

7. Sherrard J, Barlow D. Gonorrhea in men. Clinical and diagnostic aspects. *Genitourin Med.* 1996;72:422–6.
8. Janda WM, Bohnoff M, Morello JA, Lerner SA. Prevalence and site pathogen studies of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae* in homosexual men. *JAMA.* 1980;244:2060–4.
9. Arreaza L, Salcedo C, Alcalá B, Berron S, Martín E, Vázquez JA. Antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Spain: trends over the last two decades. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:153–6.

Inmaculada Ramírez de Ocáriz Landaberea^{a,*},
Ángel Chocarro Martínez^b, Luis López-Urrutia Lorente^a
y María F Brezmes Valdivieso^a

^a Unidad de Microbiología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iramirez@saludcastillayleon.es

(I. Ramírez de Ocáriz Landaberea).

doi:10.1016/j.eimc.2011.12.006

Meningitis por virus Toscana en inmigrante argentino

Toscana virus meningitis in an Argentinian immigrant

El virus Toscana (vTOS) es un arbovirus transmitido por flebótomos, que se incluye dentro de la familia *Bunyaviridae*. Su denominación hace referencia a la región italiana donde se produjo su aislamiento inicial. El vector implicado en su transmisión es *Phlebotomus perniciosus*, presente en muchas regiones del área mediterránea como Portugal, Italia, Chipre y Francia en las que se han detectado casos de meningitis. En España, la presencia de vTOS se ha confirmado repetidamente desde las primeras descripciones de series de casos procedentes de Granada¹. Debido a su falta de inmunidad, la infección por vTOS es especialmente importante en viajeros procedentes de zonas no endémicas, llegando a haberse descrito infecciones importadas incluso en Estados Unidos de viajeros procedentes de Italia². Pese a la evidencia creciente de su papel como causa emergente de infección del sistema nervioso central (SNC), pocos médicos son conscientes de su potencial como factor causal. Presentamos un caso de meningitis por vTOS en un varón inmigrante durante la época de verano.

Varón de 27 años, natural de Argentina (residente en España desde hace 10 años y sin viajes recientes fuera de Madrid en las últimas semanas), sin antecedentes mórbidos, consulta por cuadro de tres días de evolución de fiebre, cefalea continua, vómitos y escalofríos. La exploración evidenciaba signos de irritación meníngea, sin más hallazgos. La tomografía computarizada cerebral, el hemograma y los parámetros bioquímicos en sangre fueron normales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) fue transparente, leucocitos 215/mm³ (15% polimorfonucleares, 85% de mononucleares), glucosa 63 mg/dl y proteínas 155 mg/dl. La serología para virus de la inmunodeficiencia humana resultó negativa. En el estudio preliminar del LCR no se aislaron microorganismos y se envió una muestra al Instituto de Salud Carlos III-(ISCIII) Majadahonda para ampliar el estudio virológico. El paciente evolucionó satisfactoriamente con el tratamiento de soporte, emitiéndose el alta al cuarto día del ingreso. Posteriormente, se recibieron los resultados pendientes. En el LCR se obtuvo mediante reacción en cadena de la polimerasa, resultados negativos para virus herpes simple, virus varicela zoster, citomegalovirus, virus Epstein-Barr y enterovirus con resultado positivo para vTOS obtenido mediante una técnica específica para dicho virus³.

Hasta el año 2010, la única arbovirosis autóctona descrita en España era la infección por el vTOS. Sin embargo, la presencia del virus del Nilo Occidental asociado a meningoencefalitis en países vecinos como Francia, Portugal y países del Magreb ha incrementado el riesgo de aparición esporádica del mismo en nuestro medio, hecho que se confirmó en 2010 con un brote que afectó a numerosos caballos y a dos personas⁴.

El vTOS es uno de los miembros del complejo de los virus productores de la fiebre de los flebótomos, junto a los virus Nápoles

y Sicilia, de los cuales solo el vTOS ha demostrado tropismo por el SNC. Se ha implicado en cuadros de infección aguda principalmente meningitis aséptica (MA) y meningoencefalitis⁵. La mayoría de los casos de MA están causados por enterovirus, sin embargo se reconoce al vTOS como un importante agente causal en España, con una marcada estacionalidad estival, coincidiendo con la época de mayor actividad del vector⁶. De hecho, en el centro de Italia el vTOS es la causa más frecuente de meningitis de mayo a octubre, muy por encima de los enterovirus⁷. Estudios seroepidemiológicos han demostrado la existencia en la población general española de IgG frente a vTOS en la costa mediterránea, Madrid y Baleares con seroprevalencias del 25% en Granada y del 5,7% en la comunidad de Madrid en población general y del 26% entre los pacientes hospitalizados en Mallorca^{8–10}. Haciendo referencia nuevamente a los datos de las primeras descripciones de series de casos procedentes de Granada, destaca que mayoritariamente los pacientes procedían del medio rural (64,7%), en general eran adultos jóvenes y se produjeron generalmente en verano, 52,9% en el mes de agosto, muy similar al presente caso, salvo por el dato llamativo de la procedencia extranjera con residencia en medio urbano¹. Como ya se ha mencionado, los principales brotes de infección neurológica por el vTOS han ocurrido entre la población susceptible procedente de países en los que no circula vTOS y que llega a un área endémica⁵. En estas áreas endémicas, la prevalencia creciente edad-dependiente indica que las personas se infectan desde la infancia y pueden permanecer asintomáticas o sufrir solo síntomas leves, pasando clínicamente inadvertidos. En cambio, adultos no inmunes, como turistas e inmigrantes que entran en un área endémica podrían tener mayor probabilidad de desarrollar enfermedad sintomática. Generalmente, la meningitis por vTOS suele cursar con fiebre, cefalea, vómitos y resolución de manera espontánea a corto o mediano plazo, sin secuelas neurológicas permanentes, sin embargo, se ha descrito que en algunas ocasiones la enfermedad se puede presentar de una forma más virulenta como meningoencefalitis e incluso en nuestro país se han descrito casos de complicaciones neurológicas isquémicas tras encefalitis en dos pacientes inmunosuprimidos y un caso de sordera como secuela de meningitis, lo que conduce a no restarle importancia como agente potencial de complicaciones graves^{11,12}. Haciendo mención a lo anterior, destacamos este caso de meningitis en un varón argentino, como uno de los pocos casos descritos en población inmigrante, en el área urbana de Madrid. Aunque la baja seroprevalencia encontrada en población general en Madrid (5,7%) indique que el riesgo de infección es bajo y probablemente muy similar entre población autóctona e inmigrante, consideramos, no obstante, que el riesgo de enfermedad sintomática sí puede ser mayor en personas procedentes de países en donde no se ha descrito la circulación del virus. Igualmente recordar la circulación de vTOS en nuestro medio y la necesidad de incluirlo entre los agentes causales de cuadros infecciosos agudos del sistema nervioso central de etiología viral, sobre todo durante los meses de verano.

Bibliografía

1. Navarro-Marí JM, Fernández-Roldán C, Pérez-Ruiz M, Sanbonmatsu S, De la Rosa M, Sánchez-Seco MP. Meningitis por el virus Toscana en España: descripción de 17 casos. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:420–2.
2. Calisher CH, Wienberg AN, Muth DJ, Lazicki JS. Toscana virus infection in United States citizen returning from Italy. *Lancet*. 1987;1:165–6.
3. Pérez-Ruiz M, Collao X, Navarro-Marí JM, Tenorio A. Reverse transcription, real-time PCR assay for detection of Toscana virus. *J Clin Virol*. 2007;39:276–81.
4. Pedrosa-Corral I, Sanbonmatsu S, Pérez-Olmo C, Sampedro A, Pérez-Ruiz M, Sánchez-Seco MP, et al. Vigilancia de infección humana por virus del Nilo Occidental (VNO) en el contexto de un brote de infección en caballos en Andalucía. 2011. XV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
5. Sánchez-Seco MP, Navarro JM. Infecciones por el virus de Toscana, el virus del Nilo occidental y otros arbovirus de interés en Europa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:560–8.
6. De Ory F, Segúndez MI, Fedele CG, Sánchez-Seco MP. Virus Toscana, West Nile y de la coriomeningitis linfocitaria como causantes de meningitis aséptica en España. *Med Clin (Bar)*. 2009;132:587–90.
7. Charrel RN, Gallian P, Navarro-Marí JM, Nicoletti L, Papa A, Sánchez-Seco MP, et al. Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1657–63.
8. Sanbonmatsu-Gómez S, Pérez-Ruiz M, Collao X, Sánchez-Seco MP, Morillas-Márquez F, de la Rosa-Fraile M, et al. Toscana virus in Spain. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1701–7.
9. De Ory-Manchón F, Sanz-Moreno JC, Aranguiz-Ruiz E, Ramírez-Fernández R. Seroprevalencia edad dependiente frente al virus Toscana en la Comunidad de Madrid: años 1993–1994 y 1999–2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:187–9.
10. Leyes M, Ruiz E, Ribas MA, Peñaranda M. Presencia del virus Toscana en Mallorca. Prevalencia y características epidemiológicas en una población de pacientes hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:315–6.
11. Sanbonmatsu-Gómez S, Pérez-Ruiz M, Palop-Borrás B, Navarro-Marí JM. Unusual presentation of Toscana virus infection, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:347–8.
12. Martínez-García FA, Moreno-Docón A, Segovia-Hernández M, Fernández-Barreiro A. Deafness as a sequela of Toscana virus meningitis. *Med Clin*. 2008;130:639.

Beatriz Carolina Jiménez^{a,*}, Marialving Esving Fuentes^a,
María Paz Sánchez-Seco^b
y José Manuel Ruiz-Giardin^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología Diagnóstica, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carolina.jimenezna@gmail.com (B.C. Jiménez).

doi:10.1016/j.eimc.2011.12.004

Elevated cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels in patients with meningitis caused by varicella-zoster virus

Niveles elevados de adenosina deaminasa en líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningitis por virus varicela zóster

Adenosine deaminase (ADA) is an enzyme which catalyzes the deamination of adenosine during the formation of inosine and, as such, plays an important role in the proliferation, maturation and differentiation of T-lymphocytes.¹ Levels of ADA in cerebrospinal fluid (CSF) greater than 9–10 IU/l are associated with a tuberculous aetiology.^{1–4} However, these levels have also been observed in other aetiologies, especially infectious meningitis, such as *Listeria*,⁵ *Brucella*,³ *Cryptococcus*, *Toxoplasma*, herpes simplex virus (HSV),⁶ *Plasmodium* and in some non-infectious diseases, such as lymphomatous meningitis. The objective of this study was to investigate the characteristics of CSF, including ADA levels, in patients with meningitis caused by HSV, varicella zoster virus (VZV) and *Listeria*, which, in some cases, may be indistinguishable from tuberculosis.

We retrospectively reviewed all patients diagnosed with meningitis or encephalitis caused by HSV (type-1 and 2), VZV and *Listeria* between January 2005 and June 2010, where ADA in CSF had been determined. The microbiological diagnosis of HSV and VZV between January 2005 and February 2008 was obtained by demonstrating the viral cytopathic effect (Light Diagnostics™ HSV-1/2 Typing DFA Kit; Light Diagnostics™ VZV Antibody FITC Reagent. Chemicon, Millipore) in a human lung fibroblast monolayer (MRC-5) cell culture, and from February 2008 by amplification of viral DNA in the CSF by PCR (LightCycler®-VZV Qual Kit y LightCycler®-HSV-1/2 Qual Kit, Roche). We collected the epidemiological characteristics, clinical data, laboratory tests and microbiological studies of all the included patients. Quantitative variables were expressed as mean ± standard deviation (SD) and qualitative variables as absolute value and percentage. We studied the correlation between quantitative variables using the Spearman or Pearson correlation coefficients, as appropriate. The comparison of qualitative variables was done by chi-squared test. Statistical significance was established at $P < 0.05$. The study protocol was

approved by the Ethics Committee of the A Coruña University Hospital Complex.

We included 31 patients with meningitis or encephalitis: 14 HSV, 6 VZV and 11 *Listeria*. The clinical and epidemiological characteristics of the patients and test results of the CSF are shown in the Table 1. Of the 6 patients with meningitis caused by VZV, 3 had cutaneous zoster lesions. The ADA value was correlated with the protein value ($r = 0.001$). Among VZV meningitis, 50% of the patients had an ADA ≥ 9 IU/l, and 83% ADA ≥ 8 IU/l, while only 36.4% of the *Listeria* meningitis had an ADA ≥ 9 IU/l. Initially, no patient with meningitis–encephalitis caused by HSV had raised ADA levels, although in the second lumbar puncture, performed in 7 of these patients, ADA level was 11 ± 3.80 IU/l, however significant differences were not observed in the protein value between the first and second lumbar punctures (103.2 ± 64.64 vs. 95.9 ± 31.65 mg/dl, $P = 0.75$).

In countries in which tuberculosis is endemic, determination of ADA in CSF is usually performed as an initial screening of tuberculous meningitis, however the low sensitivity of this test means that the usefulness of ADA in CSF still remains controversial. A recent meta-analysis⁷ did not find a valid cut-off value for the correct discrimination between tuberculous and pyogenic meningitis. Nonetheless, several studies have shown the usefulness of ADA for differentiating between tuberculous meningitis and aseptic or viral meningitis, in which the ADA levels are usually low (2.58–7.39 IU/l).^{1–4,8} In our study we found that patients with meningitis caused by VZV had much higher ADA levels than expected for viral meningitis (13.9 ± 9.68 IU/l). We believe that this finding could be related to the degree of meningeal inflammation and to the level of proteins, since patients with meningitis caused by VZV had the highest protein levels in CSF, and because increased protein diffusion through the vascular walls has been associated with an increase in ADA levels.⁹ Nonetheless, multiple factors must have an influence on the relationship between ADA and proteins in CSF. Thus, in our series, it was seen that, for the evolution of meningitis–encephalitis caused by HSV, the ADA level rises even though the protein value does not.

In some of the patients the raised levels of ADA lead to a first suspected diagnosis of tuberculous meningitis, until VZV-DNA was