

## LA EPIDEMIA DE MENINGITIS VIRAL POR ECHO 4 OCURRIDA EN PANAMA DURANTE 1981\* \* \*

Dr. R. E. Sáenz, APMC\*\*\*, Dr. C. Brandariz\*\*\*\*, Dra. E. Quiroz\*\*\*\*\*

Se informa la epidemia de meningitis viral por ECHO 4 ocurrida en la ciudad capital durante 1981, la cual resultó la más grande ocurrida en la historia de Panamá y una de las más grandes epidemias comprobadas en la literatura. Se describen sus características clínicas y epidemiológicas, y se analizan las interrogantes que surgieron en la comunidad durante el desarrollo de las mismas.

Desde que Walgreen (1) introdujo en 1925 el término de meningitis aséptica para designar una enfermedad específica del sistema nervioso central, caracterizada por inicio súbito, signos meníngeos, aumento de las células mononucleares en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y estudios bacteriológicos negativos,

se hizo evidente que muchos virus pueden causar este síndrome. Antes de 1955 los virus de la poliomielitis eran la causa de más del 50% de los casos. Después de la introducción de la vacuna contra la poliomielitis, otros 2 grupos de enterovirus, ECHO y Coxsackie, se convirtieron en los principales agentes etiológicos de las meningitis asépticas.

En los países de clima templado estas epidemias de meningitis por enterovirus ocurren con frecuencia durante el verano y el otoño, mientras que en los países tropicales se presentan sin ninguna variación estacional (2, 3). Generalmente en estas epidemias predomina un sólo enterovirus; pero, con frecuencia, otros enterovirus pueden encontrarse asociados (2,3). El virus que ha

\* Presentado para publicación en mayo de 1984.

\*\* Este trabajo fue leído y comentado en la Academia Panameña de Medicina y Cirugía, el 15 de abril de 1982.

\*\*\* Sub-Director del Laboratorio Conmemorativo Gorgas y Profesor Titular de Medicina Interna en la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

\*\*\*\* Ex-Director General de Salud del Ministerio de Salud. Actualmente es Representante de la Organización Panamericana de Salud en la República Dominicana.

\*\*\*\*\* Jefa del Departamento de Virología Clínica del Laboratorio Conmemorativo Gorgas.

predominado en una comunidad puede reaparecer cíclicamente en un período de 3 a 5 años, cuando se ha vuelto a acumular una nueva población susceptible (3, 4). Otra observación interesante en estas epidemias es que la relación entre el porcentaje de casos clínicos y el porcentaje de casos subclínicos es muy variable. Así, por ejemplo, hay epidemias en las que el 85% de los infectados tienen sintomatología clínica, mientras que en otras epidemias, causadas por el mismo virus, la mayoría de los infectados presentan infecciones subclínicas (3). La meningitis viral por enterovirus también ofrece la característica distintiva de afectar especialmente a los niños menores de 12 años, disminuyendo significativamente su tasa de ataque en los adolescentes y en los adultos, y es rara después de los 40 años (2,3). En los menores de 5 años se ha informado una mayor tasa de ataque por ECHO 4, y que evoluciona en forma subclínica, particularmente sin meningitis (5). Estos niños serían precisamente los que introducirían la infección en el núcleo familiar y los que contagiarían a los hermanos de mayor edad y a los padres (6).

De los 30 diferentes tipos antígenicos de virus ECHO, el tipo 4 ha sobresalido por su tendencia a producir epidemias de meningitis viral, las cuales se han informado en los Estados Unidos (7 a 13),

Europa (14 a 19), África (20 a 21) Asia (22 a 23) y Australia (24). Este virus ECHO 4 fue el que causó la epidemia de meningitis viral que ocurrió en la ciudad de Panamá, de septiembre de 1981 a enero de 1982, y cuyas características describimos a continuación.

### Materiales y métodos

Informe de la epidemia de Panamá. La epidemia empezó durante la última semana de septiembre de 1981 (Figura No. 1) y fue rápidamente seguida por un aumento en el número de los casos. La mayor incidencia se observó durante la segunda semana de octubre, con 206 pacientes admitidos en el Hospital del Niño y en el Complejo Hospitalario Metropolitano de Seguro Social. Posteriormente, el número de nuevos casos se mantuvo estable, con un promedio de 25 casos diarios. A partir de la primera semana de noviembre se observó una disminución progresiva en el número de los afectados. La epidemia terminó a fines de enero de 1982.

Distribución por grupos de edades y sexo. El grupo de edad más afectado fue (Tabla No. 1) de 5 a 9 años de edad (44.2%), seguido por los menores de 5 años (32.2%). Sólo hubo 6 pacientes mayores de 15 años (0.7%). El análisis de la distribución por sexo reveló un pre-

Nº DE CASOS CLINICOS DE MENINGITIS VIRAL  
 POR SEMANA DURANTE LA EPIDEMIA  
 POR ECHO 4 (1208 CASOS)  
 1981

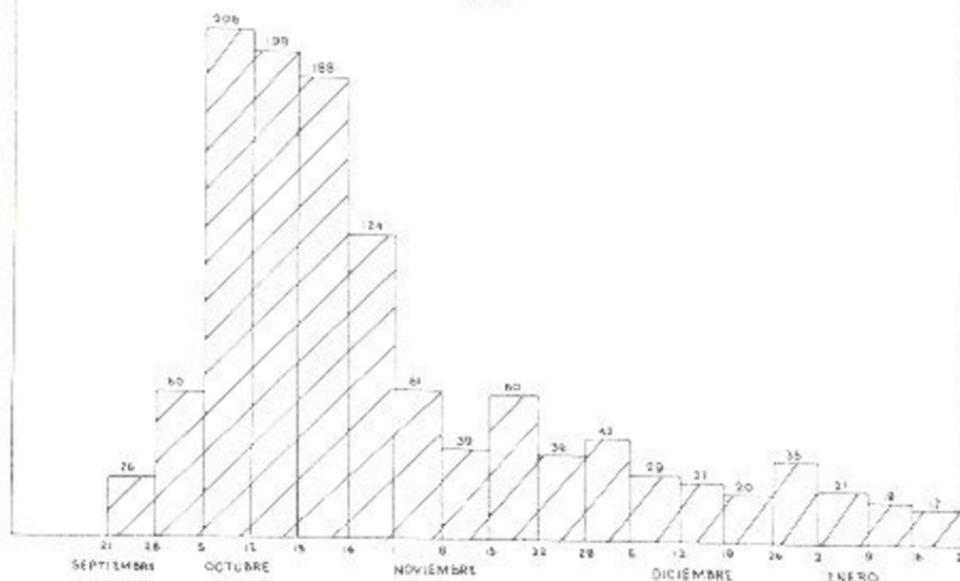


TABLA No. 1

INCIDENCIA POR EDAD

AÑOS	NUMERO CASOS	%
-5	281	32.2
5-9	385	44.2
10-14	200	22.9
15+	6	0.7
TOTAL	872	

INCIDENCIA POR SEXO

SEXO	NUMERO CASOS	%
MASC	532	61.0
FEM	340	39.0
TOTAL	872	

dominio en el sexo masculino, con una relación de 1.7: 1.

Tasa de ataque por 100,000 habitantes, según el lugar de procedencia. La mayoría de los pacientes hospitalizados con meningitis viral procedían (Tabla No. 2) de los grupos socioeconómicos más bajos, que viven en las áreas más pobres de la ciudad de Panamá. La tasa de ataque más alta por 100,000 habitantes se observó en Curundú (460), seguida por las tasas observadas en Tocumen (425), San Felipe (341), Veracruz (300), Boca La Caja (San Francisco) (256), Río Abajo (253), Santa Ana (239), San Miguelito (165) (en este distrito la mayor incidencia se registró en el corregimiento Victoriano Lorenzo

TABLA No. 2

## MENINGITIS VIRAL

PROCEDENCIA	POBLACION*	NUMERO CASOS	TASA**
CURUNDU	5430	25	460.4
TOCUMEN	8928	38	425.6
SAN FELIPE	2926	10	341.8
VERACRUZ	2659	8	300.9
SAN FRANCISCO	10515	27	256.8
RIO ABAJO	10651	27	253.5
SANTA ANA	7100	17	239.4
PARQUE LEFEVRE	11928	18	150.9
CALIDONIA	8146	11	135.0
CHORRILLO	7412	10	134.9
BETANIA	11322	15	132.5
PUEBLO NUEVO	7028	8	113.8
PEDREGAL	14281	16	112.0
JUAN DIAZ	21831	22	100.8
CHILIBRE	8215	7	85.2
BELLA VISTA	6606	5	75.5
<hr/>			
SAN MIGUELITO (TOTAL)	71925	119	165.5
<hr/>			
VICTORIANO LORENZO	7723	18	233.1
MATEO ITURRALDE	5512	11	199.6
BELISARIO PORRAS	36850	67	181.8
JOSE D. ESPINAR	107018	12	11.21
AMELIA D. ICAZA	11035	11	99.7
<hr/>			
REGION METROPOLITANA	239351	389	162.5

\* MENORES DE 15 AÑOS.

\*\* POR 100,000 HABITANTES.

(233), que tiene precisamente las peores condiciones sanitarias), Parque Lefevre (150), Calidonia (135) y Chorrillo (134).

Sintomatología. La enfermedad se caracterizó por su comienzo súbito, y los síntomas más prominentes fueron fiebre alta (94%), cefalea intensa (85%) y vómitos (84%). El examen físico reveló rigidez de la nuca, en el 47% de los casos. Llamó la atención en esta epidemia, la

ausencia de síntomas respiratorios, de diarrea, exantemas, convulsiones y signos de focalización neurológica. La duración de los síntomas, en los pacientes hospitalizados, fue de 3-5 días. No se produjo ninguna muerte en esta epidemia.

Hallazgos de Laboratorio. Análisis del hemograma. El recuento de los glóbulos blancos mostró resultados variables, predominando las cuentas normales, a veces leucopenia y en ocasiones

leucocitosis. Este es un estudio de poca utilidad diagnóstica en las meningitis virales.

Análisis del LCR. De aspecto claro (Tabla No. 3), con aumento

TABLA No. 3

PROTEINAS EN EL LCR*		
Mg%	NUMERO CASOS	%
-100	91	10.4
100-500	513	58.8
501-1000	255	29.2
+1000	13	1.4
GLUCOSA EN EL LCR*		
-40	112	12.8
40-50	133	15.2
+50	627	71.9
TOTAL	872	99.9

\* LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO.

muy discreto en la celularidad (menos de 200 células por mm<sup>3</sup>), y un predominio de las células mononucleares. La glucosa fue normal en el 71.9% de los casos, y en el 12.8% se observaron valores inferiores a 40 mg%. La concentración de proteínas fue inferior a 100 mg%, en el 10.4% de los casos; la mayoría de los pacientes (58.%) presentó elevaciones entre 100-500 mg% y sólo el 1.4% presentó cifras superiores de 1000 mg%.

Estudios virológicos. En el Laboratorio de Virología del LCG se estudiaron 418 especímenes (Tabla No. 4) de 160 pacientes hospitalizados con el diagnóstico de meningitis viral. Se aislaron 63 enterovirus, 4 adenovirus, 2 citomegalovirus y 1 virus de la papera. El lugar de aislamiento de los 63 enterovirus fue el siguiente: 8 virus fueron aislados de 160 muestras de LCR (5%); 36, de 134 hisopados faríngeos (26.8%); y 19, de 124 hisopados rectales (15.3%). Tres de los aislamientos procedentes de la faringe y uno del LCR fueron identificados como virus ECHO 4, en el Centro de Enfermedades Transmisibles de Atlanta.

Estudios serológicos. En 5 pacientes se obtuvo muestras de sangre durante la fase aguda de la enfermedad y durante la convalecencia (Tabla No. 5) En todos los casos se pudo demostrar claramente una seroconversión o un alza significativa de los títulos de anticuerpos neutralizantes anti-virus ECHO 4.

### Comentarios

La epidemia de meningitis viral por ECHO 4 ocurrida en Panamá durante 1981 ha sido la más grande en la historia de Panamá y una de las más grandes epidemias comprobadas en la literatura médica. Tabla No. 6. Sus características epidemiológicas fueron similares a las de las

TABLA No. 4

ESTUDIO DE 418 ESPECIMENES DE 160 PACIENTES  
QUE TENIAN MENINGITIS VIRAL

LUGAR DE AISLAMIENTO	NUMERO MUESTRAS EXAMINADAS	VIRUS AISLADOS *					
		ENTERO-VIRUS	%	ECHO 4**	CMV***	PAPERNA VIRUS	ADEN VIRUS
FARINGE	134	36	26.8	3	2	-	4
RECTO	124	19	15.3	-	-	-	-
LCR****	160	8	5.0	1	-	1	-
TOTAL	418	63		4	2	1	4

\* LAS CIFRAS EN CADA COLUMNA INDICAN EL NUMERO DE MUESTRAS POSITIVAS.

\*\* CONFIRMADO EN EL CDC, EN ATLANTA.

\*\*\* VIRUS CITOMEGALICO.

\*\*\*\*LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO.

TABLA No.5

TITULOS DE ANTICUERPOS ANTI-ECHO 4\*

NUMERO CASOS	FASE AGUDA	FASE CONVALESCENCIA
1	1:4	1:16
2	1:4	1:16
3	1:4	1:32
4	1:16	1:64
5	1:4	1:32

ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES.

otras epidemias por enterovirus descritas (5, 7, 9 a 24). La mayor incidencia de casos en los grupos menores de 15 años, el ligero predominio en el sexo masculino, las características clínicas,

la duración de la epidemia y la mayor concentración de casos en las poblaciones con las condiciones sanitarias más deficientes, es semejante a lo observado en otras epidemias por enterovirus.

Durante el curso de esta epidemia surgieron una serie de interrogantes que merecen ser analizadas y las respuestas deben ser tomadas en cuenta para cuando nos enfrentemos a epidemias similares que ocurran en el futuro. En ausencia de una vacuna efectiva contra estos enterovirus, y considerando que estas epidemias son muy importantes en términos de morbilidad, abarrotamiento hospitalario (tal como se observó en los hospitales del Niño y del CHMSS) y del enorme gasto y deterioro de las economías hospitalarias que

TABLA No. 6

## EPIDEMIAS DE MENINGITIS VIRAL POR ECHO 4

AUTOR (REF)	MES/AÑO	PAIS	EDAD AÑOS	NUMERO CASOS
LEHAN PH (7)	JUL/55	IOWA, EE.UU.	- 15	31
KRECH U (14)	/56	SUIZA	----	20
JOHNSON T (15)	SEP/56	SUECIA	----	13
KARZON DT (5)	SEP/56	NEW YORK, EE.UU.	- 15 (5-9)*	124
FORBES JA (24)	JUL/56	MELBOURNE, AUS-	- 36 (6-10)*	217
MALHERBE H (20)	ENE/57	JOHANNESBURG, AFRICA DEL S.	- 15	16
MUNK K (16)	/58	ALEMANIA	----	--
WILSEN AAJ (21)	JUN/60	WORCESTER, AFRICA DEL S.	- 23	200
SPUDIS EW (9)	SEP/60	CAROLINA DEL NORTE, EE.UU.	- 20	18
BELL EJ (17)	ABR/63	GLASGOW, ESCOCIA	- 20	41
BOBROWSKI H (18)	/63	VARSOVIA, POLONIA	----	--
RAY E (10)	JUL/64	KENTUCKY, EE.UU.	- 15 (5-14)*	52
ISHII K (22)	JUN/64	HONSHU, JAPON	- 15 (0-5)*	570
GARBER HJ (11)	JUL/67	BALTIMORE, EE.UU.	- 15 (5-9)*	31
MOSHKOWITZ A (23)	MAY/68	JERUSALEN, ISRAEL	- 15 (5-9)*	54
GOED R (12)	SEP/71	NEW ORLEANS, EE.UU.	- 15 (5-9)*	166
VATTA A (19)	ABR/73	IASSY, RUMANIA	- 15 (5-10)*	807
MOSES EB (13)	MAY/75	ARKANSAS, EE.UU.	- 35 (15-19)*	64
_____	SEP/81	PANAMA, PANAMA	-15 (5-9)*	1208

\* GRUPOS MAS AFECTADOS.

ocasionan, ¿cuáles serían las medidas más apropiadas para controlar estas epidemias? No existen medidas satisfactorias de control de las epidemias por enterovirus. Al momento de su detección, estas medidas de control resultan ineficaces porque ya la epidemia se ha diseminado ampliamente a través de personas con infecciones subclínicas, las cuales pueden superar al número de los pacientes con meningitis. Afortunadamente, la experiencia ha demostrado que estas epidemias son autolimitadas y que duran de 2 a 5 meses. En todo caso, recomendamos evitar el contacto con los pacientes febriles, las visitas desde y hacia las comunidades afectadas, y, sobre todo, que se acentúen las medidas higiénico-sanitarias, especialmente el lavado de las manos. El cierre de las escuelas, que se sugirió durante la epidemia, tampoco habría producido ningún cambio en el curso y duración de la misma, porque es una infección que se propaga principalmente intradomiciliariamente y probablemente el cierre hubiera favorecido más su propagación en los barrios pobres, en donde existe un mayor hacinamiento.

Otra de las interrogantes que surgió con motivo de la epidemia, fue el de que si las meningitis virales podrían predisponer o favorecer el desarrollo de una meningitis bacteriana. La inte-

rrogante está todavía por resolverse. Hay algunos informes de epidemias de meningitis viral por ECHO 9 asociadas a epidemias por meningococos (25), así como informes de coincidencia, en un mismo paciente, de una meningitis viral y de una piógena (26 a 28). Está demostrado que en el curso de una infección viral del tracto respiratorio puede ocurrir la colonización de la orofaringe con gérmenes patógenos (28, 29), como consecuencia de un aumento de la adherencia microbiana a las células faríngeas (30). También se ha demostrado una alta frecuencia de infecciones pulmonares estafilocócicas después de un cuadro de influenza (32). Hay evidencias de que la capacidad fagocitaria y bactericida de los macrófagos alveolares está deprimida después de una infección por el virus de influenza (33). De manera que es muy probable que, en el curso de una meningitis viral, puedan aparecer en el hospedero condiciones favorables para el desarrollo de una meningitis bacteriana.

¿Cuáles son los riesgos para el feto de una embarazada afectada por el virus ECHO 4? Aunque existen evidencias serológicas y virológicas de que los virus ECHO atraviesan la placenta y pueden alcanzar al feto en formación (33,34), no existe ningún estudio que demuestre que la infección

fetal por estos virus haya producido anomalías congénitas u otros efectos adversos. Esto es diferente a lo observado con los virus Coxsackie B3 y B4, de los cuales sí está demostrado que pueden producir infecciones intrauterinas y cardiopatías congénitas (35). Kleinman (34) estudió en 1962 los efectos fetales después de una epidemia extensa de meningitis viral por ECHO 9; no pudo encontrar evidencias de una asociación entre la infección materna y la aparición de defectos congénitos.

Tal vez una de las interrogantes más serias que se planteó durante esta epidemia, fue la de si se producirían o no complicaciones tardías. Al respecto, Sell y col (36), con el propósito de determinar la incidencia de estas secuelas neurológicas tardías, hicieron un estudio longitudinal de 19 niños que habían sido hospitalizados con meningitis viral y encontraron, después de un seguimiento de 17 a 67 meses, que el grupo de niños cuya enfermedad había ocurrido después del primer año de vida, no presentó ninguna diferencia con el grupo control; pero que cuando la enfermedad ocurrió en niños con menos de un año de edad se observó una menor circunferencia de la cabeza, menor coeficiente de inteligencia y menos habilidades expresivas que el grupo control. A primera vista, este estudio sugiere que la infección

del S.N.C. por enterovirus, a temprana edad, puede producir un retraso del crecimiento cerebral. Sin embargo, cuando se analiza cuidadosamente el trabajo se nota, por un lado, que es una serie pequeña de 19 casos, de los cuales solo 10 habían tenido una meningitis viral leve y 9 habían presentado meningoencefalitis grave, con signos de focalización neurológica (convulsiones, parálisis de nervios craneales); o sea, que es una serie con meningitis de diferente severidad. Por otro lado, el análisis de los agentes etiológicos revela una falta de homogeneidad, encontrándose diferentes virus ECHO y Coxsackie. Además, la duración del período de observación fue variable para los diferentes pacientes. Farmer (37), por su parte, hizo un seguimiento de 15 casos, de meningoencefalitis neonatal por Coxsackie B5, durante un período de 6 años; sólo en 2 niños observó secuelas neurológicas, cuando se compararon con el grupo control. Nos parece que este es un campo abierto a la investigación y que la observación longitudinal y la mejor planificada de los casos de la epidemia de Panamá, podrían ayudar a resolver esta interrogante.

Con la ausencia de los virus de la poliomiélitis en nuestro país, en donde no se ha observado ningún caso en los últimos 12 años, nos veremos abocados

con más frecuencia a las infecciones por los otros enterovirus (Coxsackie, ECHO y los nuevos enterovirus). Esta gran epidemia de meningitis viral así como la de conjuntivitis hemorrágica aguda, que afectaron las ciudades de Panamá y Colón respectivamente durante 1981, son una clarinada de alerta para que seamos conscientes de la existencia en nuestro medio de condiciones favorables para la diseminación de estos enterovirus. En la clínica tenemos que ir reconociendo, cada vez más, los diferentes síndromes que ellos producen y al mismo tiempo tendremos que mejorar nuestras facilidades para el diagnóstico virológico. El control definitivo de estas infecciones sólo será

posible con el desarrollo de vacunas específicas, contra los serotipos de los enterovirus predominantes; de ahí la importancia de identificarlos, a través de estudios como el que hemos presentado.

## SUMMARY

This is a report on the viral meningitis epidemic caused by ECHO 4, which occurred in the capital city during 1981. It turned out to be one of the biggest in the history of Panama and one of the largest epidemics documented in literature. Clinical epidemiologic characteristics are described and doubts by the community during the outbreak are analyzed.

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos a los Drs. Esteban López, Edilberto Morales, Jorge Jean Francois, Rigoberto Centeno, Ludwig Dillman y Guillermo Campos, su valiosa colaboración en la obtención de los datos, A los Drs. William C. Reeves y Pauline Peralta por la revisión del manuscrito.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wallgreen A: Une nouvelle maladie infectieuse du système nerveux centrale. *Acta Paediat* 4: 158-182, 1925
2. McLean DM: Coxsackie viruses and ECHO viruses. *Am J Med Sci* 251: 351-368, 1966
3. Grist NR, Bell EJ, Reid D: The epidemiology of enteroviruses. *Scot Med J* 20: 27-31, 1975
4. Klein JO: Enterovirus diseases other than poliomyelitis infectious diseases, ed por Sanford JP, Luby JP, New York, Grune & Stratton, 1981
5. Karzon DT, Eckert GL, Barron AL, Hayner NS, Winkelstein W: Aseptic meningitis epidemic due to ECHO 4 virus. *Am J Dis Child* 101: 102-114, 1960
6. Horsfall FL, Tamm I: *Viral and rickettsial infections of man*, London, Pitman, 1965

7. Lehan PH, Chick EW, Doto IL, Chin TDY, Heeren RH, Furcolow ML: An epidemic illness associated with a recently recognized enteric virus (ECHO virus type 4). I Epidemiologic and clinical features. *Am J Hyg* 66: 63-75, 1957
8. Fox JP: Epidemiological aspects of Coxsackie and ECHO virus infections in tropical areas. *Am J Pub Health* 54: 1134-1142, 1964
9. Spudis EV, Cramblet HG, Salem W: ECHO 4 meningoencephalitis. *Arch Neurol* 12: 404-409, 1965
10. Ray G, McCollough RH, Doto IL, Todd JC, Glezen WP, Chin TDY: ECHO 4 illness, epidemiological, clinical and laboratory studies of an outbreak in a rural community. *Am J Epidemiol* 84: 253-267, 1966
11. Garber HJ, Glick TH, Joseph JM, DuPont H, Eichler S: Aseptic meningitis epidemic involving ECHO 4 and Coxsackie B5 viruses. *Public Health Rep* 85: 59-65, 1970
12. Gohd RS, Saenz RE: An outbreak of aseptic meningitis due to ECHO virus type 4: Clinical and laboratory observations. *J La State Med Soc* 125: 123-127, 1973
13. Moses EB, Dean AG, Hatch MH, Barron AL: An outbreak of aseptic meningitis in the area of Fort Smith, Arkansas, 1975, due to Echovirus type 4. *J Arkansas Med Soc* 74: 121-125, 1977
14. Krech U: Occurrence of ECHO-Virus in Switzerland. *Switzerland Schweiz Med Wschr* 87: 558, 1957
15. Johnson T, Bottiger M: An outbreak of aseptic meningitis with a rubelliform rash probably caused by ECHO virus type 4. *Arch Ges Virusforsch* 8: 306-316, 1958
16. Munk K, Naseman T: Studies on exanthems observed in South Germany: Isolation of an ECHO Virus. *Klin Wschr* 37: 371, 1959
17. Bell EJ: An outbreak of meningitis due to ECHO Virus type 4 in Scotland, 1963. *Lancet* 1: 1195-1196, 1963
18. Bobrowski H, Taytach FZ: The epidemic of lymphocytic meningitis caused by ECHO Virus type 4. *Przegl Epidemiol (Warsaw)* 17: 301-306, 1963
19. Vata A, Brauner E, Zavate O, Ulianov M, Dimitriu ST, Mihul V, Stratone BA, Cuciureanu G, Vigder C: Meningites a virus ECHO 4. Considérations concernant l'épidémie de l'année 1973. *Rev Roum Virol* 25: 271-276, 1974
20. Malherbe H, Harwin R: An outbreak of aseptic meningitis associated with ECHO Virus type 4. *S Afr Med J* 31: 1261-1264, 1957
21. Wilson AAJ, Peisach H, Howarth WH: A closed epidemic of acute aseptic meningitis caused by ECHO virus type 4. Part I Epidemiological and clinical studies. *S Afr Med J* 35: 330-335, 1961
22. Ishii K, Matsunaga Y, Onishi E, Kono R: Epidemiological and virological studies of ECHO Virus type 4 meningitis in Japan, 1964. *Japon J Med Sci Biol* 21: 11-26, 1968
23. Moshkowitz A, Yatziv S, Russel A, Abrahamov A, Nishmi M: ECHOVIRUS type 4 and 9 in an outbreak of aseptic meningitis in Jerusalem. *Scand J Infect Dis* 2: 87-93, 1970
24. Forbes JA: Meningitis in Melbourne due to ECHO Virus: Part I, Clinical aspects. *The Med J Aust* 1: 246-249, 1958
25. Levitt LP, Bond JO, Hall IE, Dame GM, Buff, EE, Marston C, Prather ECH: Meningococcal and ECHO 9 meningitis. Report of an outbreak. *Neurology* 20: 45-51, 1970
26. Hutchinson DN, Hesling AG, Darling WM: Simultaneous bacterial and viral infections of meninges. *Lancet* 1: 371, 1977

27. Writht HT, McAllister RM, Ward R: Mixed meningitis: Report of a case with isolation of *Haemophilus influenzae* type and ECHO virus type 9 from the cerebrospinal fluid. *N Engl J Med* 267: 142-144, 1962
28. Dickinson RJ, Murdoch J, Edmond E: Simultaneous infections of the meninges by Coxsackie B virus and neisseria meningitidis in an elderly female. *Lancet* 2:1412, 1976
29. Ramírez-Ronda CH, Fuxench-López Z, Nevárez M: Increased pharyngeal bacterial colonization during viral illness. *Arch Intern Med* 141: 1599-1603, 1981
30. Fainstein D, Musher D, Cate T: Bacterial adherence to pharyngeal cells in viral infections. *Clin Res* 27: 344A, 1979
31. Loosle CG: Influence and the interactions of viruses and bacteria in respiratory infections. *Medicine* 52: 369-384, 1973
32. Warshauer D, Goldstein E, Akers T, Lippert W, Kim M.: Effect of influencie viral infection on the ingestion and killing of bacteria by alveolar macrophages. *Am Rev Resp Dis* 115: 269-277, 1977
33. Jones JM, Kolb M, Votava HJ, Johnson RL, Smith TF: Intrauterine Echovirus type II infection. *Mayo Clin Proc* 55: 509-512, 1980
34. Kleinman H, Prince JT, Mathey WE, Rosenfield AB, Bearman JE, Syverton JT: ECHO 9 virus infection and congenital abnormalities: A negative report. *Pediatric* 29: 261-269, 1962
35. Brown GC, Karunas RS: Relationship of congenital anomalies and maternal infection with selated enteroviruses. *Am J Epidemiol* 95: 207-217, 1972
36. Sells CJ, Carpenter RL, Ray CG: Sequelae of central nervous system enterovirus infection. *N Engl J Med* 293: 1-4, 1975
37. Farmer K, MacArthur A, Clay MM: A folow up study of 15 cases of neonatal meningoencephalitis due to Coxsackie virus B5. *J Pediatr* 87: 568-571, 1975