

Encefalitis por amibas de vida libre del género *Acanthamoeba* spp.

DRA. ANA ALEJANDRA ORTÍZ HERNÁNDEZ,* DR. OSCAR VÁZQUEZ TSUJI,**
DRA. DULCE MA. MORALES QUIRÓZ,*** DRA. BEATRIZ LLAMOSAS GALLARDO,****
DR. JORGE OMAR FLORES RAZO,***** DRA. SILVIA VALENCIA ROJAS¹

RESUMEN

Se presenta el caso de un niño de seis años, con cuadro clínico de síndrome meníngeo, cerebeloso, piramidal, hipertensión endocraneana, focalización del V par craneal, deterioro neurológico; artralgias, fiebre no cuantificada, rinorrea verdosa y tos seca. **Antecedentes.** Había jugado en lugar árido y polvoso dos días antes del cuadro respiratorio; se había lavado la cara y la cabeza con agua salada de un recipiente obtenida de un estero. Ingresó al Servicio de Urgencias del INP con diagnóstico de encefalitis por amibas de vida libre del género *Acanthamoeba* spp., que se confirmó con examen directo en fresco de líquido cefalorraquídeo y tinción con negro de clorazol. Se trató con ketoconazol y tetraciclina por 14 días y respondió satisfactoriamente. Su evolución fue insidiosa pero favorable; se recuperó íntegramente.

Palabras clave: Amibas de vida libre, *Acanthamoeba* spp., encefalitis, hipertensión endocraneana, síndrome meníngeo, síndrome cerebeloso, síndrome piramidal.

ABSTRACT

We present the case of a six year old boy, with clinical features of meningeal cerebellar and pyramidal syndrome, intracranial hypertension, focalization of the V cranial nerve, neurological deterioration with arthralgias, fever, greenish rhinorrhea and dry cough. Prior to hospitalization he had played in an arid and dusty place two days before respiratory symptoms appeared; he had washed his face and head by immersion in brackish water, obtained from an estuary. The diagnosis after admission to the emergency room of the Instituto Nacional de Pediatría was amebic encephalitis caused by free-living *Acanthamoeba* spp. genus; this was confirmed by direct exam of the cerebrospinal fluid in fresh and black chlorazol stain. He responded satisfactorily with ketoconazole and tetracycline for fourteen days. The course insidious but favourable, with complete recovery.

Key words: Free-living amebas, *Acanthamoeba* spp., encephalitis, intracranial hypertension, meningeal cerebellar and pyramidal syndrome.

INTRODUCCIÓN

La meningoencefalitis amibiana primaria producida por amibas de vida libre, se han identificado como responsables de cuadros esporádicos caracterizados por sintomatología neurológica aguda de evolución rápidamente fatal asociada a menudo con el antecedente de inmersión en aguas estancadas y cálidas^{13,16}.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niño de seis años de edad; vivía en medio rural donde existía fecalismo al aire libre; en su casa había fosa séptica; se almacenaba el agua en grandes recipientes. Un mes antes de iniciarse su padecimiento, se había lavado la cara y la cabeza por inmersión en un tambor de agua salobre obtenida de un estero.

Inició su padecimiento actual 23 días antes de su ingreso, con astenia y adinamia; 24 h más tarde presentó rinorrea verdosa; fiebre no cuantificada por tres a cuatro días que se trató con metamizol. Posteriormente presentó diarrea con evacuaciones líquidas, amarillas, fétidas, sin moco ni sangre, en número de tres al día. Continuó con fiebre por lo que recibió un tratamiento no especificado. Estuvo asintomático por 14 días. Continuó con adinamia; corría con lentitud; presentó movimientos lentos de predominio en extremidades inferiores. Cuatro días antes de su ingreso, tuvo

* Médico Adscrito al Servicio de Urgencias. Instituto Nacional de Pediatría

** Jefe del Servicio de Parasitología y Micología. INP

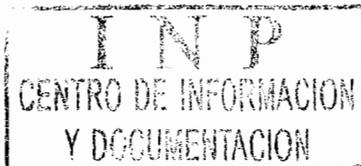
*** Residente de tercer año de Pediatría. INP

**** Médico Adscrito al Servicio Urgencias. INP

¹ TLCB Adscrito al Laboratorio de Parasitología. INP

Correspondencia: Dra. Ana Alejandra Ortiz Hernández. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: octubre de 1999. Aceptado: enero, 2000.



alteraciones de la conducta, con depresión, miedo e inseguridad. El mismo día por la tarde tuvo dolor abdominal generalizado, sin fiebre ni diarrea; posteriormente apareció dolor articular de predominio en codos y muñecas y alteración de la marcha. Un médico diagnosticó descalcificación ósea e infección intestinal; recetó calcio por vía oral. A las 48 h apareció ataxia con lateropulsión derecha aún con apoyo. Debido a que persistía la sintomatología y tenía somnolencia, otro médico lo envió al Instituto Nacional de Pediatría, con diagnóstico probable de síndrome de Guillain-Barré.

Exploración física

Peso, 28 kg (97); Talla, 119 cm (75); PC 53 cm; FC 82 x'; TA normal; FR 24 x'; Temp. 36°C. Niño consciente, tranquilo, orientado en las tres esferas, poco cooperador; bradipsiquia importante con tendencia a mantener la mirada fija; ojos: pupilas isocóricas, con reflejos normales y tendencia a la midriasis de 4 mm; nistagmus derecho horizontal. Fondo de ojo normal. Movimientos conjugados completos; campimetría: hemianopsia temporal derecha. Neurológico: Glasgow 15, con parálisis de los pares VI, VII y VIII derechos. Resto de los pares derechos y contralaterales normales.

Signo de Babinski y sucedáneos negativos. Signo de Romberg positivo con lateropulsión derecha y base de sustentación amplia. ROT +++ en miembros inferiores, ROT ++ en extremidades superiores. Fuerza muscular disminuida 4/5 en MsSs y 3/5 en MsIs. Sensibilidad conservada. Resto de la exploración normal (Fig. 1).

Exámenes de laboratorio

Biometría hemática: Hto 45; leucocitos 12,200, linfocitos 26%, monocitos 1%, seg. 73%, plaquetas 330,000, QS/ES Glucosa sérica 92 mg/dL, Na 139.9, K 4.8, Cl 110, BUN 24.5, creatinina 0.41, LCR: turbio, sin película, células 27, PMN 2%, monos 98%, glucosa 49, proteínas 38.9, eritrocitos + +, TAC cerebral: Edema cerebral leve a moderado con ruptura de la barrera hematoencefálica (Fig. 2).

Evolución clínica

A su ingreso fue valorado por los Servicios de Neurología y Oftalmología, donde se diagnosticó síndrome cerebeloso secundario a un probable tumor de fosa posterior; otro diagnóstico diferencial fue ataxia aguda de la infancia.

El paciente cursó con períodos de somnolencia alternados con irritabilidad; hiperreflexia bilateral, disdiadococinesia, dismetría; signo de Babinski positi-



Figura 1. Radiografía de tórax; la silueta cardíaca y los campos pulmonares son normales.



Figura 2. TAC de cráneo en fase simple. No se visualizan giros corticales; el parénquima cerebral tiene densidad homogénea; adecuada diferenciación de sustancia gris y blanca, pero con edema cerebral de leve a moderado.

vo bilateral. El dolor articular persistía. Se le trató con ceftriaxone y dexametasona.

Biometría hemática: Hto 45%; Hb 14.6; leucocitos 21,600; linfocitos 8%; segmentados 86%; plaquetas 101,000.

Continuó somnoliento, con síndrome encefálico, alternando con períodos de alteración psicomotora; había datos de síndrome meníngeo con signo de Brudzinski positivo; síndrome piramidal manifestado por hiperreflexia, Babinski bilateral de predominio izquierdo, aumento del tono muscular con hemiparesia desproporcionada izquierda, actitud flexora y aducción a tórax del miembro superior izquierdo. Había alteración marcada de la refracción; pupilas midriáticas, reflejos oculocefálicos paréticos del lado izquierdo. Se pensó en la posibilidad de síndrome panencefálico

agudo de etiología viral (adenovirus, Coxsackie, Epstein Barr, CMV). Cuatro horas después aumentaron los datos de hemiparesia izquierdos y afasia; tuvo dos vómitos en "proyectil". Se solicitó TAC de cráneo; había mala diferenciación de substancias cerebrales que sugerían hipoperfusión subcortical, (Figs. 3 y 4) por lo que fue necesario intubarlo. Se inició un tratamiento enfocado al aspecto neurológico, con manitol, monitorización de PPC; no fue posible colocar un catéter ventricular para monitorización de PIC. No había alteraciones hemodinámicas.

El Servicio de Parasitología diagnosticó síndrome cerebeloso, con datos de focalización del V par. El



Figura 3. TAC de cráneo en fase contrastada. Cisternas basales y sistema ventricular de características normales en situación, morfológica y tamaño. Estructuras vasculares de características normales, sin reforzamientos de tipo patológico.



Figura 4. TAC cerebral en fase simple. Disminución del tamaño de ambos ventrículos laterales que indica compresión de los mismos, así como pérdida de la definición del parénquima cerebral, secundaria a intenso edema cerebral.

cuadro clínico y los antecedentes, especialmente el uso de agua salobre de un estero, con la que el paciente se lavó la cara sugirieron que había que descartar encefalitis granulomatosa por amibas de vida libre o bien una coccidioidomosis. Se tomó LCR directo y se hizo un frotis para búsqueda de amibas de vida libre y también para cultivo en búsqueda de hongos, intradermoreacción (IDR) con esferulina y coccidioidina e inmunodifusión en gel para búsqueda de anticuerpos contra hongos.

El Servicio de Infectología consideró que probablemente el enfermo tenía una encefalitis viral, ya que estas afecciones se manifiestan con ataxia y alteraciones de la conciencia. Se descartaron como etiología, Coxsackie, enterovirus, virus Epstein-Barr; menos probablemente herpes, porque éste causa parálisis del nervio facial. Se le dio tratamiento con aciclovir más amoxicilina o cefuroxime. Se envió LCR para búsqueda de herpes.

Laboratorios

PCR 0.9, complemento 163, C3 142 (91-161), C4 32 (15-41), AAN negativo, IgG 1244 (604-1228), IgM 121 (45-196), IgA (32-199), células LE negativa, DNA nativo negativo.

Se hizo nueva punción lumbar; el LCR tenía aspecto de agua de roca, sin película; células 27; polimorfonucleares 2%, monocitos 98%. Se enviaron muestras a parasitología, solicitando cultivo para hongos, búsqueda de amibas de vida libre y nuevo perfil viral. Los potenciales somatosensoriales provocados estaban disminuidos de amplitud.

El examen directo en fresco de LCR y tinción con negro de clorazol (Fig. 5) confirmó la presencia de amibas de vida libre del género *Acanthamoeba*. Se inició tratamiento con ketaconazol a 10 mg/kg/día; cloranfenicol 100 mg/kg/día y tetraciclina 35 mg/kg/día. Se hizo control de LCR en una semana. Se aplicó IDR con esferulina. Se revaloró al paciente y se decidió suspender la tetraciclina. Se inició tratamiento con sulfametoxazol/trimetoprina (TMP/SMX) 20 mg/kg/día.

Se trasladó al paciente al Servicio de Terapia Intensiva donde permaneció intubado durante seis días; se extubó y no hubo complicaciones. Los primeros tres días siguientes tuvo alteraciones del estado de alerta y alucinaciones visuales. Un electroencefalograma de control no mostró crisis convulsivas. El paciente fue mejorando; se inició la alimentación por vía oral con buena tolerancia. También mejoró el estado neurológico. Se trasladó al Servicio de Infectología. Se completó un tratamiento de 14 días con antimicrobianos:

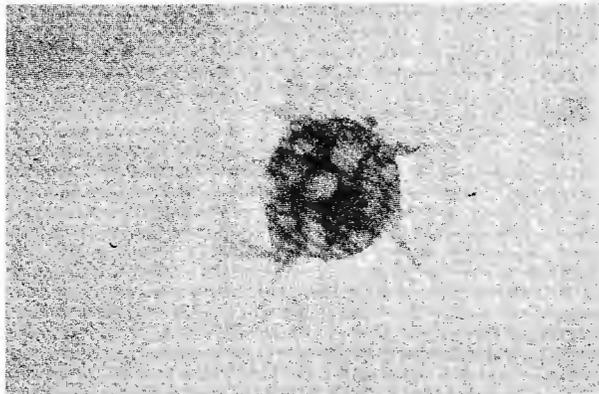


Figura 5. Fotomicrografía. Se observa un trofozoíto de *Acanthamoeba* spp. Tinción negro de clorazol. Microscopia de campo claro 100 x.

TMP-SMX, ketoconazol y cloranfenicol y continuó la mejoría clínica. Se dio de alta en buen estado general y sin complicaciones neurológicas.

DISCUSIÓN

Antes del informe de Culbertson en 1958, se consideraba a las amibas de vida libre como saprófitas y no patógenas. Fowler en 1965, en Australia publicó el primer caso de infección del SNC por amibas de vida libre; posteriormente se informó un caso en Estado Unidos y otro en Checoslovaquia. A partir de entonces se han descrito más de 160 casos en todo el mundo¹⁸. La enfermedad es bien conocida en Europa, Estados Unidos y Austria y el protozoario causal se ha encontrado en balnearios y piscinas. Se han diagnosticado varios casos en América Latina; el primero en México fue informado por Valenzuela y cols. en un adulto joven de Mexicali en 1984¹⁴. Otro caso en el país fue diagnosticado en vida en Monterrey y tratado con éxito a base de anfotericina B¹⁵. En 1989 López Corella y cols. presentaron el caso de un adolescente varón de 13 años de edad originario de Michoacán en quien se realizó el diagnóstico postmortem por el estudio del parénquima cerebral¹³.

La encefalitis por *Acanthamoeba* sp. es una enfermedad granulomatosa crónica que se manifiesta por déficit focal neurológico, signos de hipertensión endocraneana y características neurológicas sugestivas de una masa en expansión^{4,5}. Se ha visto con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, en los sometidos a trasplante de órganos; en quienes han recibido tratamiento con drogas antineoplásicas o con

antibióticos de amplio espectro; en los alimentados por vía parenteral; en quienes reciben ventilación mecánica o diálisis peritoneal; en pacientes con neoplasias malignas, especialmente linfomas^{8,9,12}.

La vía de diseminación a SNC es hematogena, con foco primario probable en piel o vías respiratorias, riñón o intestino; además se le puede aislar de la boca y nasofaringe de individuos asintomáticos¹⁸.

Existen dos formas clínicas, la benigna y la maligna; esta última se caracteriza por áreas de necrosis en el SNC, inflamación crónica de tipo granulomatosa con presencia de células de Langhans. La benigna por encefalitis necrosante con mínima respuesta inflamatoria subaguda y sin reacción granulomatosa^{2,7}.

Su pronóstico es malo para la vida y la función; la mortalidad es hasta de 60%¹¹. En la mayoría de los casos el diagnóstico se hace postmortem⁶.

La *Acanthamoeba* spp. es una amiba de vida libre del phylum *Sarcomastigophora*, orden *Amoebida*, superorden *Acanthopodina*, familia *Acanthamoebidae*. Su ciclo de vida incluye el trofozoíto, que es la forma vegetativa, que puede formar quistes si las condiciones son desfavorables y revertir a su forma inicial si son apropiadas¹. Los trofozoítos se reconocen por la presencia de apéndices espinosos delgados de 20 a 40 micrómetros. Su citoplasma es granular y tiene un núcleo central único, largo, denso, rodeado de una zona clara; su diámetro medio es de 6 micrómetros. Pueden identificarse en el tejido del SNC de animales o de humanos infectados, por la presencia de nucléolos esféricos, centrales, rodeados de un halo claro alrededor del núcleo^{1,3}.

La *Acanthamoeba* spp. tiene una membrana electrónicamente densa. El citoplasma contiene ribosomas libres, algunas vesículas pequeñas, túbulos, grupos de fibrillas y un número variable de sistemas citoplásmicos y organelos.

Los quistes se caracterizan por una doble envoltura; su diámetro promedio es de 12.5 a 16.2 micrómetros. Las formas de los quistes pueden ser esféricas, estrelladas, hexagonales, poligonales, etc.¹.

Las amibas patógenas de vida libre existen frecuentemente en colecciones de agua contaminada, lagos, lagunas o albercas, con temperatura elevada, que sirve de reservorio potencial para su proliferación; crecen mejor a temperaturas entre 25 y 35°C. Se distribuyen en todo el mundo, pero se desconocen su frecuencia y prevalencia^{1,7}.

Se han encontrado en la mucosa nasal y la orofaringe de individuos sanos, lo que puede deberse al transporte de trofozoítos o quistes por el aire.

Debido a sus características de oportunistas, la infección puede ocurrir en cualquier época del año, sin necesidad que haya contacto con el agua ¹.

La encefalitis por *Acanthamoeba spp.* es una enfermedad granulomatosa, crónica, que se manifiesta usualmente por déficit neurológico focal, signos de hipertensión intracraneal y datos sugestivos de una masa endocraneana en expansión. Los signos neurológicos focales aun siendo sutiles y la evidencia radiológica de masas avasculares que ocupan los espacios con lesión de la barrera hematoencefálica en un paciente con encefalitis, debe alertar al médico sobre la posibilidad de una enfermedad granulomatosa ^{1,2,4,5,12}.

Las infecciones virales, bacterianas y por hongos de la piel, han incrementado significativamente la frecuencia y severidad en pacientes inmunocomprometidos y a los sometidos a trasplante de órganos o bajo tratamiento con drogas antineoplásicas, antibióticos de amplio espectro, alimentación parenteral, ventilación mecánica o diálisis renal, que son más susceptibles a la infección. Otros factores adversos son las neoplasias (linfoma), enfermedades crónicas, drogadicción, trauma, quemaduras, condiciones geográficas y ocupacionales ^{1,2,8,9,12}.

La encefalitis por *Acanthamoeba spp.* se presenta en dos formas clínicas: la forma maligna se caracteriza por necrosis de tejido del SNC, inflamación crónica y reacción a cuerpo extraño. La forma benigna, por encefalitis necrosante, con mínima respuesta inflamatoria subaguda, sin reacción granulomatosa ^{1,2,7}.

La diseminación a SNC es por vía hematogena; el foco de origen probable puede ser la piel o las vías respiratorias. El período de incubación y el curso clínico se desconocen.

Los síntomas y signos son discretos y usualmente se presentan lentamente: irritabilidad, confusión, alucinaciones, mareos, somnolencia, letargo y cambios de conducta. La regla es que aparezcan signos de localización como crisis convulsivas, hemiparesia, parálisis de nervios craneales, diplopia, afasia, ataxia y papiledema. El evento final es el coma profundo que termina con la muerte ^{1,2,4}.

El tratamiento puede ser con clotrimazol, tetraciclina, ketoconazol y gentamicina; sin embargo, la *Acanthamoeba spp.* es la más resistente al tratamiento y puede crear tolerancia a los medicamentos.

Es importante el diagnóstico oportuno, como en el caso de Rodríguez Pérez y cols., diagnosticado por el examen del LCR, en el que se observaron trofozoítos de motilidad rápida ^{13,15}. El diagnóstico diferencial debe

hacerse con tumoraciones primarias o metastásicas del SNC, abscesos, tuberculoma e infección por hongos ^{1,4}.

El LCR se caracteriza por pleocitosis con predominio de polimorfonucleares, hiperproteíнемia e hipoglucorraquia. Un frotis en fresco de LCR permite visualizar los trofozoítos móviles de *Naegleria* con sus pseudópodos que pueden confundirse con leucocitos en movimiento; una tinción de LCR de hamtoxilina-eosina, Giemsa o Wright permitirá la observación directa de esta amiba por sus nucléolos densos. En la biopsia cerebral, la *N. fowleri* puede observarse también por tinciones o usando anticuerpos fluorescentes; además, es posible obtener el protozoario por cultivo empleando agar no nutritivo suplementado con coliformes.

Se han detectado antígenos de *Naegleria* circulante por inmunoprecipitación y se han demostrado anticuerpos fijadores de complemento anti-*Naegleria* en sujetos asintomáticos en quienes se ha detectado el parásito en la orofaringe. Estas pruebas serológicas específicas se pueden solicitar al Centro de Control de Enfermedades de EE.UU. mediante una solicitud especial ¹⁸.

El pronóstico es malo para la vida y la función; muere más del 60% de los enfermos por esta causa; en la mayoría se hace el diagnóstico post-mortem ^{6,11}. Por eso es importante el examen inmediato y dirigido del LCR en fresco ya que es la única posibilidad de identificación oportuna del parásito y del inicio del tratamiento ^{13,17}.

En conclusión, aún cuando es baja la frecuencia de infección por amibas de vida libre en nuestro medio, debe tomarse en cuenta en pacientes en quienes el diagnóstico de infección del SNC es de origen oscuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez AJ. Free-living amebas. Natural history, prevention, diagnosis, pathology and treatment of disease. Library of Congress Cataloging in Publication Data. Boca Raton Florida 1985;1-190
2. Martínez AJ. Free-living, amphizoic and opportunistic amebas. Brain Pathol 1997;7:583-98
3. Kodet R, Nohynkova E, Tichy M, Soukup J. Amebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris* in a Czech child: description of the first case from Europe. Pathol Res Pract 1998;194:423-9
4. Riestra Castañeda JM, Riestra Castañeda R, González Garrido A, Peña Moreno P, Martínez AJ. Granulomatous amebic encephalitis due to *Balamuthia mandrillaris*: report of four cases from Mexico. Am J Trop Med Hyg 1997;56:603-7



5. Griesemer DA, Barton LL, Reese CM, Johnson PC, Gabrielsen JA, Taiwar D. Amebic meningoencephalitis caused by Balamuthia mandrillaris. *Pediatr Neurol* 1994;10:249-54
6. Barnett ND, Kaplan AM, Hopkin RJ, Saubolle MA, Rudinsky MF. Primary amoebic meningoencephalitis with Naegleria fowleri: clinical review. *Pediatr Neurol* 1996;15:230-4
7. Scaglia M. Human pathology caused by free-living amoebae. *Ann Ist Super Sanita* 1997;33:551-66
8. Denney CF, Iragui VJ, Uber Zak LD, Karpinski NC, Ziegler EJ. Amebic meningoencephalitis caused by Balamuthia mandrillaris: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;25:1354-8
9. Feingold JM, Abraham J, Bilgrami S, Ngo N. Acanthamoeba meningoencephalitis following autologous peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:297-300
10. Kidney DD, Kim SH. Infections with free-living amebas: neuroimaging finding. *ARJ Am J Roentgenol* 1998;171:809-12
11. Lee HS, Shin HJ, La MS. The effect of silica on the development of experimental Acanthamoeba meningoencephalitis with reference to the macrophage role in mice. *Korean J Parasitol* 1994;32:259-66
12. Janitschke K, Martínez AJ. Animal model Balamuthia mandrillaris CNS infection: contrast and comparison in immunodeficient and immunocompetent mice: a murine model of "granulomatous" amoebic encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:815-21
13. López Corella E, De León B, De Jonckheere JF. Meningoencefalitis amibiana primaria por Naegleria fowleri en un adolescente de Huetamo, Michoacán, México. *Bol Med Hosp Infant* 1989;46:619-22
14. Valenzuela AG, López Corella E, De Jonckheere JF. Primary amoebic meningoencephalitis in a young male from northwestern Mexico. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1984;4:558-9
15. Rodríguez Pérez EG. Meningoencefalitis por Naegleria fowleri, informe de un caso. *Infectología (Méx)* 1984;4:263-6
16. Martínez AJ, Rodríguez Jurado P. Meningoencefalitis amibiana primaria. Revisión y presentación de cuatro casos. *Patología (Méx)* 1974;12:191-203
17. Rodríguez Jaramillo Y, Chávez Macías L, Olvera Rabiela J, Martínez J. Encefalitis por una nueva amiba de vida libre probablemente Lepromyxid. *Patología* 1989;27:137-41
18. Alpuche Aranda C, Santos Preciado JI. Infección del sistema nervioso central de origen oscuro: meningoencefalitis amibiana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989;46:583-5

VIII Congreso Nacional del Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

Del 2 al 5 de agosto del 2000

OAXACA, OAX.

**Mesas redondas, sesiones plenarias, simposios, conferencias magistrales,
desayunos académicos, trabajos libres, exposición de carteles.**

Informes e inscripciones

Turismo y Convenciones, Providencia 961, col. Del Valle 03100, México, DF. Tel.: 5523-3151 (con 10 líneas).

Lada sin costo 01 800 3 68 800. www.turycon.com.mx, e-mail: turycon@tag.acnet.net

Trabajos libres: Enviar trabajo completo al Dr. Sergio Carvajal o a la Sra. J. Tovar, Apdo. 22-310,
México, DF, 14091.

Fecha límite: 1 de junio del 2000.