

Enfermedades causadas por amebas de vida libre

Dr. Carlos Torres Viera

Dr. Eduardo Gotuzzo

Introducción

Las enfermedades causadas por amebas de vida libre en humanos han sido reconocidas por más de 35 años, cuando Malcolm Fowler y Rodney F. Carter reportaron los primeros cuatro casos humanos de meningoencefalitis producidas por estos microorganismos (1). Sin embargo, son identificadas cada vez con más frecuencia, no sólo como causantes de enfermedad en inmunosuprimidos, sino también en huéspedes sanos, por lo que podrían considerarse entre las llamadas enfermedades emergentes, y por lo tanto, son de mucho interés, no sólo para el médico generalista, sino también para el especialista y, como veremos más adelante debido a la frecuencia de lesiones dérmicas y nasales, muy especialmente para el otorrinolaringólogo.

Las amebas de vida libre se denominan de esa manera porque, aunque son capaces de vivir como parásitos también pueden hacerlo como organismos de vida libre. Ellas pertenecen a la superclase *Rhizopodea*, existiendo 3 géneros de amebas de vida libre asociadas a enfermedad en humanos: *Naegleria*, *Acanthamoeba* y la más recientemente identificada *Balamuthia* (antes conocida como *Leptomyxid*). Aunque diversas especies pertenecientes al género *Acanthamoeba* son capaces de producir enfermedad (*A. castellanii*, *A. culbertsoni*, *A. polyphaga*, etc.) sólo una especie de cada una de los otros dos géneros: *Naegleria fowleri* en el género *Naegleria* y *Balamuthia Mandrillaris*, en el género *Balamuthia* han sido identificadas como causantes de enfermedad en humanos (2, 3).

Ecología

Las amebas de vida libre del género *Naegleria* y *Acanthamoeba* han sido identificadas en distribuciones amplias alrededor del mundo, y se han aislado de diversos materiales tales como: agua de río, piscinas, tierra, agua mineral, unidades de aire acondicionado, equipos de diálisis, lentes de contactos e incluso de las secreciones nasales y exudados faríngeos de pacientes con enfermedades respiratorias, pero también de pacientes sanos (4). *Acanthamoeba* spp. ha sido aislada igualmente de medios de cultivos bacterianos, fúngicos y de células mamarias y se ha determinado que pueden contener Legionellas y mycobacterias en su interior (5).

Balamuthia, por su parte, no ha sido aislada del medio ambiente y sólo se ha identificado en especímenes de biopsias o autopsias (3,6).

Manifestaciones Clínicas

Las enfermedades producidas por las amebas de vida libre son de tres tipos: meningoencefalitis primaria amebiana, encefalitis granulomatosa amebiana y queratitis.

La meningoencefalitis primaria amebiana es producida por *Naegleria fowleri* y ocurre de manera más típica en niños y adultos jóvenes, los cuales con frecuencia tienen el antecedente de haberse bañado en piscinas o lagos (4). El periodo de incubación se calcula entre uno y quince días. Su curso es rápidamente fatal, presentándose el fallecimiento de la gran mayoría de los pacientes en

la primera semana después del inicio de los síntomas (6). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son las de una meningoencefalitis con fiebre, cefalea intensa, náuseas vómitos, y signos de irritación meníngea. Se continúa con confusión, irritabilidad, episodios convulsivos, déficits neurológicos focales y coma (4). Se considera que la vía de penetración de la ameba es a través de la mucosa nasal y la lámina cribiforme, siguiendo el trayecto de los nervios olfatorios hasta llegar al cerebro en donde invade los bulbos olfatorios en primer termino y luego las regiones más posteriores del cerebro (6).

La encefalitis granulomatosa amebiana producida por la infección con *Acanthamoeba* spp. o *Balamuthia mandrillaris*, por el contrario se caracteriza por un curso clínico insidioso, prolongado pero igualmente fatal (8). Las características clínicas corresponden a las de lesiones de ocupación de espacio intracerebrales con convulsiones y déficit focales, tales como: hemiparesia y lesiones de pares craneales, en especial del tercer y sexto par. Alteraciones del sensorio, cefalea y rigidez de nuca son igualmente comunes, sin embargo, la fiebre suele ser esporádica y de bajo grado. En ocasiones se presentan cuadros de neumonitis, insuficiencia renal o hepática y sépsis (9). Es importante señalar las características clínicas de la encefalitis granulomatosa amebiana producida por la *Balamuthia mandrillaris*. Esta infección ha sido descrita en forma creciente en el mundo. En Latinoamérica han sido reportados casos en Venezuela (10), México y Perú considerándose estas dos últimas naciones como áreas endémicas. En el año 2000 uno de los autores (EG) reportó la descripción de 30 casos diagnosticados en Perú desde 1985 (11). Las edades de los pacientes oscilaban entre 6 y 63 años, aunque cerca de la mitad de los casos eran menores de 15 años y la mayoría de sexo masculino. La exposición a aguas de ríos y acequias fue frecuentemente reportada 29/30. 29 de estos pacientes presentaron lesiones cutáneas entre 2 semanas y tres meses previos al inicio de los síntomas por lesión del sistema nervioso central. Las lesiones cutáneas más comunes fueron placas nasales o paranasales de color violáceo, infiltrativas, deformantes, no dolorosas. Igualmente se presentaron formas ulcerativas extrafasciales, lesiones en cavidad oral, en especial en paladar y adenopatías cervicales. Una vez comprometido el sistema nervioso central el curso fue rápido hacia la muerte en 2 a 12 semanas.

La queratitis por *Acanthamoeba* es una entidad clínica producida por *Acanthamoeba* spp., caracterizada por la inflamación crónica de la cornea. Esta enfermedad se asocia con el uso de lentes de contacto, trauma ocular y exposiciones a aguas contaminadas (6,12). Las manifestaciones clínicas son similares a otras formas de queratitis con dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, conjuntiva congestiva y en casos avanzados disminución de la agudeza visual. La cornea dañada muestra un infiltrado anular característico.

Hallazgos Anatomopatológicos

En la meningoencefalitis primaria amebiana se aprecian los hemisferios cerebrales edematizados con congestión aracnoidea. Los hallazgos característicos al examen microscópicos son necrosis y focos recientes de hemorragia en el parénquima cerebral. Los trofozoitos de ameba se observan en el espacio perivascular pero no se evidencian formas quísticas. El exudado leptomeníngeo esta compuesto de leucocitos polimorfonucleares, eosinófilos y pocos macrófagos y linfocitos (6).

Por su parte La encefalitis granulomatosa amebiana demuestra áreas multifocales de destrucción cortical, hemorragia y necrosis con células gigantes multinucleadas en los hemisferios cerebrales,

los ganglios basales y el cerebelo. Dentro de estas lesiones se evidencia la presencia de trofozoitos pero también quistes de amebas (6).

Finalmente, en la queratitis por *Acanthamoeba* se demuestra destrucción corneal con infiltrado de leucocitos polimorfonucleares y trofozoitos y quistes de ameba infiltrando las capas corneales.

Diagnóstico

Meningoencefalitis Amebiana Primaria

Desde el punto de vista clínico la meningoencefalitis amebiana primaria no se distingue de otras formas de meningoencefalitis, sean estas bacterianas o virales. De la misma manera, el uso de neuro-imágenes (tomografía de cráneo) no proporciona diagnóstico específico de esta enfermedad. El examen del líquido cefalorraquídeo se caracteriza por elevación de la presión de apertura, pleocitosis con predominio de leucocitos polimorfonucleares y elevación de las proteínas con glucosa usualmente en valores normales o si acaso discretamente disminuidos. La clave diagnóstica viene dada por la presencia de trofozoitos de amebas, que miden entre 9 y 14 micras de diámetro, con movimientos unidireccionales al examen al fresco o con tinción de Giemsa del líquido cefalorraquídeo (6).

Encefalitis Granulomatosa Amebiana

Nuevamente, en esta enfermedad las manifestaciones clínicas son inespecíficas, sin embargo, los estudios radiológicos (tomografía de cráneo y resonancia magnética nuclear) demuestran lesiones de ocupación de espacio únicas o múltiples, hipodensas y no reforzadas por el uso de contraste que obligan a establecer diagnóstico diferencial con abscesos o tumores cerebrales, así como hematoma intracerebral. El estudio del líquido cefalorraquídeo no demuestra anomalías específicas de esta enfermedad, caracterizándose por pleocitosis linfocítica con elevación discreta de las proteínas y glucosa normal. Al contrario de la meningoencefalitis primaria amebiana no se detecta la presencia de amebas en el líquido cefalorraquídeo en la gran mayoría de los casos (9). Por otra parte, la realización de biopsias de tejido cerebral o piel son de valor en el diagnóstico de la enfermedad porque permitirían demostrar la presencia de trofozoitos o quistes de amebas en los tejidos. Aunque la diferenciación de las especies de ameba (*Acanthamoeba* vs. *Balamuthia*) es difícil con el uso de microscopía del luz es posible hacer la distinción entre uno y otro género, ya que los trofozoitos de *Balamuthia* pueden tener más de dos nucleolos en el núcleo, mientras que las *Acanthamoebas* sólo tienen uno. Las diferencias en las formas quísticas son aun más discretas y por lo tanto más difícil de establecer el diagnóstico específico de género. Sin embargo, y debido a claras diferencias antigénicas entre ambas amebas, ellas pueden ser diferenciadas mediante análisis de inmunofluorescencia, utilizando para ello anticuerpos específicos. Por lo tanto esta última técnica o el uso de microscopía electrónica suelen ser necesarios para el diagnóstico definitivo diferencial en tejidos.

Finalmente, aunque *Balamuthia* no se ha logrado cultivar, las amebas del género *Acanthamoeba* son fácilmente cultivables en platos de agar enriquecidos con bacterias.

Queratitis por *Acanthamoeba*

El diagnóstico de esta enfermedad no es complicado ya que los quistes y trofozoitos de *Acanthamoeba* son fácilmente observables raspados o biopsias de lesiones corneales, a partir de los cuales pueden también ser cultivados.

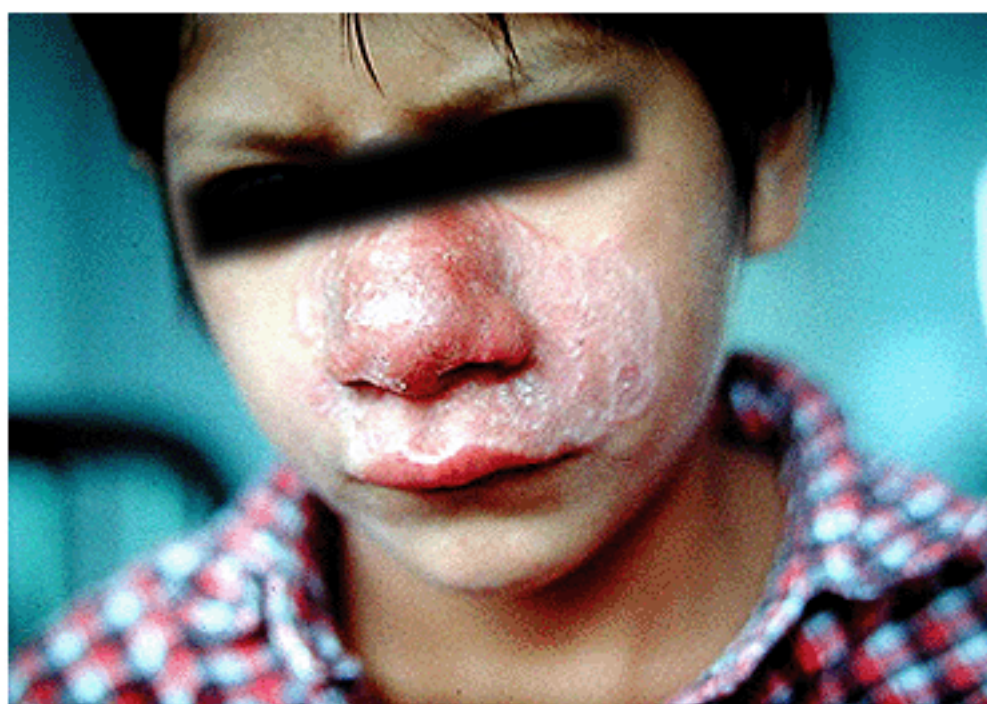
Tratamiento

Lamentablemente el tratamiento de las enfermedades producidas por amebas de vida libre es extremadamente frustrante. La meningoencefalitis primaria amebiana ha sido sobrevivida sólo por muy pocas personas y se considera el uso simultáneo de varios agentes, siendo las drogas más utilizadas amphotericina B, miconazol y rifampicina. En el caso de la encefalitis granulomatosa amebiana el pronóstico es igualmente pobre y solo pocos pacientes se han recuperado. Se han utilizado diversos tratamientos con drogas únicas o combinaciones de drogas, entre ellas sulfametazina, ketokonazole, anfotericina B, clorohexidina, etc.

La queratitis por *Acanthamoeba* ha sido tratada con éxito en algunos casos con el uso tópico de propamidine, brolene, ketoconazol, clotrimazol, neosporina, etc. Cuando el tratamiento médico ha fracasado, se sugiere que ha recurrido a cirugía con la realización de keratoplastia, debridamiento y trasplante corneal. Sin embargo, es muy importante la erradicación de la enfermedad antes del trasplante corneal, ya que se han reportado casos de recurrencia de la misma, una vez ocurrido el trasplante, probablemente debido a la persistencia de quistes de ameba en el estroma corneal.

Bibliografía

1. **Fowler M, Carter RF.** Acute Pyogenic Meningitis Probably Due to *Acanthamoeba* sp.: A Preliminary Report. *Br Med J* 1965; 2: 740-743
2. **Carter RF.** Primary Amoebic Meningo-Encephalitis. An Appraisal of Present Knowledge. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1972; 66: 193-213
3. **Visvesvara GS, Schuster FL, Martinez AJ.** *Balamuthia mandrillaris*, N.G., N.Sp., Agent of Amebic Meningoencephalitis in Human and Other Animals. *J Euk. Microbiol* 1993; 40 (4): 504-514
4. **John DT.** Primary Amebic Meningoencephalitis and the Biology of *Naegleria Fowleri*. *Ann Rev Microbiol* 1982; 36: 101-23
5. **Jonckheere JF.** Ecology of *Acanthamoeba*. *Rev Infect Dis* 1991; 13(Suppl 5): S385-387
6. **Martinez AJ, Visvesvara GS.** Free-living, Amphizoic and Opportunistic Amebas. *Brain Pathology* 1997; 7: 583-598
7. **Marciano-Cabral F., Puffenbarger R, Cabral GA.** The Increasing Importance of *Acanthamoeba* Infections. *J Euk Microbiol* 2000; 47 (1): 29-36
8. **Jonckheere JF.** Ecology of *Acanthamoeba*. *Rev Infect Dis* 1991; 13(Suppl 5): S385-387
9. **Martinez JA.** Infection of the Central Nervous System Due to *Acanthamoeba*. *Rev Infect Dis* 1991; 13(Suppl 5): S399-402
10. **Rodríguez R, Mendez O, Molina O, Luzardo G, Martinez AJ, Visvesvara GS, et al.** Infección del Sistema Nervioso Central por Amebas de Vida Libre: Comunicación de Tres Nuevos Casos Venezolanos. *Rev Neurol* 1998; 26 :1005-1008
11. **Gotuzzo E, Cabrera J, Bravo F, Velarde C, Delgado W, Echevarria J, Chaparro E, Campos P, Cok J, Recavarren S, Visvesvara G.** Infection by *Balamuthia Mandrillaris*. Report of 30 cases at the Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Peru. Abstract 18.005. 9th International Congress of Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina. April 2000.
12. **Meisler DM, Rutherford I.** *Acanthamoeba* and disinfection of soft contact lenses. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 5): S410-412
13. **Osato MS, Robinson NM, Wilhelmus KR, Jones DB.** In Vitro Evaluation of Antimicrobial Compounds for Cysticidal Activity Against *Acanthamoeba*. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 5): S431-435



Ambas imágenes muestran lesiones en piel por amebas de vida libre