



Meningoencefalitis granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris*: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Mónica Cuevas P., Gabriela Smoje P., Leonor Jofré M., Walter Ledermann D., Isabel Noemí H., Francisco Berwart C., Juan J. Latorre L. y Sergio González B.

Granulomatous amoebic meningoencephalitis by *Balamuthia mandrillaris*: Case report and literature review

The free-living amoebae *Naegleria* and *Acanthamoeba* are recognized as causal agents of central nervous system infections. Recently a third free-living amoeba, *Balamuthia mandrillaris*, was identified as the causal agent of granulomatous encephalitis in humans. We report a case of *Balamuthia* encephalitis in an immunocompetent school-age girl who presented cutaneous lesions that compromised the central portion of the face. The skin biopsy revealed granulomatous lesion with positive PCR for non-tuberculous *Mycobacterium*. We started treatment for atypical extrapulmonary mycobacteriosis. Nevertheless, the child was readmitted six months later, with progressive neurological involvement, dying about one year after the onset of cutaneous symptoms. The brain necropsy showed the presence of *B. mandrillaris* cysts and trophozoites. *Balamuthia mandrillaris* infection should be considered in the differential diagnosis of a patient with chronic granulomatous disease with neurologic symptoms.

Key words: Granulomatous amoebic meningoencephalitis; free living amoeba; *Balamuthia mandrillaris*; amoebic encephalitis, opportunistic amoeba.

Palabras claves: Meningoencefalitis granulomatosa amebiana; amebas de vida libre; *Balamuthia mandrillaris*, encefalitis amebiana, amebas oportunistas.

Hospital Luis Calvo Mackenna
Servicio de Pediatría
Unidad de Lactantes y Nutrición (MCP)
Unidad de Dermatología (GSP)
Unidad de Segunda Infancia (WLD)
Unidad de Parasitología (INH)
Unidad de Neurocirugía (FBC)
Servicio de Anatomía Patológica (JJLL)

Hospital Clínico Universidad de Chile

Servicio de Pediatría (LJM)

Hospital Clínico Universidad Católica de Chile

Servicio de Anatomía Patológica (SGB)

Recibido: 26 junio 2006

Aceptado: 14 julio 2006

Correspondencia a:

Mónica Cuevas Pedreros
mcuevasp@gmail.com

Introducción

Desde hace 50 años se reconoce que las amebas de vida libre (AVL) son capaces de causar enfermedad en el Hombre; estos microorganismos eran considerados inocuos y se pensaba que podían formar parte de la microbiota comensal de los mamíferos. Las AVL se encuentran distribuidas universalmente en diversos ecosistemas tanto terrestres como marítimos, por lo que existen múltiples oportunidades de contacto con los animales y con el hombre¹⁻³, esto ha sido evidenciado por la detección de anticuerpos en poblaciones humanas sin el antecedente de enfermedad⁴.

Las infecciones causadas por AVL son poco frecuentes, pero han ido adquiriendo cada vez mayor importancia por una creciente población de hospederos inmunocomprometidos, la dificultad en el diagnóstico precoz, la falta de tratamientos antiamebianos apropiados y la alta mortalidad asociada.

Las AVL pertenecientes a los géneros *Naegleria* y *Acanthamoeba* causan compromiso del SNC. Clásicamente se describen dos entidades clínicas:

- una meningoencefalitis amebiana primaria (MAP), que se comporta como una enfermedad necrosante, aguda y fulminante, causada por *Naegleria fowleri*, y que, en la mayoría de los casos, produce la muerte en un plazo de 3 a 7 días, y
- una meningoencefalitis granulomatosa amebiana (MGA); enfermedad subaguda o crónica, que causa la muerte en un plazo que varía entre una semana y un año. La mayor parte de los casos descritos de MGA se han atribuido a especies de *Acanthamoeba*. Sin embargo, durante los últimos años, otra ameba de vida libre, *Balamuthia mandrillaris* (previamente denominada ameba leptomyxida), ha sido reconocida como un importante agente de MGA en humanos y en animales⁵⁻⁷.

Caso clínico

Escolar de sexo femenino, procedente de Antofagasta, quien consultó por primera vez en el Servicio de Dermatología del Hospital Luis Calvo Mackenna a la edad de 5 años 4 meses, por un cuadro de aproxima-



damente cuatro meses de evolución, caracterizado por aumento de volumen e induración del ala nasal izquierda. En su lugar de origen se había realizado una biopsia de la lesión, que demostraba un proceso granulomatoso crónico inespecífico, con tinción inmunohistoquímica para *Mycobacterium* y tinción de Ziehl- Nielsen negativas. Entre los exámenes realizados previamente destacaban: hemograma con anemia

microcítica leve, VHS elevada (105 mm/h), PCR de 35 mg/l y una radiografía de tórax informada como normal.

En el examen físico de ingreso llamó la atención la nariz ensanchada, con eritema e induración de ambas alas nasales y lesiones telangiectásicas (Figura 1); presentaba, además, una lesión indurada y eritematosa en la región ciliar izquierda. Se planteó el diagnóstico de una granulomatosis facial, posible sarcoidosis. En el estudio realizado destacaban (Tabla 1): hemograma con anemia microcítica, VHS de 75 mm/h estudio de autoinmunidad negativo, cuantificación de inmunoglobulinas y de componentes C3 y C4 del complemento normales, subpoblaciones linfocitarias con una leve disminución del número absoluto de CD3, CD4 y CD8; PPD de 5 U anérgico; baciloscopias de secreción endonasal y de raspado de piel nasal negativas; ELISA para VIH y VDRL negativos; ecotomografía abdominal, radiografía y TAC de tórax normales y evaluación oftalmológica con fondo de ojo sin alteraciones.

Una nueva biopsia de las lesiones faciales evidenció abundante infiltrado histiocitario y plasmocitario de la dermis con escasos eosinófilos, que tendía a formar focos granulomatosos con algunas células gigantes multinucleadas, sin necrosis de caseificación y de distribución perifolicular; lo que fue interpretado como compatible con una dermatitis granulomatosa crónica de tipo tuberculoso (Figuras 2 y 3); el estudio con RPC fue positivo para secuencias génicas de tipo

Figura 1. Lesión inicial de paciente con MGA. Nariz ensanchada, eritema e induración de ambas alas nasales y lesiones telangiectásicas.

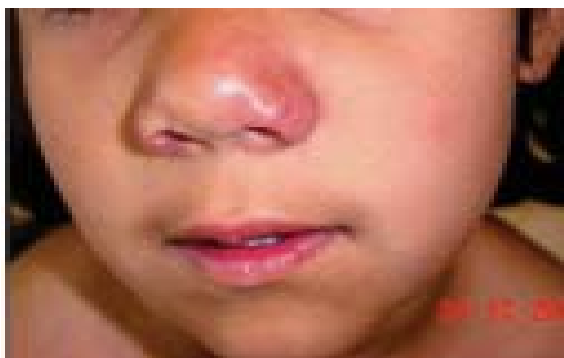


Figura 2. Histología de lesiones cutáneas de región nasal. Tinción H-E, muestra infiltrados nodulares conformando granulomas en la dermis superficial y profunda.

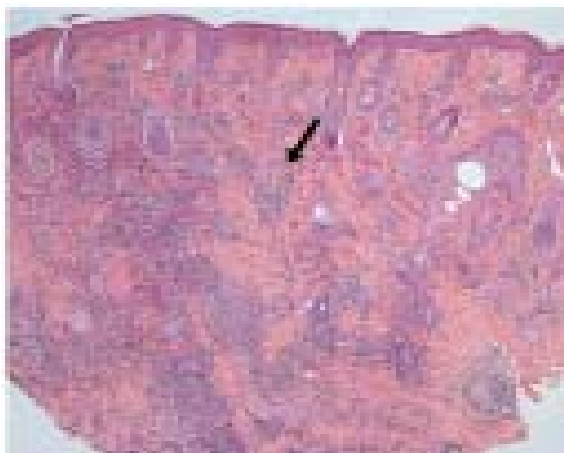


Figura 3. Muestra histológica de piel de zona nasal. Tinción H-E; muestra la presencia de células gigantes multinucleadas e histiocitos, conformando un granuloma sin necrosis de caseificación.

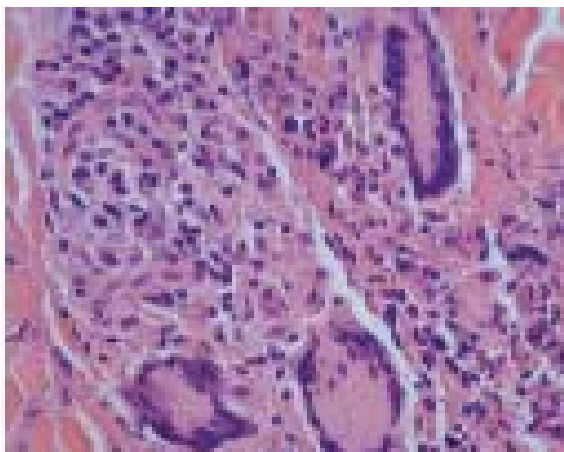


Tabla 1. Resultados de exámenes solicitados en primera consulta

Parámetro	4/11/2002
Hemoglobina (gr/dl)	10.1
Hematocrito (%)	31
VCM (fl)	73.9
CHCM (gr/dl)	32
Leucocitos (células/mm ³)	6.700
Segmentados	71 %
Linfocitos	19 %
Baciliformes	2 %
VHS (mm/h)	75
IgG mg/dl	1930
IgM mg/dl	131
IgA mg/dl	128
C3 (gr%)	144
C4 (gr%)	1.5
CD3 /mm ³	961
CD4/mm ³	553
CD8/mm ³	422
NBT (%)*	72

*NTB: nitroblue tetrazolium



Mycobacterium no tuberculosis y negativa para *Mycobacterium tuberculosis*. Por este motivo se inició tratamiento para micobacteriosis atípica extrapulmonar, con estreptomycin, isoniazida, rifampicina y ciprofloxacina, a pesar de lo cual evolucionó con extensión del área cutánea afectada. La paciente regresó a su lugar de origen para continuar el tratamiento en forma ambulatoria.

Aproximadamente tres meses después del iniciar el tratamiento presentó una parálisis del VI^o par craneano derecho, la que involucionó de forma espontánea. En esa oportunidad se realizó una TAC cerebral que mostró una pequeña calcificación secuelear inespecífica cortical parietal derecha. Debido a la mala evolución clínica, con extensión del área cutánea afectada (Figura 4) y una VHS persistentemente elevada (hasta 81 mm/h), se agregó azitromicina y prednisona al tratamiento previamente descrito, orientado a una micobacteriosis atípica. Se repitió la biopsia de piel que evidenció nuevamente una dermatitis granulomatosa crónica, se repitió la RPC para *Mycobacterium*, que en esta oportunidad fue positiva para secuencias génicas de tipo *M. tuberculosis*, con cultivo de Koch concomitante negativo. Posteriormente, y debido a la progresión de las lesiones faciales, se decidió agregar metotrexato.

Cumplía seis meses de evolución cuando la paciente presentó inestabilidad de la marcha y diplopía progresivas, asociadas a compromiso del estado general, cefalea y fiebre persistente hasta 38,5 °C axilar. En el examen físico destacaba involución de las lesiones cutáneas, paresia del III^o y VI^o par craneano bilateral y probable compromiso del VIII^o par; por lo que se planteó una mononeuritis craneal múltiple. Se realizó una punción lumbar que fue compatible con meningitis a líquido claro (Tabla 2) y se modificó el tratamiento a rifampicina, pirazinamida, estreptomycin e isoniazida. En el LCR se solicitó determinación de adenosin deaminasa que resultó normal, tinción de Ziehl-Nielsen, cultivo corriente y cultivo de Koch, que resultaron negativos.

A pesar del tratamiento presentó compromiso de conciencia progresivo, por lo que se realizó una RM

cerebral que evidenció lesiones compatibles con una encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) (Figura 5). Considerando la evolución clínica y radiológica se planteó el diagnóstico diferencial con una infección por AVL, encefalitis por VIH, neurosarcoidosis y neurolúes; por este motivo se decidió repetir la punción lumbar para realizar nuevo estudio etiológico (Tabla 2). Entre los exámenes realizados en el LCR se deben destacar: una RPC para *M. tuberculosis* negativa, examen directo de amebas de vida libre que no demostró presencia de este parásito y bandas oligoclonales que resultaron positivas (negativas en sangre). Se repitieron serologías de VDRL y ELISA para VIH con resultados nuevamente negativos.

Considerando el diagnóstico de EMDA recibió tratamiento con metilprednisolona e inmunoglobulina, pese a lo cual, presentó deterioro neurológico progresivo. Se decidió entonces a realizar una biopsia cerebral para aclarar el diagnóstico; sin embargo, la paciente evolucionó grave, con extenso compromiso del tronco cerebral, falleciendo, aproximadamente un año después de haber iniciado los síntomas.

En el estudio anátomo-patológico, los hallazgos más significativos estaban limitados al SNC. La evaluación macroscópica del cerebro reveló circunvoluciones aplanadas, leptomeninges congestivas y severo compromiso del tronco cerebral. El examen histológico demostró la presencia de lesiones granulomatosas en piel y pulmones. En la médula espinal se observaron esférulas de 30 μ con una pared engrosada nítida refringente compatibles con quistes (Figura 6) y trofozoitos de AVL.

Evaluada la muestra en el laboratorio de Parasitología del Hospital Luis Calvo Mackenna, se confirmó la sospecha de AVL y se envió la muestra para estudio con RPC para *Acanthamoeba* al Instituto de Salud Pública; centro de referencia nacional, la que resultó negativa. Una consulta hecha al centro de referencia del CDC, Atlanta, E.U.A., confirmó la presencia de *B. mandrillaris* por su aspecto morfológico, con lo cual se concluyó en el diagnóstico *post-mortem* de MGA por *B. mandrillaris*.

Tabla 2. Estudio de LCR

Fecha	Leucocitos (cél/mm ³)	MN (%)	Proteínas (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)	Tinción Ziehl-Nielsen	Cultivo corriente	Cultivo de Koch	ADA (u/l)	Examen directo AVL
8/07/03	423	98	200	29	Negativa	Negativo	Negativo	7,4	n.e.
14/07/03	245	97	128	35	Negativa			6,9	Negativo

MN: mononucleares; ADA: adenosin deaminasa (valor normal hasta 7 u/l) n.e.: no efectuado



Figura 4. Progresión de lesiones cutáneas en caso de MGA. Lesión a los 6 meses de evolución que muestra progresión del compromiso cutáneo con placas solevantadas en región peri-oral.

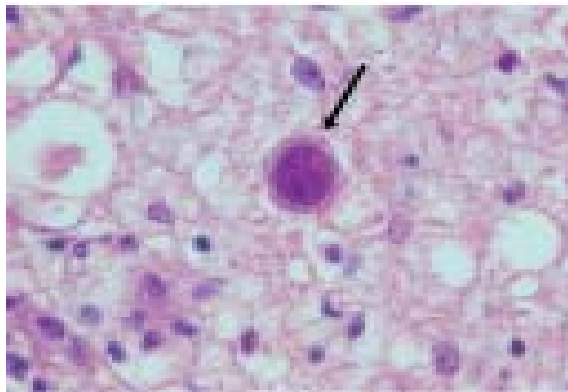


Figura 6. Quiste de *Balamuthia mandrillaris*. Tinción de H-E que muestra la presencia de esférula de 30 μ .

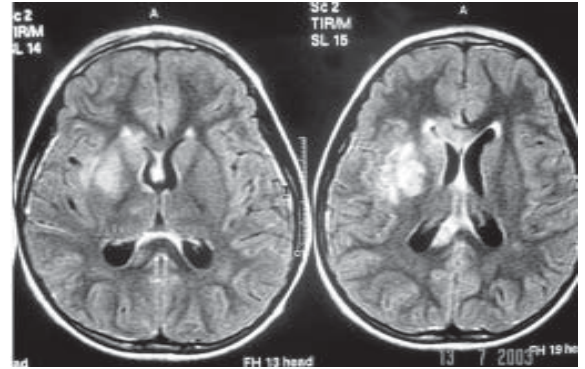


Figura 5. RM cerebral. Secuencia FLAIR lesión hiperintensa en los núcleos de la base derecha con leve compresión del cuerno frontal del ventrículo lateral.

Discusión

Balamuthia mandrillaris fue identificada por primera vez en 1990 en el cerebro de un mandril que falleció por una encefalitis en un zoológico de San Diego⁸, denominándosele ameba leptomyxida. Debido a que estudios microscópicos posteriores demostraron que este parásito era morfológica y antigénicamente diferente a otras amebas pertenecientes al orden Leptomyxida, se creó un nuevo género cuyo nombre refleja el origen de este microorganismo⁹.

Balamuthia mandrillaris es un patógeno capaz de causar MAG, tanto en animales como en seres humanos. Hasta la fecha, se han descrito más de 100 casos de MGA por este agente.

En su ciclo de vida destacan dos fases¹⁰. Una trófica que le permite moverse y alimentarse, y otra quística que aparece en respuesta a condiciones ambientales adversas. El trofozoito posee un núcleo vesicular de

gran tamaño y un nucleólo central. Estudios con microscopía electrónica han demostrado que los quistes maduros poseen una pared que consta de tres capas: un ectoquiste externo, un endoquiste interno y un mesoquiste intermedio. A diferencia de *Acanthamoeba* y *Naegleria*, este parásito no crece en placas de agar cubiertas con bacterias entéricas, pero es capaz de crecer en diversos cultivos celulares¹¹ y causa la muerte de ratones que son inoculados con este parásito, por vía intranasal o intraperitoneal¹⁰. Muchos aspectos de la biología de esta ameba están aún en estudio y sólo recientemente se aisló en muestras ambientales¹². Se ha postulado que la vía de contagio es probablemente ambiental. Aun cuando se ha asociado al contacto con animales domésticos y actividades recreativas en aguas estancadas¹³, en este caso clínico no había antecedente de baños en tronques o lagos, ni de contacto con mascotas.

Se han descrito casos de MGA por *B. mandrillaris*, tanto en pacientes inmunocomprometidos, como en inmunocompetentes. En la mayoría de los casos, el cuadro clínico se inicia en forma insidiosa.

Las lesiones cutáneas anteceden al compromiso neurológico, constituyendo en el caso presentado el síntoma inicial¹⁴⁻¹⁶. También se ha descrito la presencia de rinitis con infección de cavidades perinasales. En una revisión que incluyó 24 pacientes con infección por *B. mandrillaris*, se describe que 92% de los casos presentaban lesiones cutáneas. En 20 de estos pacientes la lesión se localizaba en la región nasal¹⁷. La lesión cutánea característica del compromiso por *Balamuthia* corresponde a una placa no ulcerada e indolora, que se ubica en la porción central de la cara, comprometiendo generalmente la zona de la nariz, y menos frecuentemente, otras áreas como la mandíbula, abdomen y extremidades¹⁸. Puede diseminarse por vía hematológica



a pulmones y glándulas suprarrenales, donde es posible encontrar la presencia de quistes o trofozoitos. La consistencia de las lesiones varía desde ligeramente gomosa hasta pétrea. Los hallazgos histopatológicos incluyen un infiltrado linfoplasmocitario difuso con histiocitos, granulomas mal definidos y la presencia de numerosas células gigantes multinucleadas, distribuidas principalmente en la dermis y, con menor frecuencia, en la grasa subcutánea. Podría detectarse la presencia de trofozoitos en 75% de los casos; sin embargo, éstos son difíciles de diferenciar de los histiocitos.

Los síntomas neurológicos pueden incluir fiebre, cefalea, rigidez de nuca, ataxia, afasia, parálisis de nervios craneales (generalmente compromiso del III^o y VI^o par), hemiparesia, convulsiones, hipertensión endocraneana y cambios de personalidad. El curso clínico es subagudo o crónico, causando la muerte en semanas o meses después del iniciarse la enfermedad⁴.

En la actualidad no existe claridad respecto a la vía de infección, se piensa que podría llegar al SNC a través de los nervios olfatorios¹⁹; o bien por diseminación hematogena a partir de un foco cutáneo, pulmonar o perinasa^{5,14}. Esta teoría ha sido apoyada por estudios realizados en ratones inmunodeficientes, en los cuales se ha demostrado infección a través de estas vías²⁰. En el SNC produce en forma característica angeítis, con necrosis y trombosis de grandes y pequeños vasos^{13,21}.

Los métodos diagnósticos disponibles para el diagnóstico de una MGA por *B. mandrillaris* incluyen: estudio histológico con hematoxilina-eosina; detección de amebas en muestras de tejidos con IFI, que se realiza en centros de referencia; detección de anticuerpos séricos utilizando IFI²²; cultivos celulares de tejidos¹⁴ y RPC^{23,24}. No obstante, en la mayoría de los casos descritos el diagnóstico se ha realizado *post-mortem* al observar quistes o trofozoitos en tejido cerebral. A diferencia de lo que ocurre en la MPA, producida por *N. fowleri*, no es posible detectar a esta ameba en muestras de LCR. Así, podemos detectarla sólo en las lesiones, donde pueden encontrarse tanto quistes como trofozoitos. En el estudio del LCR es frecuente encontrar una celularidad aumentada de predominio mononuclear, con proteínas normales o aumentadas y glucorraquia normal, similar a los hallazgos en casos de meningitis aséptica^{10,25}.

El estudio de imágenes con TAC en MGA muestra alteraciones multifocales en 75% de los casos, generalmente hipodensas, con aumento del contraste; efecto de masa en 60% de los casos e hidrocefalia en 25%. En la RM también pueden encontrarse las alteraciones descritas²⁵⁻²⁷.

La principal fuente de alimentación de las AVL son

las bacterias aerobias. Sin embargo, con muchas de ellas ha logrado establecer una relación de simbiosis, como es el caso de *Mycobacterium*, especialmente atípico; éste fenómeno podría explicar la presencia de una RPC positiva en este caso clínico, aún cuando no pueda descartarse una reacción falsamente positiva²⁸.

Es relevante destacar que debido a la ausencia de síntomas específicos y a la dificultad para realizar el diagnóstico, en la mayoría de los casos reportados en la literatura se realizó numerosos exámenes de laboratorio en busca de etiología y se indicaron múltiples tratamientos en forma empírica, antes de llegar a un diagnóstico definitivo.

El diagnóstico diferencial de esta entidad debe incluir infecciones fúngicas, neurocisticercosis y principalmente tuberculosis. Entre los diagnósticos iniciales realizados en pacientes reportados se describen meningitis tuberculosa, neurocisticercosis⁶¹ encefalitis herpética, rosácea, granulomatosis de Wegener,¹⁶¹ linfoma cutáneo, lupus vulgaris, infección fúngica profunda¹⁴ y sarcoidosis²⁹.

En relación al tratamiento, se han ensayado diversas alternativas. Los casos que han sobrevivido recibieron esquemas asociados con pentamidina, fluconazol, sulfadiazina, flucitosina y azitromicina o claritromicina. En estudios realizados en cultivos celulares se ha observado que pentamidina es el fármaco más activo^{10,22,25,30}.

El pronóstico en general es sombrío, con una mortalidad cercana a 100%. En la experiencia peruana se ha logrado sobrevivida con el uso de itraconazol y albendazol, iniciados precozmente ante la presencia de lesiones cutáneas.

El objetivo de este reporte es destacar que *B. mandrillaris* debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial de una meningoencefalitis crónica asociada a la presencia de lesiones cutáneas granulomatosas; así, el diagnóstico precoz podría permitir reducir la alta mortalidad que tiene esta enfermedad.

Agradecimiento

A Govinda Visvesvara, Division of Parasitic Diseases CDC, Atlanta, por su evaluación de las imágenes enviadas para estudio.

A Lizete Muñoz, Laboratorio de Referencia de Parasitología, ISP, por su ayuda en el estudio del paciente.

Resumen

Las amebas de vida libre (AVL) de los géneros *Naegleria* y *Acanthamoeba* son reconocidos agentes causales de infecciones del sistema nervioso central.



Durante los últimos años, otra ameba de vida libre, *Balamuthia mandrillaris*, ha sido identificada como agente etiológico de meningoencefalitis granulomatosa amebiana (MGA) en humanos. Presentamos el caso de una escolar de sexo femenino, inmunocompetente en quien se realizó el diagnóstico *post mortem* de MGA por este agente. Consultó por aparición de lesiones eritematosas e induradas que comprometían la zona centro-facial. En biopsia cutánea se evidenció una lesión granulomatosa con RPC positiva para secuen-

cias génicas de *Mycobacterium* atípico, por lo que se inició tratamiento para micobacteriosis atípica extrapulmonar. Evolucionó con compromiso neurológico progresivo, falleciendo aproximadamente un año después de iniciar los síntomas. La necropsia reveló una MGA, cuyo estudio posterior demostró la presencia de *B. mandrillaris*. La infección por *B. mandrillaris* debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de una enfermedad granulomatosa crónica que evoluciona con compromiso neurológico.

Referencias

- 1.- Górnik K, Kuzna-Grygiel W. Presence of virulent strains of amphizoic amoebae in swimming pools of the city of Szczecin. *Ann Agric Environ Med* 2004; 11: 233-6.
- 2.- John D, Howard M. Isolation of thermotolerant free-living amoebae from Lake Tenkiller, Oklahoma. *Proceed Oklahoma Acad Science* 1996; 76.
- 3.- Schuster F L, Dunnebacke T H, Booton G, Yagis S, Kohlmeier C K, Glaser G, et al. Environmental isolation of *Balamuthia mandrillaris* associated with a case of amoebic encephalitis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3175-80.
- 4.- Schuster F, Visvesvara G. Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. *Int J Parasitol*. 2004; 34: 1001-27.
- 5.- Denney C F, Iragui V J, Uber-Zak L D, Karpinski N C, Ziegler E J, Visvesvara G S, et al. Amoebic meningoencephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1354-8.
- 6.- Bakardjiev A, Azimi P H, Ashouri N, Ascher D P, Janner D, Schuster F L, et al. Amoebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris*: report of four cases. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 447-52.
- 7.- Rowen J, Doerr C, Vogel H, Baker C. *Balamuthia mandrillaris*: a newly recognized agent for amoebic meningoencephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 705-10.
- 8.- Visvesvara G S, Martínez A J, Schuster F L, Leitch G J, Wallace S V, Sawyer T K, et al. Leptomyxid amoeba, a new agent of amoebic meningoencephalitis in humans and animals. *J Clin Microbiol*. 1990; 28: 2750 -6.
- 9.- Visvesvara G S, Schuster F, Martínez A. *Balamuthia mandrillaris*, N. G., N. Sp., agent of amoebic meningoencephalitis in humans and other animals. *J Eukaryot Microbiol*. 1993; 40: 504-14.
- 10.- Martínez J, Visvesvara G. *Balamuthia mandrillaris* infection. *J.Med.Microbiol*. 2001; 50: 205-207.
- 11.- Schuster F. Cultivation of pathogenic and opportunist free living amoebae. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 342-45
- 12.- Dunnebacke T, Schuster F, Yagi S, Booton G. *Balamuthia mandrillaris* from soil samples. *Microbiology* 2004; 150: 2837-42.
- 13.- Ballona R, Aquije M. Compromiso cutáneo en encefalitis granulomatosa amebiana fatal causada por *Balamuthia mandrillaris*. *Folia Dermatol*. 2003; 14: 28-30.
- 14.- White J, Barker R, Salisbury J, et al. Granulomatous amoebic encephalitis. *The Lancet* 2004; 364: 9429.
- 15.- Gordon S, Steinberg J, DuPuis M, Kozarsky P, Nickerson J, Visvesvara G. Culture isolation of *Acanthamoeba* species and leptomyxid amoebae from patients with amoebic meningoencephalitis, including two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 1024-30.
- 16.- Pritzker A, Kim B, Agrawal D, Southern P, Pandya A. Fatal granulomatous amoebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris* presenting as skin lesion. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 38-41.
- 17.- Campos P, Cabrera J, Gottuzo E, Guillén D. Compromiso neurológico en amibiasis de vida libre. *Rev Neurol* 1999; 29: 316-8.
- 18.- Bravo F, Sanchez M. New and re-emerging cutaneous infectious diseases in Latin America and other geographic areas. *Dermatol Clin* 2003; 21: 655-68.
- 19.- Kiderlen F and Laube U. *Balamuthia mandrillaris*, as opportunistic agent of granulomatous amoebic encephalitis, infects the brain via the olfactory nerve pathway. *Parasitol Res* 2004; 94: 49-52.
- 20.- Kiderlen A, Laube U, Radam E, Matzk P, Tata P. The amoeba *Balamuthia mandrillaris* infects immunodeficient mice also by cutaneous and oral routes. *Intern J Medical Microbiol* 2004; 293: 54.
- 21.- Recavarren-Arce S, Velarde C, Gotuzzo E, Cabrera J. Amoeba anegetic lesions of the central nervous system in *Balamuthia mandrillaris* amoebiasis. *Hum Pathol* 1999; 30: 269-73.
- 22.- Deetz T, Sawyer M, Billman G, Schuster F, Visvesvara G. Successful treatment of *Balamuthia* amoebic encephalitis: Presentation of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1304-12.
- 23.- Jayasekera S, Sissons J, Tucker J, Rogers C, Nolder D, Warhurst D, et al. Post-mortem culture of *Balamuthia mandrillaris* from the brain and cerebrospinal fluid of a case of granulomatous amoebic meningoencephalitis, using human brain microvascular endothelial cells. *J Med Microbiol* 2004; 53: 1007-12.
- 24.- Booton G, Carmichael J, Visvesvara G, Byers T and Fuerst P. Genotyping of *Balamuthia mandrillaris* based on nuclear 18S and mitochondrial 16S rRNA genes. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 65-9.
- 25.- Jung S, Schelper R, Visvesvara G, Chang H. *Balamuthia mandrillaris* meningoencephalitis in an immunocompetent patient: an unusual clinical course and a favorable outcome. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 466-8.
- 26.- Schumacher D, Tien R, Lane K. Neuroimaging findings in rare amoebic infections of the central nervous system. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 930-5.
- 27.- Healy J. *Balamuthia* amoebic encephalitis: Radiographic and pathologic findings. *AJNR* 2002; 23: 486-9.
- 28.- Greub G, Raoult D. Microorganisms resistant to free living amoebae. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 413-33.
- 29.- Deol I, Robledo L, Meza A, Visvesvara G, Andrews R. Encephalitis due to a free-living amoeba (*Balamuthia mandrillaris*): case report with literatura review. *Surg Neurol* 2000; 53: 611-6.
- 30.- Schuster F L, Visvesvara G S. Axenic growth and drug sensitivity studies of *Balamuthia mandrillaris*, an agent of amoebic meningoencephalitis in human and other animals. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 385-8.