



Meningite viral

Viral meningitis

Meningitis viral

Leandro Henrique Varella Silva¹, Maria Julia Mellere Giurisatto¹, Thales Montela Marins¹, Jonh Eisenhoer Batista Alacrino Filho¹, Matheus da Silva Alvarenga¹, Vinicius Martins de Menezes¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever as características da meningite viral, a fim de diagnosticar e tratar os pacientes portadores dessa doença. **Revisão bibliográfica:** A meningite é definida como um processo inflamatório das membranas que recobrem o sistema nervoso central (SNC). A sintomatologia é bastante variável, mas destaca-se clinicamente por cefaleia, rigidez na nuca, febre, fotofobia e mialgia. Em relação à etiologia, os enterovírus são responsáveis pela maioria dos casos, porém também pode ser pelos micro-organismos do herpes simples (HSV-1 e HSV-2) e varicela zoster (VZV). **Considerações finais:** A meningite viral constitui a maioria dos casos de infecção viral do SNC e representa uma emergência médica. É diagnosticada através da punção líquórica com PCR para pesquisa de DNA ou RNA viral, embora os sinais clínicos clássicos: rigidez de nuca, sinal de Kernig e sinal de Brudzinski possam auxiliar no diagnóstico e aumentar a indicação para a realização da punção. Por se tratar de uma doença autolimitada, seu tratamento está voltado para o suporte do paciente, embora, em alguns casos, os antivirais possam ser administrados. Dessa forma, é essencial a atenção ao paciente com meningite viral a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento evitando, assim, desfechos desfavoráveis.

Palavras-chave: Meningite Viral, Neurologia, Punção Lombar.

ABSTRACT

Objective: To describe the characteristics of viral meningitis in order to diagnose and treat patients with this disease. **Literature review:** Meningitis is defined as an inflammatory process of the membranes that cover the central nervous system (CNS). The symptomatology is quite variable, but clinically stands out for headache, neck stiffness, fever, photophobia and myalgia. Regarding etiology, enteroviruses are responsible for most cases, but it can also be caused by herpes simplex microorganisms (HSV-1 and HSV-2) and varicella zoster (VZV). **Final considerations:** Viral meningitis constitutes the majority of cases of CNS viral infection and represents a medical emergency. It is diagnosed through CSF puncture with PCR to search for viral DNA or RNA, although the classic clinical signs: neck stiffness, Kernig's sign and Brudzinski's sign can help in the diagnosis and increase the indication for performing the puncture. As it is a self-limiting disease, its treatment is aimed at patient support, although in some cases antivirals may be administered. Thus, care for patients with viral meningitis is essential in order to provide adequate diagnosis and treatment, thus avoiding unfavorable outcomes.

Keywords: Viral Meningitis, Neurology, Lumbar Puncture.

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Describir las características de la meningitis viral para diagnosticar y tratar a los pacientes con esta enfermedad. **Revisión de la literatura:** La meningitis se define como un proceso inflamatorio de las membranas que recubren el sistema nervioso central (SNC). La sintomatología es bastante variable, pero clínicamente destaca cefalea, rigidez de nuca, fiebre, fotofobia y mialgias. En cuanto a la etiología, los enterovirus son los responsables de la mayoría de los casos, pero también pueden ser causados por microorganismos del herpes simple (HSV-1 y HSV-2) y varicela zoster (VZV). **Consideraciones finales:** La meningitis viral constituye la mayoría de los casos de infección viral del SNC y representa una emergencia médica. Se diagnostica mediante punción de LCR con PCR para buscar ADN o ARN viral, aunque los signos clínicos clásicos: rigidez de nuca, signo de Kernig y signo de Brudzinski pueden ayudar en el diagnóstico y aumentar la indicación para realizar la punción. Al ser una enfermedad autolimitada, su tratamiento está dirigido al apoyo del paciente, aunque en algunos casos se pueden administrar antivirales. Por lo tanto, la atención de los pacientes con meningitis viral es fundamental para proporcionar un diagnóstico y tratamiento adecuados, evitando así resultados desfavorables.

Palabras clave: Meningitis Viral, Neurología, Punción Lumbar.

INTRODUÇÃO

A meningite é uma inflamação de qualquer uma das 3 membranas das meninges que recobrem o sistema nervoso central (SNC). Pode-se dividir em aguda, subaguda e crônica, referindo-se ao tempo clínico da doença, sendo uma divisão temporal arbitrária de alguns dias a algumas semanas de sintomas para a subaguda e mais de 4 semanas de sintomas para a crônica e presença de pleocitose no líquido em ambas (THAKUR KT e WILSON MR, 2018).

A infecção pode possuir diversas etiologias, sendo a bacteriana a causa mais comum. Ainda assim, outras causas como vírus, fungos e agentes não contagiosos, como drogas, também compõem sua etiologia (KOHIL A, et al., 2021). Dentro da etiologia bacteriana, o advento da vacina teve impacto positivo visto que diminuiu a infecção por esse grupo, surtindo mudanças principalmente nas meningites causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo B (POSADAS E e FISHER J, 2018).

A clínica da meningite é bem variada, sendo composta por sintomas que podem ser agudos ou com uma evolução gradativa. Dentre eles, destacam-se cefaleia, rigidez de nuca, febre e mialgia como os principais achados. Um estudo retrospectivo observacional utilizando 404 adultos e 105 crianças com meningite asséptica identificou um predomínio de sintomas meníngeos nos adultos, enquanto as crianças eram mais suscetíveis a apresentar erupção cutânea, febre e doença respiratória concomitante ao quadro (SHUKLA B, et al., 2017).

A meningite viral costuma apresentar caráter sazonal em regiões de clima mais frio, ocorrendo principalmente no verão e início do outono e durante todo o ano em climas mais quentes. Além disso, costuma acometer principalmente crianças e jovens adultos. Grande parte das infecções são causadas por enterovírus, sendo esses divididos em poliovírus e não poliovírus. A cada 100 mil casos de meningite confirmada, 11 possuem etiologia viral. Anualmente, ocorrem cerca de 75 mil casos de meningite viral nos Estados Unidos, resultando em 42 mil internações hospitalares, das quais cerca de 60% são causadas por enterovírus (FREER S, et al., 2020).

O diagnóstico da meningite se beneficia do exame físico à beira leito, podendo apresentar os sinais de Kernig, de Brudzinski e rigidez de nuca. Embora esses testes apresentem baixa sensibilidade, sua alta especificidade o tornam de suma importância. Associado aos sintomas com importante especificidade, encontram-se a fotofobia e o sinal da fontanela abaulada. Embora a clínica auxilie no diagnóstico, o mesmo deve ser confirmado por exames laboratoriais, destacando-se a análise de líquido obtido pela punção lombar (WRIGHT W, et al., 2019).

Em relação a meningite viral especificamente, o diagnóstico baseia-se no exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) obtido por punção lombar com presença de pleocitose linfocítica, comumente atingindo 20 a 500 células por ml. Ainda assim, o padrão ouro para o diagnóstico é o isolamento do vírus no líquido através da reação em cadeia da polimerase (PCR) (CHADWICK D R, 2006).

A maioria dos patógenos que causam meningite viral não possuem tratamento específico, além dos cuidados de suporte. A reposição de fluidos e eletrólitos adjunto ao tratamento da dor são os pilares do manejo da meningite asséptica (CANTU R e DAS J, 2022).

A meningite é uma emergência médica facilmente relacionada a um desfecho fatal, caso o agente etiológico não seja diagnosticado precocemente e o tratamento adequado não seja instituído. Dessarte, torna-se essencial o amplo conhecimento acerca dessa doença, para que condutas corretas sejam tomadas, evitando piores desfechos e complicações. O objetivo do presente estudo foi analisar e reconhecer os principais sintomas e sinais encontrados na meningite, assim como seu diagnóstico e seu tratamento.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A meningite é uma inflamação das camadas meníngeas, que recobrem todo o SNC, ou seja, encéfalo e medula espinhal. São compostas por três camadas, sendo a dura-máter a mais externa, a aracnóide a intermediária e a pia-máter a mais interna. Essas duas últimas camadas recebem juntas o nome de leptomeninges e são de suma importância por acolherem entre ambas o espaço subaracnóideo, local no qual se armazena o líquido cefalorraquidiano (KOHIL A, et al., 2021). A meningite viral é uma das infecções mais comuns do SNC, representando a maioria dos casos de infecções virais desse sistema. É válido ressaltar que a incidência varia por geografia, faixas etárias e método de pesquisa e que por vezes apresenta dados subestimados de incidência, devido a alguns casos não buscarem ajuda médica, impossibilitando o diagnóstico por punção lombar (BEN ABID, et al., 2018).

No caráter etiológico, os enterovírus representam a grande maioria dos casos de meningite viral, contabilizando cerca de 90% das causas virais em países ocidentais e no sul da Ásia e possuem uma importante relação de sazonalidade e predileção geográficas específicas, sendo crucial a investigação do histórico de viagens do paciente. Ademais, também são encontrados os vírus da herpes simples (HSV-1 e HSV-2) e varicela zoster (VZV) (BEN ABID, et al., 2018). A meningite viral se enquadra no grupo de meningite asséptica por se caracterizar como uma inflamação das meninges causada por patógenos que não são bactérias piogênicas, representando o tipo mais comum de meningite asséptica (KOHIL A, et al., 2021).

A meningite asséptica é a manifestação mais comum de infecção aguda pelo HIV no SNC e pode ser presenciada por até 25% dos pacientes, além disso, pode surgir como uma manifestação precoce, ocorrendo dentro de 2 semanas após a infecção, antes até da soroconversão (HOLROYD KB, et al., 2020). Um estudo realizado na Dinamarca evidenciou a queda na incidência de meningite asséptica com o aumento da idade, modificando-se de 58,7 a cada 100 mil após o nascimento para 38,7 a cada 100 mil lactentes de 6 meses de idade e 15,6 a cada 100 mil crianças de 5 anos de idade. O mesmo estudo identificou o enterovírus não-poliomielite como o agente etiológico mais comum (KOHIL A, et al., 2021).

Fisiopatologia

As meninges são estruturas que envolvem o cérebro e a medula espinhal com três camadas estruturais e constitucionalmente distintas: pia-máter, aracnóide e dura-máter. As meninges são compostas por uma grande variedade de células dentre elas, destacam-se os fibroblastos, três redes vasculares diferentes, células do sistema imune especializadas e células-tronco neuronais, realizando diversas funções do SNC (DERK J, et al., 2021).

Diversos vírus podem causar a meningite viral, como herpes vírus, influenza, arbovírus, porém, desde a introdução da vacina combinada para caxumba, sarampo e rubéola, os enterovírus não poliomielite assumiram o papel principal de causa da doença (VANDESANDE H, et al., 2020).

A meningite viral costumeiramente não é relatada aos agentes de saúde, visto que, geralmente, possuem menor gravidade de sintomas. Em geral, o trato respiratório superior fornece o contato do sistema sanguíneo com o vírus que possuem o período de incubação em média de 2-3 dias, mas podem ser derivados de outros tratos, como o trato gastrointestinal, com incubação de 2-3 dias, e a conjuntiva com (12-24 horas). O Vírus, então, atinge o SNC por via hematogênica através de leucócitos e células endoteliais infectadas (FREER S, et al., 2020).

A inflamação das meninges é impelido pela resposta de células imunes residentes, fibroblastos e leucócitos infiltrados ao agente infeccioso, quando um vírus entra em contato com o SNC há um influxo rápido no cérebro e espaço subaracnóide de células TCD8, monócitos e neutrófilos, essas células produzem citocinas que podem levar a diminuição da integridade vascular, induzindo edema grave e herniação do tronco cerebral, entretanto, esse processo não é uniforme, variando de acordo com o vírus e a cepa (DERK J, et al., 2021).

Nas meningites herpéticas, inicia-se também pelas células do epitélio orofaríngeo. Seguidamente, o vírus se difunde para os tecidos linfóides associados e infecta as células linfóides, principalmente os linfócitos B, podendo formar um reservatório nessa célula. Em outro ponto, o Herpes Vírus pode infectar as células endoteliais dos vasos sanguíneos no cérebro, causando uma infecção latente, que, quando submetida a estresse, o patógeno pode ser reativado, gerando uma resposta inflamatória ampla com a liberação de citocinas e quimiocinas, como IL-1, TNF- α , IL-12 e IL-18 (KOHIL A, et al., 2021).

Manifestações clínicas

A meningite apresenta 3 principais sinais à beira leito: rigidez de nuca, sinal de Brudzinski e sinal de Kernig. Por mais que haja divergência quanto a sensibilidade e especificidade desses sinais, estudos demonstram que a presença dos mesmos aumenta a probabilidade do diagnóstico de meningite, assim como sua ausência reduz a probabilidade (TRACY A e WATERFIELD T, 2020). Pela controvérsia em relação a esses sinais, a punção lombar é recomendada aos pacientes que possuam suspeita de meningite, mesmo na ausência desses achados físicos (KOHIL A, et al., 2021).

Um estudo prospectivo analisando 297 adultos com suspeita de meningite demonstrou a sensibilidade de 5% e especificidade de 95% dos sinais de Brudzinski e Kernig (THOMAS K, et al., 2002). Enquanto uma análise com 108 jovens de 2 meses à 16 anos com suspeita de meningite (bacteriana e asséptica), identificou os sinais de Brudzinski e Kernig em 51% e 27% dos pacientes respectivamente e, quando o valor preditivo positivo era alto, houve aumento no surgimento dos sinais para 81% e 77% respectivamente (WRIGHT W, et al., 2019). O surgimento desses sinais baseia-se no alongamento das meninges de acordo com o movimento realizado no paciente. A rigidez de nuca é representada pela resistência na flexão passiva do pescoço do paciente; o sinal de Kernig é composto pelo surgimento de dor durante a extensão da perna previamente flexionada a 90° com o paciente posicionado em decúbito dorsal e o sinal de Brudzinski é correspondido pela flexão reflexa do quadril e joelho durante a flexão passiva do pescoço do paciente em decúbito dorsal (TRACY A e WATERFIELD T, 2020).

Ademais, os pacientes podem apresentar febre, dor abdominal, cefaleia, náuseas, fotossensibilidade e inapetência. Uma manobra representada pela acentuação da cefaleia com o sacudir da cabeça, normalmente realizada pela rotação horizontal do crânio, sugere uma etiologia intracraniana da dor (WRIGHT W, et al., 2019). Alguns sintomas como diplopia e dificuldade na concentração podem surgir e permanecer mesmo após a fase aguda. É válido ressaltar que crianças cursam com menos complicações e costumam apresentar uma clínica inespecífica, dificultando seu diagnóstico (KOHIL A, et al., 2021).

Alguns casos de meningite viral podem evoluir para encefalite, resultando em alteração do estado mental, comprometimento da fala e distúrbios motores, assim como a piora da própria meningite. Dessa forma, todo paciente deve ser instruído de que, no caso da piora dos sintomas, alteração da consciência ou da linguagem, paralisia, erupções cutâneas e febre persistente, o mesmo deve retornar para o pronto-socorro (FREER S, et al., 2020). A maioria dos casos de meningite viral tendem a ter seus sintomas encerrados entre 7 a 10 dias, embora o mal-estar e a fadiga possam permanecer por semanas (FREER S, et al., 2020).

Diagnóstico

É expressamente importante diagnosticar precocemente infecções virais do sistema nervoso central (SNC), uma vez que, com confirmação prévia da doença, o manejo clínico e opções terapêuticas adequadas facilitam a redução dos riscos eminentes a vida do paciente, além de redução de hospitalizações na rede de saúde estatal (PÉREZ-RUIZ M, et al., 2008).

Como a sintomatologia da meningite viral costuma ser mais branda, a metodologia diagnóstica pode iniciar com exames de sangue, hemocultura, urocultura e exames de imagem para assim descartar possíveis diagnósticos diferenciais e/ou processos infecciosos. Todavia, apesar do diagnóstico da meningite viral iniciar-se nos sinais supracitados no exame físico, no cenário atual é sabido a indispensabilidade da punção lombar para aspiração do LCR (FREER S, et al., 2020). Essa obtenção do líquido é realizada por meio da inserção de uma agulha no espaço subaracnóideo entre as vértebras lombares - L3, L4 ou L5 (KOHIL A, et al., 2021).

A análise do LCR faz contagem de glóbulos vermelhos, leucócitos, níveis de glicose e proteínas. A quantidade de células presentes auxilia na diferenciação dos tipos de meningite. Na maioria dos quadros virais a coloração de Gram e cultura do LCR são negativas e a contagem de leucócitos consta-se elevada - pleocitose - com aumento superior a 80% de predominância de linfócitos, determinando critérios de extrema importância para a diferenciação entre meningites bacterianas e virais, assim como normalidade dos níveis de glicose e contagem de proteínas normais ou sutilmente elevadas. (KOHIL A, et al., 2021; FREER S, et al., 2020).

A elevação da concentração de lactato no LCR é resultado do metabolismo anaeróbico que leva ao aumento da glicólise nas meningites bacterianas, entretanto, esses valores permanecem normais na meningite viral (BEN ABID, et al., 2018). Dessa forma, um estudo prospectivo de 176 pacientes de meningite aguda, sendo 51 com meningite bacteriana e 125 com meningite asséptica, demonstrou que concentrações de lactato no líquido maiores que 3,5 mmol/L eram considerados valores diagnósticos, entre pacientes que não receberam terapia antimicrobiana previamente, para diferenciar a meningite bacteriana da não bacteriana, totalizando uma sensibilidade de 96% e especificidade de 85% (BUCH K, et al., 2018).

Ainda, sobre a diferenciação de meningites virais e bacterianas, também é utilizado a dosagem de procalcitonina (PCT), presente em fases agudas, com alta especificidade e sensibilidade, representando um teste positivo quando variando entre 0,5 a 2,0 ng/mL. A elevação nas primeiras horas ocorre em casos de etiologia bacteriana. Além de favorecer a discriminação quanto aos tipos de meningite, auxilia no tratamento, evitando prolongar antibioticoterapias (MARY R, et al., 2003).

Apesar de toda análise através da punção lombar, o padrão ouro para diagnóstico é pelo PCR, com alto grau de especificidade e sensibilidade, que tem por finalidade detectar e quantificar o DNA ou RNA viral no líquido cefalorraquidiano, diferenciando assim meningites virais e bacterianas (FREER S, et al., 2020). Exames como hemocultura, swab nasal e oral, exame parasitológico de fezes, podem ainda ser requeridos tardiamente, como alternativas ao insucesso ou impossibilidade de realizar aspiração do líquido cefalorraquidiano em casos de suspeita infecciosa (KOHIL A, et al., 2021).

Tratamento

A primeira etapa para o tratamento é identificar a etiologia da meningite, para então realizar um tratamento específico a fim de neutralizar a infecção. Na meningite viral, o tratamento é, majoritariamente, de suporte, abrangendo antitérmicos, antieméticos, analgésicos e hidratação oral ou parenteral e, em alguns casos, como os causados por HSV e (VZV), antivirais, principalmente aciclovir e valaciclovir (FREER S, et al., 2020). A utilização de corticosteroides, comumente prescritos em meningites bacterianas, não apresenta evidências suficientes que indiquem sua utilização na meningite viral (KOHIL A, et al., 2021). Pacientes que não apresentem sintomas severos, como convulsões, podem receber tratamento ambulatorial (KOHIL A, et al., 2021). Na classe dos analgésicos e antipiréticos o paracetamol pode ser administrado por ter ação direta no centro termorregulador do hipotálamo. Sob efeito de antiemético, com administração para náuseas e vômitos ativos ou ação profilática, recomenda-se prometazina, um antagonista não seletivo de receptores H1 centrais

e periféricos e com ação anticolinérgica. A morfina, entre 2 e 4 mg, pode ser administrada em caso de fortes cefaléias, agindo ao ligar-se em receptores opióides resultando na analgesia (FREER S, et al., 2020).

No momento de espera dos resultados do teste do LCR, é recomendado que se inicie uma antibioticoterapia empírica, sendo as cefalosporinas de terceira geração -bactericidas que inibem a síntese de mucopeptídeo da parede bacteriana-, ampicilina e vancomicina as drogas de primeira escolha. Entretanto, na confirmação da meningite viral, os antibióticos devem ser descontinuados (FREER S, et al., 2020).

O pleconaril, um antiviral que inibe a replicação dos enterovírus ao atuar no capsídeo viral, tem seu uso licenciado para terapia contra o resfriado comum e se tornou uma potencial opção contra meningite por apresentar boa concentração no SNC. Entretanto, muitos estudos não demonstraram grande diferença entre os grupos de tratamento e placebo, em contraste a outros que demonstraram melhora, mas apenas na redução dos sintomas, destacando-se redução da cefaleia (KOHIL A, et al., 2021).

É válido enfatizar a confirmação do agente bacteriano ou viral antes da utilização de seus respectivos medicamentos, vista a alta taxa de utilização dos antibacterianos e antivirais mesmo com a confirmação de uma meningite não bacteriana ou não viral, podendo expor os pacientes a altos níveis de toxicidade, aumentando o custo do tratamento e a resistência antimicrobiana (BEN ABID, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A meningite viral é uma infecção do SNC representada pela inflamação das meninges causada principalmente pelo enterovírus e representa uma emergência médica. É diagnosticada através da punção de líquido com PCR para pesquisa de DNA ou RNA viral, embora os sinais clínicos clássicos: rigidez de nuca, sinal de Kernig e sinal de Brudzinski possam auxiliar no diagnóstico e aumentar a indicação para a realização da punção. Por se tratar de uma doença autolimitada, seu tratamento está voltado para o suporte do paciente, embora em alguns casos antivirais possam ser administrados. Dessarte, é de suma importância o conhecimento acerca da meningite para que o profissional, ao se deparar com a doença, realize o correto manejo a fim de evitar complicações e piores desfechos.

REFERÊNCIAS

1. BEN ABID, et al. Epidemiology and clinical outcomes of viral central nervous system infections. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2018; 73: 85–90.
2. BUCH K, et al. Cerebrospinal fluid lactate as a marker to differentiate between community-acquired acute bacterial meningitis and aseptic meningitis/encephalitis in adults: a Danish prospective observational cohort study. *Infectious diseases (London, England)*, 2018; 50(7): 514–521.
3. CANTU R, DAS J. *Viral Meningitis*. 1. Ed. StatPearls Publishing LLC, 2022; 1: 06.
4. CHADWICK D R. *Viral meningitis*. *British medical bulletin*, 2006; 75-76, 1–14.
5. DERK J, et al. Living on the Edge of the CNS: Meninges Cell Diversity in Health and Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience Frontiers Media S.A.*, 1 jul. 2021.
6. FREER S, et al. *Viral Meningitis: A Pediatric Case Study*. *Advanced emergency nursing journal*, 2020; 42(4): 254–261.
7. HOLROYD KB, et al. Neurologic Complications of Acute HIV Infection. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 2020; 12(3): 227–242.
8. KOHIL A, et al. *Viral meningitis: an overview*. *Archives of virology*, 2021; 166(2): 335–345.
9. MARY R, et al. Les méningites aiguës, protéines inflammatoires et procalcitonine [Acute meningitidis, acute phase proteins and procalcitonin]. *Annales de biologie clinique*, 2003; 61(2): 127–137.
10. PÉREZ-RUIZ M, et al. Infecciones agudas del sistema nervioso central (meningitis y encefalitis) virales y bacterianas de origen autóctono. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2008; 26: 8-14.
11. POSADAS E, FISHER J. *Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management*. *Pediatric emergency medicine practice*, 2018; 15(11): 1–20.

12. SHUKLA B, et al. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2017; 94, 110–114.
13. THAKUR K T, WILSON M R. Chronic Meningitis. *Continuum (Minneapolis, Minn.), Neuroinfectious Disease*, 2018; 1298–1326.
14. THOMAS K, et al. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2002; 35(1): 46–52.
15. TRACY A, WATERFIELD T. How to use clinical signs of meningitis. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 2020; 105(1): 46–49.
16. VANDESANDE H, et al. Early Entry Events in Echovirus 30 Infection. *Journal of Virology*, 2020; 94: 13.
17. WRIGHT W, et al. Viral (aseptic) meningitis: A review. *Journal of the neurological sciences*, 2019; 398: 176–183.