

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**MENINGOENCEFALITIS POR AMEBAS DE VIDA LIBRE: PRESENTACION DE
UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. LILIANA MARISOL SANTOS AGUILAR

TUTORA:

DRA. MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO

MÉXICO, D. F.

ABRIL 2014



DR. EDUARDO LICEAGA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MENINGOENCEFALITIS POR AMEBAS DE VIDA LIBRE: PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.

DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
MÉDICA.

DRA. CLAUDIA ALEJANDRA SAINOS RAMIREZ.

COORDINADORA DE ENSEÑANZA EN PEDIATRIA MÉDICA.

DRA. MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO.
TUTORA DE TESIS.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES POR SU APOYO INCONDICIONAL BRINDADO A LO LARGO DE MIS ESTUDIOS.

A MIS PACIENTES POR MOSTRARME LA ENORME FORTALEZA QUE LOS HACE SEGUIR ADELANTE.

A MI TUTORA POR LA PACIENCIA Y LAS ENSEÑANZAS COMPARTIDAS DIA A DIA, PERMITIENDOME RECONOCER LA SENSACION DEL CONOCIMIENTO.

INDICE	PÁGINAS
AGRADECIMIENTO	3
INDICE	4-5
RESUMEN	6
INTRODUCCION	7
PRESENTACION DE CASO	8-9
DISCUSION	10
EPIDEMIOLOGIA	10
TAXONOMIA	11
<i>ACANTHAMOEBA SP</i>	11-13
<i>NAEGLERIA FOWLERI</i>	13-14
<i>BALAMUTHIA MANDILLARIS</i>	14
<i>SAPPINIA OVOIDEA</i>	15
FISIOPATOLOGIA: ENCEFALITIS AMEBIANA GRANULOMATOSA	16
RESPUESTA INMUNOLOGIA	16-17
CUADRO CLINICO	17
DIAGNOSTICO	17
DIAGNOSTICO DE LABORATORIO	17
ESTUDIOS DE GABINETE	18

TRATAMIENTO	18
FISIOPATOLOGIA: MENINGOENCEFALITIS AMEBIANA PRIMARIA	19
CUADRO CLINICO	19
DIAGNOSTICO	19
DIAGNOSTICO DE LABORATORIO	19-20
ESTUDIO HISTOPATOLOGICO	20
ESTUDIO DE GABINETE	20
TRATAMIENTO	20-21
CONCLUSIONES	21-22
BIBLIOGRAFIA	23-24

RESUMEN

Acanthamoeba fue la primera ameba de vida libre descrita por Castellani en 1930. En 1958 Clyde Culbertson y col. Demostraron el potencial patogénico de las amibas de vida libre (AVL) en animales, induciendo encefalitis en ratones. Más tarde en 1965 Fowler y Carter demostraron que las AVL pueden invadir el sistema nervioso central del ser humano, al reportar el primer caso de meningoencefalitis amebiana primaria (MAP) en Australia, causada por amibas del género *Naegleria*. Existen 4 géneros de amebas de vida libre causantes de infección en el sistema nervioso central: *Acanthamoeba*, *Naegleria fowleri*, *Balamuthia mandrillaris* y *Sappinia diploidea*. Es una enfermedad relativamente rara en comparación con otras entidades producidas por protozoarios, a nivel mundial se encuentran reportados 250 casos. Presentamos el caso clínico de un paciente masculino de 15 años de edad, proveniente de medio socioeconómico bajo, previamente sano, con antecedente de natación en agua estancada termal-azufrada 10 días previos a su ingreso a nuestra institución con diagnóstico de Meningoencefalitis por amebas de vida libre, el paciente fue tratado quirúrgicamente y medicamente con Anfotericina B convencional por 14 días con buena evolución clínica y resolución total de la enfermedad.

INTRODUCCION

Se reconocen 4 géneros de amebas de vida libre causantes de infección en el sistema nervioso central: *Acanthamoeba*, *Naegleria fowleri*, *Balamuthia mandrillaris* y *Sappinia diploidea*. *Acanthamoeba* fue la primera ameba de vida libre descrita por Castellani en 1930. Varias especies de este género pueden causar infección en humanos siendo los más frecuentes *A. castellanii*, *A. culbertsoni*, *A. astronyxis*, y *A. palestinensis*, las cuales son morfológicamente indistinguibles de *Balamuthia mandrillaris* ¹.

A nivel del sistema nervioso central se distinguen 2 tipos de encefalitis; la encefalitis amebiana granulomatosa (EAG) ocasionada por los géneros *Acanthamoeba*, *Balamuthia mandrillaris* y recientemente *Sappinia diploidea* y la meningoencefalitis amebiana primaria (MAP) causada por *Naegleria fowleri*; *Acanthamoeba sp* también puede afectar los ojos, la piel y el pulmón ².

Es una enfermedad relativamente rara en comparación con otras entidades producidas por protozoarios, es de distribución mundial y se puede presentar en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes. Se han publicado aproximadamente 200 casos alrededor del mundo hasta 1990, actualmente el número estimado de casos es de 250 ³. Presentamos el caso de un paciente masculino de 15 años de edad con diagnóstico de meningoencefalitis causada por amebas de vida libre.

PRESENTACION DEL CASO

Se trata de paciente masculino de 15 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, proveniente de medio socioeconómico bajo, previamente sano, sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual, con esquema de inmunización completo. Refiere viaje a la sierra norte de Puebla hace 2 semanas, con natación en agua estancada termal-azufrada. Inicia su padecimiento actual 14 días previos a su ingreso, con dolor ocular derecho, intenso, asociado a cefalea, durante la natación en aguas termales, posteriormente se exagera la cefalea, llegando a ser incapacitante por lo que acude a medio particular, siendo manejado con Metronidazol, Ceftriaxona y Nimesulide mejorando parcialmente, 72 hrs previas a su ingreso presenta fiebre de 39.5° C, anorexia, náusea y vómito de contenido alimentario en varias ocasiones, con aumento en la intensidad de la cefalea por lo que acude a nuestra Institución. A su ingreso se encuentra irritable, orientado en sus 3 esferas, fascies dolorosa, mal estado general, febril, con cráneo normocefalo, sin hundimientos ni exostosis, pupilas anisocóricas con adecuada respuesta a la luz, fondo de ojo no valorable por fotofobia, pares craneales íntegros, con Kerning y Brudzinski negativos, con rigidez de nuca, faringe hiperémica, cardiopulmonar sin compromiso, tono y fuerza de extremidades conservados.

La biometría hemática revelo los siguientes datos: Leucocitos totales de 23,100/mm³, neutrófilos totales 20,500/mm³, linfocitos totales 1,100/mm³, plaquetas 302,000/mm³, hemoglobina 14.5mg/dl, hematocrito 43.5mg/dl, proteína C reactiva de 271mg/dl. Líquido cefalorraquídeo: sedimento escaso, incoloro, coagulabilidad nula, células de 10/mm³ sin diferencial, glucosa 66mg/dl, microproteínas 41mg/dl.

Por los hallazgos clínicos y de laboratorio se decide inicio de esquema antimicrobiano a base de Ceftriaxona a 100mg/kg/día, Metronidazol 30mg/kg/día y Vancomicina 60mg/kg/día. Posteriormente inicia con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas manejándose con Difenhidantoina con adecuada respuesta al tratamiento. Se realiza resonancia magnética la cual

reporta empiema subdural e interhemisférico derecho. Requirió drenaje de empiema subdural de 25 ml, sin complicaciones durante la cirugía.

Se envió muestra de líquido cefalorraquídeo y de material obtenido del drenaje quirúrgico al INDRE (Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica) y a la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, para búsqueda en examen directo de Amebas de vida libre, encontrándose positivo y pendiente de tipificación. Por lo que se inicia tratamiento con Anfotericina B 1mg/kg/día durante 14 días. Tomografía Axial Computarizada 7 días posteriores al drenaje, con absceso residual en el plano interhemisférico derecho, realizándose craniectomía y drenaje del mismo sin complicaciones. El paciente evoluciono satisfactoriamente, se encuentra neurológicamente integro, con Tomografía Axial Computarizada de control posquirúrgico sin datos patológicos.

DISCUSION

En 1958 Clyde Culbertson y col. Demostraron el potencial patogénico de las amibas de vida libre (AVL) en animales, induciendo una encefalitis en ratones tras la inoculación de una *Acanthamoeba* que contaminaba las células de un cultivo durante la producción de la vacuna contra la poliomielitis, y en honor al Dr. Clyde G. Culbertson se le denominó *Acanthamoeba culbertsoni* ⁴⁻⁵.

Más tarde en 1965 Fowler y Carter demostraron que las AVL pueden invadir el sistema nervioso central del ser humano, al reportar el primer caso de MAP en Australia, causada por amibas del género *Naegleria* ⁴⁻⁵.

El primer caso aislado de *B. Mandrillaris* se efectuó en 1990, en un mandril (babuino mandril, Papiro Sphinx) y hasta la fecha se ha identificado como agente causal EAG en cerca de 100 casos publicados de infección en humanos⁵.

En el año 2001 se publicó el primer y único caso de EAG causada por *Sappinia Diploidea*⁵.

Epidemiología

Se desconoce la incidencia y prevalencia de la enfermedad a nivel mundial, sin embargo se calcula que el riesgo de enfermar es de un caso por cada 2.5 millones, a través de agua contaminada en los meses de verano. Es una enfermedad de distribución mundial, reportándose casos en más de 20 países, principalmente en Estados Unidos, México, Perú y Venezuela en nuestro continente. Otros países afectados son Bélgica, Australia, Nigeria, Uganda, Tailandia y recientemente Italia y Madagascar ⁶⁻⁹.

En nuestro país se han reportado casos de infección por amebas de vida libre, sin embargo no se tienen estadísticas sobre la incidencia y prevalencia de esta patología.

Taxonomía

De acuerdo a la nomenclatura actual, las amebas son seres vivos del reino protozoa. Las amebas de vida libre que afectan al ser humano pertenecen a dos phyla del reino protozoa: percolozoa y rhizopoda⁴⁻⁵.

Clasificación taxonomica de amibas de vida libre patogenas

Dominio	Eukarya	Eukarya	Eukarya	Eukarya
Phylum	<i>Percolozoa</i>	<i>Rhizopoda</i>	<i>Rhizopoda</i>	<i>Rhizopoda</i>
Clase	<i>Heterolobosea</i>	<i>Lobosea</i>	<i>Heterolobosea</i>	<i>Lobosea</i>
Orden	<i>Schyzopyrenida</i>	<i>Hartmannellida</i>	<i>Leptomyxa</i>	<i>Euamoebida</i>
Familia	<i>Vahlkampfiidae</i>	<i>Acanthamoebidae</i>	<i>Leptomyxidae</i>	<i>Thecamoebidae</i>
Gènero	<i>Naegleria</i>	<i>Acanthamoeba</i>	<i>Balamuthia</i>	<i>Sappinia</i>
Especie	<i>N. fowleri</i>	<i>*A. castellanii</i>	<i>B. mandrillaris</i>	<i>S.pedata</i>

*Se menciona una de varias especies identificadas.

Acanthamoeba

Las acantamebas son ubicuas y se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, se han aislado de enfriadores de agua, filtros de acondicionadores de aire, agua de mar, agua de charcos, aguas residuales, lagunas, ríos, polvo, estaciones de lavado ocular, incluso de la boca y de la nariz de individuos sanos.

El ciclo de vida de las diferentes especies de acantamebas presenta una forma vegetativa o trofozoito y una forma quística o quiste. En preparaciones frescas, los trofozoitos ameboides de las diferentes especies de *Acanthamoeba* son irregulares y presentan múltiples proyecciones pseudopodiales retráctiles, filamentosas o espinosas llamadas acantopodios (Figura 1). El tamaño de los trofozoitos varía de acuerdo a cada especie, con promedios de 20 a 40 μ ; así los diámetros mayores son: 21 a 45 μ para *A. Castellanii*, 25 a 60 μ para *A. Astronyxes*, y 14 a 41 μ para *A. Polyphaga*. El citoplasma es abundante y tiene un aspecto granular y vacuolar; además tienen un núcleo claro, central y esférico con un prominente y denso nucléolo redondeado. En los tejidos infectados, los trofozoitos de *Acanthamoeba sp* miden de 15 a 35 μ de diámetro mayor, son ovoideos y de contornos ligeramente irregulares, de pared delgada, citoplasma granular y vacuolado, con un único núcleo esférico, anfófilo y un prominente nucléolo central intensamente hematoxilifílico a manera de un cariosoma; la superficie interna de la membrana nuclear no muestra cromatina periférica, un signo que ayuda a diferenciar estos trofozoitos de los de *E. Histolytica*.

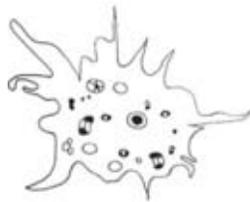


Figura 1: trofozoito de *Acanthamoeba*, con presencia de acantopodios.

Los quistes de *Acanthamoeba sp*, que son esféricos o poligonales y tienen una doble pared, miden de 6 a 30 μ m de diámetro, aunque generalmente son de 15 a 25 μ m (Figura 2). El citoplasma es granular, con numerosas vacuolas alimentarias, distribuidas alrededor del núcleo, algunas veces dos de estas vacuolas alimentarias son contráctiles y vacían su contenido acuoso a intervalos de 40 a 50 segundos. El núcleo es evidente como una débil estructura refráctil, con un cariosoma refráctil redondeado.

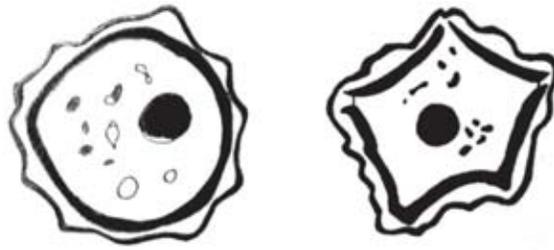


Figura 2: quiste de *Acanthamoeba sp*; esférico o poligonal, con doble pared gruesa.

Naegleria fowleri

Es un protozoo ubicuo y presente en todo el mundo, ha sido encontrado, bajo condiciones normales y temperatura ambiente, en el suelo, polvo del aire ambiental, agua dulce de piscinas y lagos, reservorios de agua doméstica, sistemas de humidificación, aguas residuales y en la nariz de individuos sanos. También se desarrolla bien en climas tropicales y temperaturas calurosas entre 40 y 45°C, en aguas termales naturales limpias y contaminadas, aguas cloradas de piscinas templadas. Las cepas de *N. Fowleri* adaptadas a altas temperaturas, sobre 46 °C son termofilicas y virulentas en los animales de experimentación, mientras que las cepas no termofilicas son avirulentas⁴⁻⁵.

El ciclo de vida de *N. Fowleri* incluye una forma vegetativa o trofozoito, un estado flagelado y un estado quístico. Los trofozoitos corresponden a protozoos amebóides que en preparaciones frescas miden 15 a 25 μ de diámetro mayor, tienen un abundante citoplasma vacuolado o granular y un gran núcleo central, claro y redondo con un nucléolo esférico prominente y refringente; su movimiento, se realiza a través de seudópodos redondeados, o lobopodios, de tamaño variable (Figura 3). En los tejidos infectados, como el sistema nervioso central, los trofozoitos son redondeados y miden 8 a 12 μ de diámetro. La forma flagelada que se observa en el medio ambiente o en medios acuosos en el laboratorio, es usualmente piriforme, mide 12 a 18 μ de diámetro mayor y es biflagelada (Figura 4), pero puede tener 10 flagelos o más. Esta forma puede reconvertirse en trofozoito. Los quistes son formaciones esféricas, de 8 a 12 μ de diámetro mayor, aunque pueden alcanzar hasta 20 μ , tienen un contorno liso y una densa pared refráctil con uno o dos poros aplanados (Figura 5).

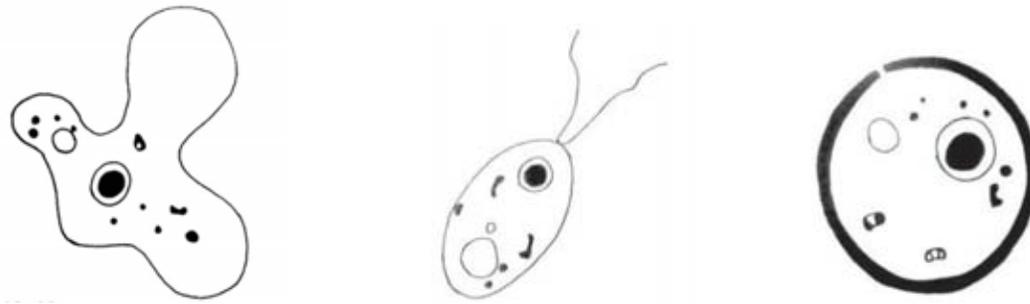


Figura 3: Esquema de trofozoito de *Naegleria fowleri* con presencia de lobopodios. **4:** *Naegleria fowleri* ameboflagelada, habitualmente con dos flagelos. **5:** esquema de quiste de *Naegleria fowleri* con uno o dos poros aplanados.

Los quistes de *N. Fowleri* no se observan en los tejidos infectados, sólo se encuentran en el medio ambiente. Los trofozoitos de *N. Fowleri* son termofilicos y pueden desarrollarse y multiplicarse por división binaria a temperaturas de 40 a 45 °C en el medio ambiente y en cultivos celulares de laboratorio. En el medio acuoso y cálido los trofozoitos pueden originar la forma flagelada, la que puede reconvertirse a trofozoito. Como respuesta a condiciones ambientales adversas los trofozoitos se enquistan, el enquistamiento se produce en el agua y en los medios de cultivo, pero no en los tejidos. Los quistes son altamente susceptibles a la desecación y se destruyen rápidamente en condiciones de sequedad. En un ambiente propicio -fresco, acuoso y de alta temperatura- ocurre el desenquistamiento ⁴⁻⁵.

Balamuthia mandrillaris

El ciclo de vida de *B. Mandrillaris* es probablemente semejante al de *Acanthamoeba sp*, al igual que el aspecto y el tamaño de los trofozoitos y quistes. Sin embargo, los trofozoitos, que miden de 15 a 60 μ , tienen un peculiar retículo endoplasmático acintado, y se desplazan lentamente mediante amplias proyecciones aplanadas, llamadas lamelipodios (Figura 6), a diferencias de las prolongaciones espinosas del género *Acanthamoeba*. Los quistes miden de 15 a 30 μ de diámetro y tienen una triple pared característica (Figura 7).

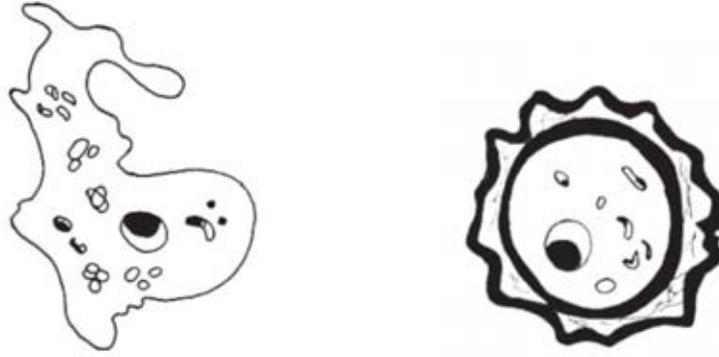


Figura 6: *Balamuthia mandrillaris* trofozoito con presencia de lamelipodios. **7:** *Balamuthia mandrillaris* con presencia de triple pared gruesa.

Sappinia ovoidea

Sappinia ovoidea ha sido aislada de las heces de vaca y otros herbívoros. Resulta interesante esta ameba de vida libre, ya que contrario a todas las amebas que tienen reproducción sexual, *S. Ovoidea* parece tener actividades sexuales o parasexuales⁴⁻⁵.

ENCEFALITIS AMEBIANA GRANULOMATOSA (EAG).

FISIOPATOLOGIA

La amplia difusión de las amebas en el medio ambiente permite varios mecanismos de infección. Se han aislado trofozoitos y quistes de *Acanthamoeba* de la mucosa nasal de individuos sanos, esto sugiere una vía nasofaríngea como uno de los medios de invasión; otros mecanismos son a través de lesiones traumáticas en la piel a partir de la cual puede diseminarse por vía hematógica extendiéndose a otros órganos y sistemas e inclusive pueden infectar el epitelio de la córnea por el uso de lentes de contacto¹⁰.

RESPUESTA INMUNOLOGICA.

El daño realizado por *Acanthamoeba* es resultado de varios mecanismos patogénicos diferentes incluyendo la fagocitosis de las células del huésped; *Acanthamoeba* puede desarrollar tazas de alimentación especializadas, como las que se encuentran en *N. fowleri* que pueden fagocitar fragmentos de tejido destruyendo así las células huésped.

Varios estudios han descrito que las enzimas producidas y secretadas por *Acanthamoeba* pueden facilitar la propagación de las amebas abriendo vías para la invasión y la disponibilidad de nutrientes en la forma de componentes de células lisadas del hospedero; *Acanthamoeba* puede producir proteinasas, metaloproteiniasas, serina, cisteína, activadores del plasminogeno y presentar respuestas quimiotácticas; Ha sido demostrado que una proteinasa de serina producida por un patógeno aislado de *A. healyi* podría causar destrucción y degradación de anticuerpos humanos tipo IgA¹⁰.

Otros estudios más recientes han demostrado el proceso inicial de la invasión cuando la proteína de unión a manosa, una lecitina de 136 – kDa expresada en la superficie de la ameba, se adhiere a las glicoproteínas de manosa sobre la superficie de las células epiteliales siendo importante este mecanismo para el potencial patógeno de *Acanthamoeba*¹⁰.

La vía alternativa del complemento y la formación de anticuerpos son dos mecanismos de defensa importantes; La activación de los neutrófilos una vez estimulados libera enzimas liposomales e

intermediarios de oxígeno reactivo, incluyendo hipoclorito y peróxido de hidrógeno que promueven la destrucción de amebas.

CUADRO CLINICO

Es una infección del sistema nervioso central insidiosa y crónica que puede durar desde varias semanas a meses. Se produce, más a menudo, en los seres humanos inmunocomprometidos, como pacientes con VIH / SIDA, enfermos crónicos, diabéticos y trasplantados. Los casos pueden ocurrir en cualquier época del año.

El inicio es lento y se reconoce generalmente por manifestaciones neurológicas y cambios de comportamiento. Los síntomas incluyen cefalea, alteraciones visuales, rigidez de cuello, náuseas, vómitos, fiebre intermitente de bajo grado, crisis convulsivas, letargo, ataxia cerebelosa, hemiparesia y coma. La enfermedad es usualmente fatal después de 39 días de evolución con un rango entre 7 y 120 días¹⁰.

Algunos pacientes, especialmente aquellos con VIH / SIDA, desarrollan lesiones en la piel, abscesos, o nódulos eritematosos en el pecho, los brazos y las piernas. Estos nódulos son generalmente firmes y no dolorosos, pero a veces pueden ulcerarse e infectarse.

DIAGNOSTICO

Se basa en el antecedente epidemiológico de natación en agua estancada o termal en pacientes con datos clínicos compatibles con neuroinfección.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico depende de la demostración histológica de *Acanthamoeba sp* en biopsia de tejido cerebral o en cultivos de tejido cerebral inoculado en agar no nutritivo enriquecido con *Escherichia coli*. Hay una variedad de tinciones como hematoxilina-eosina, Wright, Giemsa, ácido periódico de Schiff, y calcoflúor blanco que muestran los trofozoítos y quistes en el cerebro, localizándose a menudo en los espacios perivasculares. Existen otros métodos para la confirmación del diagnóstico como la inmunofluorescencia indirecta y tinción de inmunoperoxidasa.

ESTUDIOS DE GABINETE

En la tomografía computarizada de cráneo se muestran grandes zonas con anomalías de baja densidad, dando el aspecto de masa ocupativa, así también edema cerebral, encefalomalacia de los ganglios basales, corticales y múltiples áreas hemorrágicas necróticas; En el tallo cerebral, hemisferios y el cerebelo se observan áreas de infartos hemorrágicos.

En la resonancia magnética se observa claramente las lesiones en forma de anillo en el tejido cerebral y hemorragias dentro de las lesiones.

TRATAMIENTO

El tratamiento de EAG raramente tiene éxito, probablemente debido a la combinación de un diagnóstico tardío y el fracaso de los antimicrobianos. In vitro los resultados de sensibilidad varían según las especies, y se recomienda las pruebas de sensibilidad de todos los organismos. Los agentes con actividad in vitro contra *Acanthamoeba* incluyen pentamidina (mayor actividad en general, pero pobre penetración en sistema nervioso central), clorhexidina, flucitosina, anfotericina B (menor actividad), clotrimazol, ketoconazol e itraconazol. Una combinación de la terapia intravenosa e intraventricular puede ser beneficiosa. Ninguno de estos tratamientos ha sido bien estudiado en niños. Se han reportado tres casos de tratamiento exitoso de EAG con trimetoprim-sulfametoxazol o una combinación de trimetoprim -sulfametoxazol, rifampicina y ketoconazol ^{11,12}. En un caso de encefalitis por *Acanthamoeba castellanii* en un paciente con SIDA, una combinación de fluconazol y sulfadiazina se utilizó con éxito ¹³.

Algunos casos con afectación del SNC e infecciones cutáneas infectadas, han sido tratados con éxito utilizando una combinación de fármacos incluyendo isetionato de pentamidina, sulfadiazina, 5 - fluorocitosina, fluconazol e itraconazol¹³.

MENINGOENCEFALITIS AMEBIANA PRIMARIA (MAP)

FISIOPATOLOGIA

Las amebas son aspiradas a través de las fosas nasales, fagocitadas por las células de sostén del neuroepitelio olfatorio, migrando posteriormente a lo largo de las fibras axonales amielínicas del nervio olfatorio a través de la lámina cribosa hasta llegar al cerebro, causando grandes daños a la base de los lóbulos frontal, temporal y cerebelo que están principalmente involucrados en un proceso necrotizante hemorrágico.

CUADRO CLINICO

El período de incubación varía de 2 a 7 días, pero puede ser tan largo como 15 días. Los síntomas iniciales son de aparición repentina con cefalea bifrontal o bitemporal que no responde a los analgésicos, posteriormente el paciente presenta fiebre de 38°C a 41°C, rigidez de nuca, náuseas, vómito, irritabilidad e inquietud, fotofobia, diplopía, letargo, confusión, cambios de comportamiento, convulsiones y coma que precede a la muerte. La tasa de mortalidad es mayor al 95% y la muerte ocurre generalmente dentro de 3 a 10 días después de la aparición de los síntomas.

DIAGNOSTICO

Se realiza por medio de la historia clínica en niños y adultos sanos con antecedente de natación en lagos de agua dulce, ríos, piscinas o baño con agua de grifo una semana anterior y cuadro de meningitis purulenta con ausencia de bacterias aisladas.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El líquido cefalorraquídeo se encuentra con presión relativamente alta, aspecto turbio y ligeramente hemorrágico, glucosa baja o normal, y alta concentración de proteínas. Se observa pleocitosis con predominio de polimorfonucleares sin presencia de bacterias. Un examen en fresco del LCR puede revelar la presencia de amebas con Giemsa o tricrómico. Las amebas pueden ser cultivadas a partir de muestras de LCR o postmortem mediante la colocación de tejido cerebral macerado en medios de crecimiento o inoculación del tejido cerebral en monocapas de cultivo. Los quistes de *Naegleria*

raramente están presentes en el tejido y la identificación de los quistes deben plantear la sospecha de otra ameba infecciosa, como *Acanthamoeba sp.*

El ensayo de PCR múltiple puede identificar el ADN en el LCR de las tres amebas patógenas (*Acanthamoeba*, *B. Mandrillaris* y *N. fowleri*), obteniéndose resultados a las 5 horas del proceso de la muestra.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

El examen microscópico de los hemisferios, tronco cerebral, cerebelo y la parte superior de la médula espinal revela exudados leptomenígeos fibrinopurulentos que contienen predominantemente polimorfonucleares, pocos eosinófilos, macrófagos y algunos linfocitos. Un gran número de trofozoítos amebianos aparecen en el tejido edematoso y necrótico.

Las amebas pueden ser identificadas específicamente por métodos inmunohistoquímicos usando anticuerpos policlonales o monoclonales.

ESTUDIOS DE GABINETE

En la tomografía computarizada y resonancia magnética se observa edema cerebral y obliteración del espacio subaracnoideo. Las imágenes obtenidas posteriores a la infusión de contraste muestran marcado realce meníngeo, particularmente en las áreas basales.

TRATAMIENTO

La anfotericina B es el fármaco de elección para el tratamiento, se dirige a la membrana plasmática del parásito uniéndose al ergosterol, produciendo poros y causando la pérdida de moléculas pequeñas. Evaluaciones in vivo e in vitro, *N. fowleri* parece ser altamente sensible a la anfotericina B, pero el retraso en el diagnóstico y la naturaleza fulminante de la enfermedad a resultado en pocos supervivientes. La infección por *Naegleria* ha sido tratada con éxito a base de varias combinaciones de agentes antimicrobianos, incluyendo 1.- la anfotericina B, rifampicina y el

cloranfenicol, 2.- la anfotericina B, rifampicina y ketoconazol, 3.- la anfotericina B y rifampicina. En un tratamiento con éxito y sin secuelas neurológicas, anfotericina B se administró tanto por vía intravenosa (75 mg / día durante 10 días después de una dosis de prueba de 1 mg) y por vía intratecal (0,1 mg de anfotericina y 0,25 dexametasona en 0,4 ml de dextrosa y agua a través de un reservorio Ommaya para 5 dosis cada dos días); rifampicina 600 mg cada 12 horas también se administró a través de una sonda nasogástrica. Otro paciente también recibió miconazol sistémica e intratecal y sulfisoxazole sistémica ^(14, 15, 16,17) .

Compuestos de fenotiazina (clorpromazina y trifluoperazina), presentan una capacidad de acumularse en el sistema nervioso central, probándose en vitro contra *Naegleria* con buena evidencia de inhibición del crecimiento. Azitromicina, un macrólido, ha demostrado que es eficaz contra *N. fowleri* tanto en vitro e in vivo. *Naegleria fowleri* fue sensible a voriconazol : en bajas concentraciones (≤ 10 g / ml) fueron amebiostático mientras que las concentraciones ≥ 10 g / ml fueron amebicida ⁽¹⁸⁾.

La duración óptima de la terapia no se conoce, pero al menos 10 días de tratamiento se ha usado en los supervivientes.

CONCLUSIONES

Los cuadros de encefalitis y meningoencefalitis causados por amebas de vida libre se observan de manera inusual en la práctica médica, sin embargo es necesario reconocer la patología de manera oportuna para su diagnóstico y tratamiento temprano.

Reconocer a los pacientes previamente sanos con deterioro neurológico y antecedente de contacto con ríos y aguas termales nos obliga a descartar dentro de los diagnósticos probables un cuadro infeccioso por amebas de vida libre.

Se han reportado varios casos en nuestro país, condición que nos obliga a conocer los aspectos epidemiológicos y clínicos de la patología para hacer un abordaje racional y dar un tratamiento temprano que sin duda mejora la sobrevida de estos pacientes.

En el caso de nuestro paciente el diagnóstico y tratamiento apropiado con anfotericina B por 14 días, fueron los factores que favorecieron su pronóstico. De acuerdo a lo que describe la literatura la anfotericina B y las sulfas son el tratamiento de elección en ambos casos ya que son los medicamentos que atraviesan la barrera hematoencefálica de manera apropiada. A pesar de que las amebas han mostrado ser susceptibles in vitro a varios agentes como los azoles y los macrólidos, estos medicamentos presentan una pobre penetración al sistema nervioso central condición que dificulta su uso.

BIBLIOGRAFIA

1. Marciano-Cabral F, Cabral G. *Acanthamoeba* spp. as agents of disease in humans. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:273-307.
2. Schuster, F.L., Visvesvara, G.S. Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. *International Journal for Parasitology* 2004, 34:1001–1027.
3. CDC. Balamuthia amebic encephalitis: California, 1999–2007. *Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:768–771.
4. Pereira A; Perez M. Amibas de vida libre. *Elsevier. Revista offarm.* 2003; vol 22 núm 6:114-117.
5. Oddó Benavides D. *Infecciones por amebas de vida libre. Comentarios históricos, taxonomía y nomenclatura, protozoología y cuadros anátomo-clínicos, Rev Chil Infect* 2006; 23 (3): 200-214.
6. Sotelo-Avila C. Naegleria and Acanthamoeba. Free-living amebas pathogenic for man. *Perspect Pediatr Pathol* 1987; 10:51-85.
7. Schoeman CJ, van der Vyver AE, Visvesvara GS. Primary amoebic meningoencephalitis in southern Africa. *J Infect* 1993; 26:211-214.
8. Cogo PE, Scagli M, Gatti S, et al. Fatal Naegleria fowleri meningoencephalitis, Italy. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1835-1837.
9. Jaffar-Bandjee MC, Alessandri JL, Molet B, et al. Primary amebic meningoencephalitis: 1st case observed in Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot* 2005; 98:11-13.

10. Visvesvara, G.S. Free-Living Amebae as Opportunistic Agents of Human Disease. Ashdin Publishing Journal of Neuroparasitology 2010; Vol. 1.
11. Sison JP, Kemper CA, Loveless M, et al: Disseminated Acanthamoeba infection in patients with AIDS: Case reports and review. Clin Infect Dis 1995; 20:1207-1216.
12. Singhal T, Bajpai A, Kalra V, et al: Successful treatment of Acanthamoeba meningitis with combination oral antimicrobials. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:623-627.
13. Seijo Martinez M, Gonzalez-Mediero G, Santiago P, et al: Granulomatous amebic encephalitis in a patient with AIDS: isolation of Acanthamoeba sp. Group II from brain tissue and successful treatment with sulfadiazine and fluconazole. J Clin Microbiol 2000; 38:3892-3895.
14. Schuster FL, Visvesvara GS: Opportunistic amoebae: challenges in prophylaxis and treatment. Drug Resist Updat 2004; 7:41-51.
15. Brown RL: Successful treatment of primary amebic meningoencephalitis. Arch Intern Med 1991; 151:1201-1202.
16. Anderson K, Jamieson A: Primary amoebic meningoencephalitis. Lancet 1972; 7773:902-903.
17. Siedel JS, Harmatz P, Visvesvara GS, et al: Successful treatment of primary amebic meningoencephalitis. N Engl J Med 1982; 306:346.
18. G. S. Visvesvara, H. Moura, and F. L. Schuster, Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, and Sappinia diploidea, FEMS Immunol Med Microbiol, 50 (2007), pp. 1–26.