Encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris*. Primer caso diagnosticado en Chile

David Oddó B., Susana Ciani A. y Pablo Vial C.

Pontificia Universidad
Católica de Chile

Escuela de Medicina

Departamento de Anatomía Patoló-
gica (DOB, SCA).

Instituto Nacional del Cáncer,
Santiago, Chile (DOB)

Universidad del Desarrollo.
Clínica Alemana,
Santiago, Chile (PVC).

Recibido: 7 noviembre 2005

Aceptado: 6 julio 2006

Correspondencia a:

David Oddó Benavides

dvoddopatologo@hotmail.com

Granulomatous amebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris*. First case diagnosed in Chile

The case of a 7 month-old baby boy is presented, with a history of several weeks of evolution of personality changes, convulsions and fever. While he was hospitalized, the brain image study showed multifocal cavity lesions, which varied from millimeters to 4 cm of diameter, not producing mass effect. Their biopsy revealed necrotizing encephalitis. In spite of treatment, the lesions progressed and the boy died. The autopsy demonstrated an extensive necrotizing encephalitis with fibrinoid necrotic arteritis, signs of organization, and the presence of parasitic elements with characteristics of trophozoites and cysts of free-living amoebas belonging to the genus *Acanthamoeba* or *Balamuthia*. In addition, hypoplasia-dysplasia of the thymus and signs of shock were found. The morphologic elements correspond to the disease described as granulomatous amebic encephalitis and the agent found was identified as *Balamuthia mandrillaris* (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, USA).

Key words: Granulomatous amebic encephalitis, *Balamuthia mandrillaris*, free-living amoebae infection, parasitic encephalitis.

Palabras claves: Encefalitis amebiana granulomatosa, *Balamuthia mandrillaris*, infección por amebas de vida libre, encefalitis parasitaria.

Introducción

El hombre es infectado, con alta frecuencia, por amebas desnudas de vida estrictamente parasitaria, pertenecientes a la familia Endamoebidae, en especial en países en vías de desarrollo como el nuestro¹.

En 1965 se publicaron los primeros casos de infección humana por una ameba de vida libre², aunque estudios retrospectivos han encontrado casos desde 1909³. Las primeras amebas de vida libre descritas pertenecen a la familia Vahlkampfiidae y género *Naegleria*³. A partir de 1977, se precisó que otras amebas de vida libre, de las familias Hartmannellidae y Acanthamoebidae, producen también infección humana³. Más recientemente, se ha agregado una nueva especie, *Balamuthia mandrillaris*, una ameba de la familia Leptomyxidae que afecta al ser humano^{4,5}.

Actualmente, se han sistematizado muy bien los principales cuadros anátomo-clínicos producidos por amebas de vida libre, a saber: encefalitis amebiana granulomatosa, meningoencefalitis amebiana primaria, y la queratitis acantoamebiana^{3,6-8}.

En Chile, se han aislado del medio ambiente varias especies de amebas de vida libre^{9,10} y se ha publicado, según nuestra información, sólo un caso de queratitis

asociado a estas amebas¹¹. A continuación se presenta el primer caso de encefalitis amebiana granulomatosa causada por *Balamuthia mandrillaris*, el que fuera diagnosticado en nuestro país el año 1995.

Caso clínico

L.V.F., lactante de sexo masculino, nacido de 37 semanas de gestación, adecuado para la edad gestacional; con un peso al nacer de 2.850 gr. Tuvo un hermano mortinato de 38 semanas de edad gestacional, de causa no precisada; además, tenía una hermana con antecedentes de retinopatía sospechosa de etiología toxoplasmática, que evolucionó, sin embargo, a la mejoría sin tratamiento. En casa tenía contacto con perro y gato.

A los 6 meses de edad, 20 días previos al ingreso a nuestro hospital, presentó una convulsión clónica focal de hemicara y brazo derechos, de 25 minutos de duración, en ausencia de fiebre. En una clínica privada se le realizaron electroencefalograma (EEG) normal; ecografía cerebral normal; LCR (obtención traumática): 800 leucocitos/mm³ (PMN 80%), proteinorraquia 0,89 g/L y glucorraquia normal; *screening* metabólico normal. Fue dado de alta con ácido valproico, aparentemente en

Considerado un posible hospedero inmunocomprometido, se le realizó un estudio de inmunoglobulinas, recuento de linfocitos y determinación de anticuerpos anti-VIH. Las mediciones de IgA, IgM e IgG fueron normales, el recuento de linfocitos CD4 1.243/mm³ (rango normal: 1.800-4.200/mm³), CD8 710/mm³ (rango normal: 700- 2.500/mm³), ELISA VIH 1 - 2: negativo.

Al décimo tercer día de hospitalización aparecieron evidencias de hipertensión endocraneana y bradicardia; una nueva TAC mostró progresión de las lesiones en número y tamaño, especialmente en el tronco encefálico. Fue nuevamente conectado a ventilación mecánica, se administró manitol y tiopental sin respuesta, apareciendo un deterioro progresivo. Se diagnosticó muerte cerebral falleciendo veinte días después de su ingreso.

www.sochinf.cl 233

Figura 2. Aspecto macroscópico del encéfalo. Se observa una gran distorsión de su arquitectura, extensas zonas de necrosis, cavitación y hemorragia, distribuidas en todo el encéfalo, en regiones corticales y subcorticales.

Hallazgos anátomo-patológicos. El encéfalo pesó 1.100 g. Estaba reblandecido e informe, con distorsión de su arquitectura general por extensas zonas de destrucción, necrosis y hemorragia, distribuidas en todo el encéfalo, en regiones corticales y subcorticales, en partes coalescentes y que, en conjunto, abarcaban casi 80% de la masa encefálica total (Figura 2). Histológicamente se comprobó la existencia de una encefalitis necrosante con una prominente angeitis con necrosis fibrinoide y la presencia de elementos del tipo trofozoitos y algunos peculiares quistes de pared externa rugosa con los características descritas para las amebas de vida libre del género *Acanthamoeba* o *Balamuthia* (Figuras 3 y 4). **Conclusiones:** Encefalitis amebiana granulomatosa; hipoplasia-displasia del timo; signos anatómicos de *shock*.

Se enviaron muestras de tejido y de suero del paciente a Julio Martínez, Department of Pathology, Division of Neuropathology, University of Pittsburgh, E.U.A. y a Govinda Visvesvara de Division of Parasitic Diseases, Center for Infectious Diseases, CDC, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, E.U.A., quienes confirmaron los diagnósticos de la autopsia e identificaron a la ameba involucrada en este caso como *Balamuthia mandrillaris*.

Discusión

Las amebas de vida libre pertenecientes a los géneros *Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Balamuthia* son protozoos anfitriónicos ubicuos en el ambiente natural de todo el mundo³.

Naegleria fowleri produce la llamada meningo-encefalitis amebiana primaria, un cuadro agudo fulminante que afecta a personas saludables, quienes 3 a 7 días antes han realizado deportes acuáticos en piscinas, estanques o ríos. Los protozoos penetran a través del neuroepitelio olfatorio originando una meningo-encefalitis necrosante y purulenta, con compromiso predominante de la base del cerebro, tronco cerebral y cerebelo; en los cortes histológicos se encuentran sólo trofozoitos, especialmente perivasculares; en el ser humano no se observan quistes^{3,6-8}.

Balamuthia mandrillaris y varias especies del género *Acanthamoeba* representan a agentes oportunistas y causan el cuadro denominado encefalitis ame-

Figuras 3 y 4. Aspecto microscópico del encéfalo. Se observa una encefalitis necrosante con la presencia de elementos del tipo trofozoitos y algunos peculiares quistes de pared externa rugosa con los características descritas para las amebas de vida libre del género *Acanthamoeba* o *Balamuthia* (hematoxilina-eosina).

biana granulomatosa, que afecta naturalmente a pacientes debilitados, desnutridos, diversos tipos de inmunocomprometidos, incluidos pacientes con SIDA, y niños pequeños. A pesar del nombre de encefalitis granulomatosa, el componente granulomatoso suele ser irrelevante o estar ausente y, en general, se manifiesta como una encefalitis necrosante y hemorrágica aguda, subaguda o crónica, multifocal con angieitis necrótica, algunas células macrofágicas y células gigantes multinucleadas, con presencia de trofozoitos y quistes parasitarios característicos. La puerta de entrada es el tracto respiratorio o la piel desde donde, siguiendo la vía hematogena, las amebas llegan al SNC^{3,6-8}. Unas cuantas especies del género *Acanthamoeba* originan, también, una queratitis crónica ulcerada asociada, habitualmente, al uso de lentes de contacto^{3,6-8}.

En el año 2001, se publicó el primer y único caso de encefalitis amebiana causada por *Sappinia diploidea*, en un paciente de 38 años de edad, cuya biopsia reveló una inflamación necrosante y hemorrágica con trofozoitos de doble núcleo, cuyo caracteres morfológicos estructurales y ultraestructurales correspondieron a *S. diploidea*. El paciente fue tratado con varios fármacos antiamebianos y sobrevivió^{12,13}.

En la actualidad se han publicado cerca de 90 casos de encefalitis amebiana granulomatosa por *B. mandrillaris*, la mayoría de estos casos en América y algunos de ellos en niños^{3,14-18}.

Aunque plantear el diagnóstico de encefalitis amebiana granulomatosa es muy difícil; puede sospecharse en un paciente inmunocomprometido, basado en el análisis conjunto de las manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio e imagenología. El diagnóstico definitivo requiere de la identificación de quistes y trofozoitos en las muestras de tejido cerebral, con técnicas corrientes, histoquímicas complementarias e inmunológicas. La mayor parte de los casos comunicados se han diagnosticado en autopsias, algunos en tejidos de biopsia, y muy pocos con técnicas serológicas que detectan anticuerpos circulantes^{3,19,20}. Muy recientemente se ha publicado el desarrollo de un ensayo de amplificación por RPC que permitiría identi-

car a *B. mandrillaris* en tejido fijados en formalina para estudios retrospectivos y en casos de biopsias de pacientes vivos posiblemente infectados²¹.

Respecto al tratamiento causal de la encefalitis amebiana granulomatosa causada por *B. mandrillaris*, se estimado que no existe aún uno demostradamente eficaz, aunque *in vitro* varios agentes han demostrado ser activos contra las amebas de vida libre oportunistas^{3,22}. Recientemente se han comunicado dos casos de pacientes con encefalitis amebiana por *B. mandrillaris* que sobrevivieron a la infección; en ellos se hizo un diagnóstico serológico precoz y fueron tratados con una asociación de medicamentos, incluyendo fluocitocina, pentamidina, fluconazol, sulfadiazina, y macrólidos (azitromicina y claritromicina)²³. Al momento actual no se han desarrollado estrategias de prevención³.

Resumen

Se presenta el caso de un lactante de sexo masculino de 7 meses de vida con una historia de varias semanas de evolución caracterizada por convulsiones, fiebre y cambios conductuales. Hospitalizado, la tomografía axial computada de cerebro mostró lesiones multifocales de algunos mm a 4 cm de diámetro, sin efecto de masa, y una biopsia de las mismas reveló una encefalitis necrotizante con arteritis necrótica fibrinoide. A pesar del tratamiento, las lesiones progresaron y el niño falleció. La necropsia demostró una extensa encefalitis necrotizante, multifocal, con arteritis necrótica fibrinoide, algunos signos de organización, y la presencia de elementos parasitarios con caracteres de trofozoitos y quistes de amebas de vida libre del género *Acanthamoeba* o *Balamuthia*. Además, se constató una hipoplasia-displasia del timo y signos de schok. Los elementos encontrados corresponden al cuadro descrito como encefalitis amebiana granulomatosa y el agente encontrado fue tipificado, (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) correspondiendo a la especie *Balamuthia mandrillaris*.

Referencias

- 1.- Reyes V. Amibiasis. En: A. Atías, ed. Parasitología Médica. Ed. Mediterráneo. Santiago de Chile 1998; p 119-28.
- 2.- Fowler M, Carter R F. Acute pyogenic meningitis probably due to *Acanthamoeba* sp. A preliminary report. Br Med J 1965; 2: 740-2.
- 3.- Martínez A J, Visvesvara G S. Free-living, amphyzoic and opportunistic amoebas. Brain Pathol 1997; 7: 583-98.
- 4.- Visvesvara G S, Martínez A J, Schuster F L, Leitch G, Wallace S V, Sawyer T K, et al. Leptomyxid ameba: a new agent of amebic meningoencephalitis in human and animals. J Clin Microbiol 1990; 28: 2750-6.
- 5.- Visvesvara G C, Schuster F L, Martínez A J. *Balamuthia mandrillaris*. n.g., n. sp, agent of amebic meningoencephalitis in human and animals. J Euk Microbiol 1993; 40: 504-14.
- 6.- Mierowitz R L. Granulomatous amebic encephalitis and disseminated acanthamebiasis. En: Mierowitz RL, ed. The Pathology of Opportunistic Infections. Ed. Raven Press. New York, 1982. pp 235-42.
- 7.- Wood G L, Gutiérrez Y. Blood and tissue

- protozoa. *Acanthamoeba* and *Leptomyxid* amoeba. En: GL Woods and Y Gutierrez, eds. Diagnostic Pathology of Infectious Diseases. Ed. Lea & Febirger Philadelphia 1993; pp 502-3.
- 8.- Gutiérrez Y. Free-living amebae. En: Y. Gutierrez (Ed). Diagnostic Pathology of Parasitic Infections with Clinical Correlations. Ed. Oxford University Press. New York 2000; pp 114-42.
- 9.- Herskovic P, Astorga B. Primer aislamiento en Chile de amebas de vida libre potencialmente patógenas. *Parasitol al Día* 1989; 13: 44-6.
- 10.- Muñoz V, Reyes H, Astorga B. Amibas de vida libre en hábitats de aguas dulces en Chile. *Parasitol al Día* 1993; 17: 147-52.
- 11.- Astorga B, Kuster C, Weitz J C. Primer aislamiento en Chile de una ameba de vida libre en usuario de lente de contacto con queratitis grave. *Rev Méd Chile* 1993; 121: 1340-1.
- 12.- Gelman B B, Rauf S J, Nader R, Popov V, Borkowski J, Chaljub G, et al. Amoebic encephalitis due to *Sappinia diploidea*. *JAMA* 2001; 285: 2450-1.
- 13.- Gelman B B, Popov V, Chaljub G, Nader R, Rauf S J, Nauta HW, et al. Neuropathological and ultrastructural features of amebic encephalitis caused by *Sappinia diploidea*. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 990-8.
- 14.- Riestra-Castañeda J M, Riestra-Castañeda R, González-Garrido A A, Peña Moreno P, Martínez A J, Visvesvara G S, et al. Granulomatous amebic encephalitis due to *Balamuthia mandrillaris* (Leptomyxiidae): report of four cases from Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 603-7.
- 15.- Deol I, Robledo L, Meza A, Visvesvara G S, Andrews R J. Encephalitis due to a free-living amoeba (*Balamuthia mandrillaris*): case report with literature review. *Surg Neurol* 2000; 53: 611-6.
- 16.- Bakardjiev A, Azimi P H, Ashouri N, Ascher D P, Janner D, Schuter FL, et al. Amebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris*: report of four cases. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 447-53.
- 17.- Kodet R, Nohynkova E, Tichy M, Soukup J, Visvesvara G S. Amebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris* in a Czech child: description of the first case from Europe. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 423-9.
- 18.- Galarza M, Cuccia V, Sosa F P, Monges JA. Pediatric granulomatous cerebral amebiasis: a delayed diagnosis. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 153-6.
- 19.- Huang Z H, Ferrante A, Carter R F. Serum antibodies to *Balamuthia mandrillaris*, a free-living amoeba recently demonstrated to cause granulomatous amoebic encephalitis. *J Infect Dis* 1999; 179: 1305-8.
- 20.- Schuster F L, Glaser C, Gilliam S, Visvesvara G S. Survey of sera from encephalitis patients for *Balamuthia mandrillaris* antibody. *J Eukaryot Microbiol* 2001; Suppl: 10S-2.
- 21.- Booton G C, Carmichael J R, Visvesvara G S, Byers T J, Fuerst P A. Identification of *Balamuthia mandrillaris* by PCR assay using the mitochondrial 16S rRNA gene as target. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 453-5.
- 22.- Schuster F L, Visvesvara G S. Efficacy of novel antimicrobials against isolated of opportunistic amebas. *J Eukaryot Microbiol* 1988; 45: 612-8.
- 23.- Deetz T R, Sawyer M H, Billman G, Schuster F L, Visvesvara G S. Successful treatment of *Balamuthia* amoebic encephalitis: presentation of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1304-12.