	6.9	5.4
Gamma-g.	8.4	14.4	8.9	4.6	7.3	38.2	10.1	4.3	3.2	10.5

* Cifras expresadas en mgms. por 100 cc. L.C.R.

La serología del L.C.R. fue negativa en todos.

En los estudios hechos en el departamento de virus, en 4 casos en que se sospechó meningo-encefalitis urliana, se le hizo amilasa urinaria encontrándose un incremento de la amilasa urinaria activa a diluciones de 1/512 y 1/1024, respectivamente. En estos 2 casos la prueba cutánea (Mump test) fue negativa en el período agudo y positiva a los 45 días.

Los resultados de los estudios virológicos que realiza el Dr. J. Embil con el material enviado a su departamento, será reportado conjuntamente con él, en un siguiente reporte cuando éstos estén totalmente terminados, sin embargo, podemos adelantar que el L.C.R. de un caso que se inoculó a un ratón blanco de un día de nacido, provocó a éste parálisis musculares de las patas posteriores. En otros 10 casos que coincidieron con Herpangina, de las heces fecales se aislaron agentes con las mismas propiedades para afectar a los ratones recién nacidos, como las señaladas para el virus Coxsackie.

Además se le practicaron estudios radiológicos a 2 casos clínicamente diagnosticados de neumonitis, comprobándose las lesiones.

En 10 casos que se practicó E.E.G. 8 mostraron trazados de ondas lentas, repitiéndoseles a 3 a los 60 días, en los que se encontró desaparición de las alteraciones referidas en el primer examen.

INFORME AL DR. HARTM JIMENEZ

PACIENTE: NINA DOALIS GARCIA

No. 514

SLIT WIDTH _____ STRIP NO. _____
 CAM NO. _____ DATE _____
 SAMPLE _____

PARTICION ELECTROFORETICA DE LAS PROTEINAS DEL L.C.R.

PROTEINAS TOTALES: 27 MGS POR 100 C.C.

IND/ALB/SLOB: 0.56

ORDEN Y: 0.6 MGS POR 100 C.C. $\frac{1}{2}$

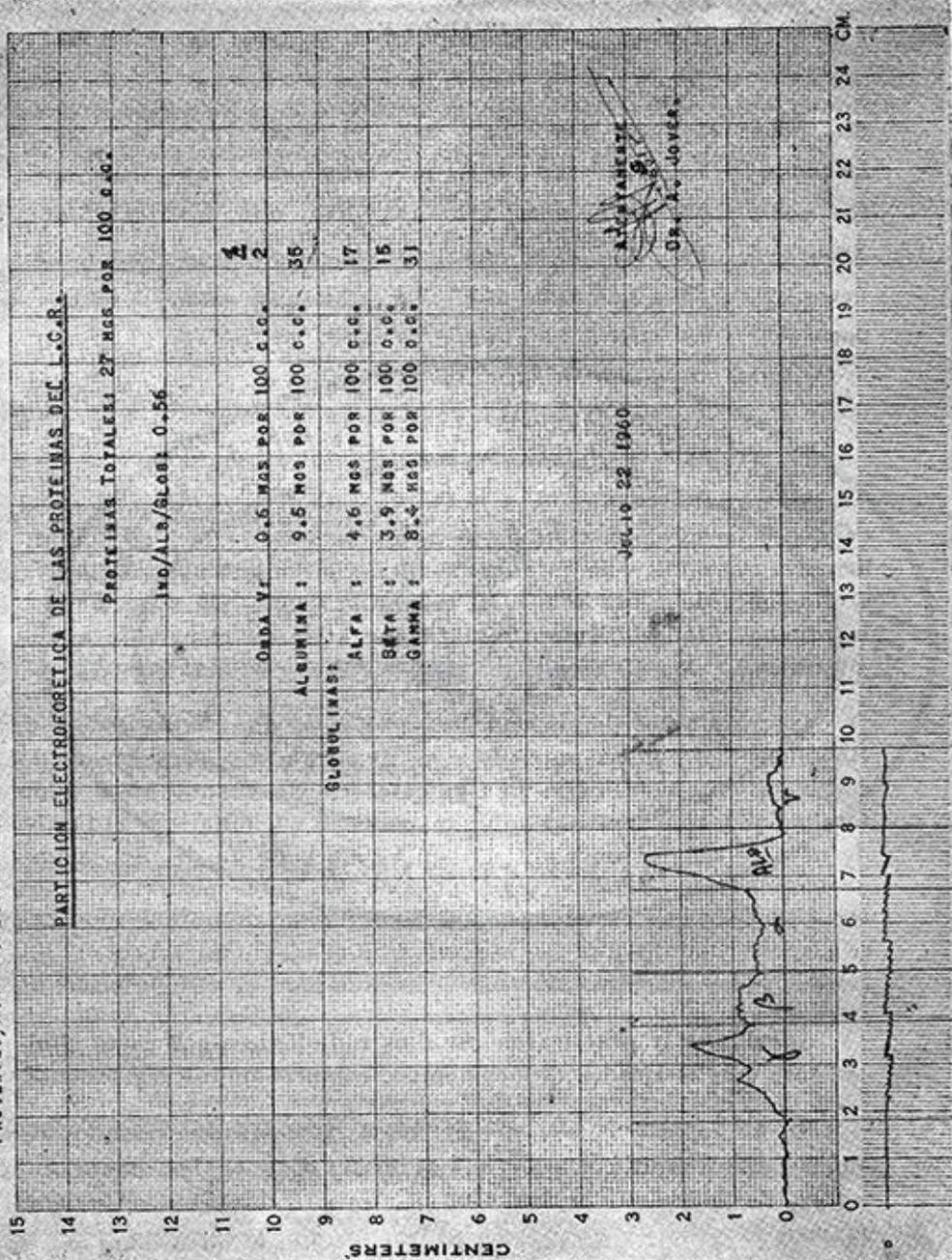
ALBUMINA: 9.5 MGS POR 100 C.C. 35

GLOBULINAS:

ALFA: 4.6 MGS POR 100 C.C. 17

BETA: 3.9 MGS POR 100 C.C. 15

GAMMA: 8.4 MGS POR 100 C.C. 31



Gráfica de la Electroforesis

INFORME AL DR. JORGE A. PIGAZA

PACIENTE: SRA. PETERA CUESTA

No. 494

CAN. No.

SAMPLE

DATE

PARTICION ELECTROFORÉTICA DE LAS PROTEÍNAS DEL L.C.R.

PROTEÍNAS TOTALES: 33 MGS POR 100 C.C.

ALB/GLOB. 0.78

ALBUMINAS 14.5 MGS POR 100 C.C.
ALFA 1 2.7 MGS POR 100 C.C.
BETA 1 1.4 MGS POR 100 C.C.
GAMMA 1 14.4 MGS POR 100 C.C.

MAYO 3, 1960.

ATENCIÓN:

~~DR. J. JOYER.~~



Gráfica de la Electroforesis

TRATAMIENTO Y EVOLUCION

Los doctores Jordán y Valdés Martín trataron sus casos con Gamma-globulina, en dosis que oscilaron de 2 a 4 cc. diaria, por 3 días, Cloramfenicol o Tetraciclina, transfusión de plasma, tratamiento sedativo cuando fueron necesarios, la evolución fue favorable, obteniendo la recuperación de sus casos en 9, sin secuelas, un fallecido por una intercorrenencia. Tuvieron un caso con una recaída, que regresó a los 10 días subsiguientes.

El grupo del Dr. Montalvo se trató con esteroides, gamma-globulina y antipiréticos. Dos casos se trataron además con Aureomicina. Todos tuvieron una evolución favorable, sin secuelas ni recurrencias. No dejaron parálisis ni otro tipo de secuelas.

Los doctores Capote Pérez y Lima emplearon sistemáticamente: penicilina, a dosis de tres millones diarios por 5 días, esteroides, anti-histamínicos, evolucionaron todos favorablemente pero con las secuelas siguientes: uno parálisis facial derecha, uno con paresia del miembro superior izquierdo que se recuperó a los 45 días, otro con paresia de los abductores del miembro inferior derecho que se recuperó al mes.

De los casos de García Faes y Alfonso, uno se demostró ser meningo-encefalitis urliana, que se trató con plasma e Hyparotin, regresando totalmente sin secuelas. Los otros dos se trataron con plasma, gamma-globulina y cloramfenicol, curaron dejando en uno, como secuela, una hemiparesia izquierda.

Nuestros casos se trataron con transfusión de sangre o plasma, cada 2do. día, hasta 3 ó 4. En cuatro casos se le puso gamma-globulina y en dos casos acromicina. En ocho casos se les dió por 24 ó 48 horas, mientras se esperaba el informe del Laboratorio, cloramfenicol y en otro penicilina. Todos evolucionaron favorablemente, con un solo caso fallecido por accidente transfusional en un distrófico. Las secuelas fueron: una parálisis del cuadriceps derecho que regresó al mes, y un caso de paresia de abductores del miembro inferior derecho que regresó a los 15 días.

En los adultos el Dr. Picaza empleó en todos antibióticos de amplio espectro, gamma-globulina, esteroides y transfusión de plasma. Sólo tuvo un caso de recurrencia.

En una valoración de conjunto podemos decir que el tratamiento sintomático con aspirina, sedantes y transfusión de plasma

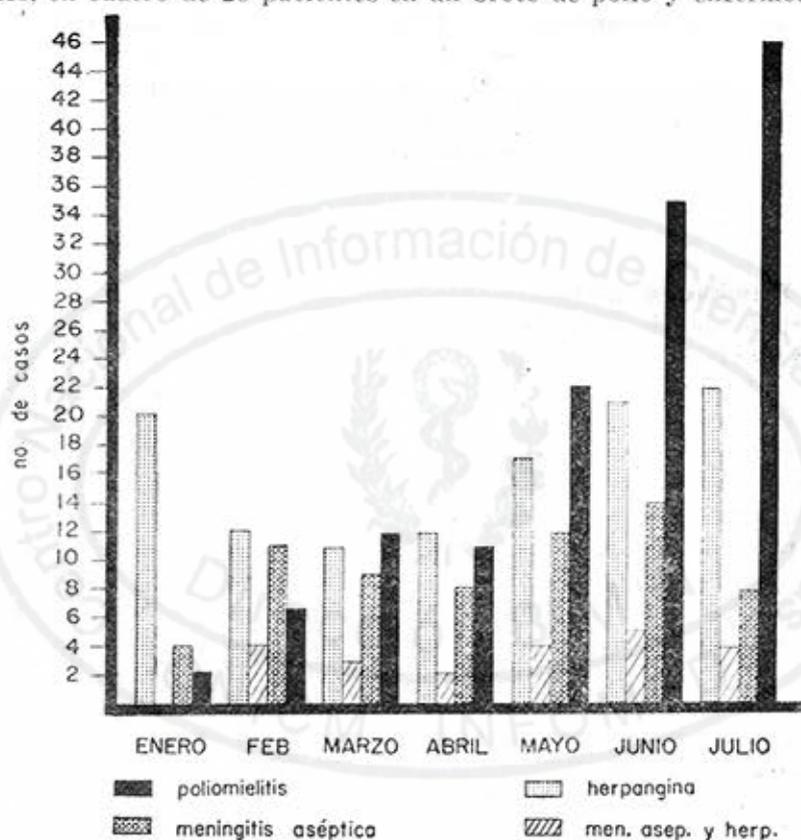
o sangre, y el uso de esteroides fue el que predominó. El empleo de la gamma-globulina fue de efectos dudosos, los esteroides parece que mejoraron las manifestaciones dolorosas musculares y los antibióticos como medida profiláctica en evitación de una complicación infecciosa bacteriana, pero no modificaron la evolución. El 24% regresó en los primeros 5 días. El 46% regresó entre los 5 y 10 días. (uno falleció después de curado, por un accidente transfusional). El 20% regresó entre 10 y 15 días. El 8% después de los 15 días. Uno falleció en el curso de la enfermedad, por un coma diabético. La evolución de los adultos fue más lenta, durando la enfermedad más de una semana.

COMENTARIOS

Estudiamos un brote de meningitis aséptica coincidiendo con las epidemias de poliomielitis y herpangina clínicas, que valoramos, de acuerdo con el concepto que de la entidad nosológica se tiene, por la forma de aparición brusca, con cuadro febril agudo, cefalea y en el que dominó prontamente, la instalación de un síndrome meníngeo caracterizado por contractura de nuca, y columna, signos discretos a moderado de Kernig y Brudzinski, descartando la posibilidad de infección bacteriana concurrente. El L.C.R. evidenció las alteraciones cito-químicas inespecíficas señaladas para estos casos. Aunque el diagnóstico etiológico por identificación del virus y la determinación del alza del título de anticuerpos de la fase aguda a la de convaleciente está pendiente, hemos encontrado en un grupo de casos, en las heces fecales virus patógenos con las características del Coxsackie A. Todo hace pensar que el virus Coxsackie A está tomando un buen papel en la etiología de este brote, tanto más, si observamos la gráfica núm. 4, donde se compara la incidencia numérica de los casos observados cada mes de polio y herpangina, asimismo como la coincidencia de herpangina y meningitis aséptica en el mismo enfermo; sin dejar de olvidar la posibilidad de concurrencia de dos virus, especialmente Coxsackie y Poliomielitis y de que muchos cuadros paralíticos inculminados a la poliomielitis pueden tratarse en verdad de formas paralíticas de los Grupos Coxsackie.

Los brotes más frecuentes señalados de meningitis asépticas corresponden etiológicamente al Coxsackie grupo B y a los E.C.H.O., pero Johnson¹⁵ reportó haber recobrado el Coxsackie A en dos por

ciento de casos de meningitis aséptica, habiéndose elevado a un porcentaje de 6.2 por ciento cuando se refería a niños por debajo de los 15 años, aislando en ellos los Coxsackie A1, A2, A4, A7 y A10. También Verlinde y Tongeren¹⁶ aislaron los virus Coxsackie A2 y A3, en cuatro de 20 pacientes en un brote de polio y enfermedad



Gráfica 4

de Bornholm con meningitis aséptica. Es pues de gran valor el estudio cuidadoso de los casos de meningitis aséptica y la coincidencia de herpangina tanto como de poliomielitis, especialmente en épocas de epidemia.

Creemos que el concepto de meningitis aséptica benigna no es adecuado, por cuanto en un gran número de casos, el mayor por-

centaje, ni es aséptica, pues con el tiempo se ha podido demostrar la etiología viral, ni es tan benigna, pues en cierto número de casos pueden dejar secuelas más o menos marcadas. Asimismo, su diagnóstico debe traer aparejado una serie de medidas de orden epidemiológico similares a las observadas para la poliomielitis. Sin embargo, las meningitis por virus no se identifican muy frecuentemente por las manifestaciones clínicas, pues hay superposición de signos y síntomas que no dicen nada de su etiología. La identificación debe hacerse por estudios de laboratorio, de preferencia aislamiento de virus y respuesta de anticuerpos

S U M A R I O

Se estudian 50 casos con meningitis aséptica de un brote en nuestro medio durante la primera mitad del año 1960.

Se valora el cuadro clínico y el resultado de los exámenes complementarios que permiten catalogarlos en este síndrome.

Se señala también la concurrencia de este síndrome coincidiendo con un brote de Herpangina y Poliomielitis así como un síndrome meníngeo en casos de Herpangina, encontrándose en las heces fecales de un grupo de ellos, de un agente capaz de producir parálisis en el ratón blanco recién nacido similar al Coxsackie A, que marca la posibilidad de intervenir como agente causal de la afección.

S U M M A R Y

Fifty cases of so called Aseptic Meningitis were studied in an outbreak which occurred in the Havana area during de first half of 1960.

Although it is not evident, because it has not been possible to conclude the virologic studies upon presentation of this work at the present time, we wish to point out the coincidence of poliomyelitis and herpangina as an epidemic outbreak, and the association moreover, of herpangina with aseptic meningitis in one group. An agent capable of producing paralysis in the newborn mouse appeared to be present in the stools of patients suffering with aseptic meningitis. We are awaiting a subsequent communication as to the exact causal agent of each one of these cases.

The treatment consisted of plasma, gamma-globulin and steroids and another was treated with anti-biotics with no difference observed in either case. Almost all patients recovered in a short time with no aftereffetes noted.

B I B L I O G R A F I A

- 1.—*Wallgren, A.*—Une nouvelle maladie infectieuse du système nerveux central. *Acta Paediat.* 4: 158, 1924.
- 2.—*Steigman, A. J.*—Acute aseptic meningitis syndrome. *Pediatric Clinics of North America.* 2: 47, 1955.
- 3.—*Karson, D. T., Barron, A. L., Winkelstein, W. Jr.*—Isolation of E.C.H.O. virus Type 6 during outbreak of seasonal aseptic meningitis. *J.A.M.A.* 162: 1298, 1956.
- 4.—*Kleinmann, H.* and cols.—Epidemic of E.C.H.O. 9 Aseptic meningitis in Minnesota 1957. *Univ. Minn. M. Bull.* 29: 306, 1958.
- 5.—*Syverton, J. T.* and cols.—Outbreak of aseptic meningitis caused by Coxsackie B 5 virus. *J.A.M.A.* 164: 2016, 1957.
- 6.—*Rhodes, A. J.* and *Beale, A. J.*—Aseptic meningitis: evidence for the Etiologic role of Coxsackie B and Orphan viruses. *Ann. N.Y. Acad. Science.* 67: 212, 1957.
- 7.—*Habel, K., Silverberg, R. J., Shelokov, A.*—Isolation of enteric viruses from cases of aseptic meningitis. *Ann. N.Y. Academy Science.* 67: 230, 1957.
- 8.—*Parrot, R. H.*—The clinical importance of group A Coxsackie viruses. *Ann. N.Y. Acad. Science.* 67: 230, 1957.
- 9.—*Dalldorf, G.* and *Sickles, G. M.*—An unidentified filtrable agent isolated from feces of children with paralysis. *Science.* 108: 61, 1948.
- 10.—*Dalldorf, G.*—The Coxsackie viruses. *Bull. N.Y. Acad.* 26: 329, 1950.
- 11.—Committee on the E.C.H.O. viruses, National Foundation for infantile paralysis, Inc.: Enteric Cytopathogenic Human Orphan (E.C.H.O.) viruses. *Science.* 122: 1187, 1955.
- 12.—*Anglin, C. S.*—Aseptic meningitis. *Pediatric Clinics of North America.* 3: 313, 1958.
- 13.—*Cardelle, G., Embyl, J. Jr., Martín Jiménez, R. y Cao, F.*—Herpangina, reporte de 43 casos y aislamiento del Virus Coxsackie. *Rev. Cub. de Pediatría.* 2: 70, 1954.
- 14.—*Jover, A.*—Comunicación personal.
- 15.—*Johnson, T.*—Occurrence of Coxsackie virus in a hospital material of paralytic poliomyelitis, aseptic meningitis and a miscellaneous group of diseases. *Arch. ges. Virusforsch.* 6: 251, 1955.
- 16.—*Verlinde, J. D.* and col.—A mixed epidemic of poliomyelitis and Bornholm disease. *J. Microbiol. Serol.* 18: 239, 1952.