

AMEBAS DE VIDA LIBRE EN LESIONES CUTÁNEAS

REPORTE DE 4 CASOS

Free-living amoebae in skin lesions: report of 4 cases

Carlos Galarza^{1,2,3}, Ericson Gutiérrez^{1,2}, Martha Uribe^{1,2}, Willy Ramos^{1,2,3}, Alex Ortega¹, Jack Ávila^{1,2,3}, Jorge Hanco^{1,3}, Yrma Espinoza⁴, Manuel Espinoza^{4,5}, Marco Navimcopa⁴, Deny Gámez⁶

RESUMEN

Las amebas de vida libre son organismos anfitriónicos que afectan al hombre produciendo diversas patologías. Los géneros de importancia son *Acanthamoeba*, *Naegleria*, *Balamuthia* y recientemente *Sappinia*. Se describen cuatro casos de compromiso cutáneo por amebas de vida libre del género *Acanthamoeba* tres pacientes inmunocomprometidos y uno inmunocompetente. Los inmunocomprometidos presentan lesiones ulcerativas necrotizantes que no llegan a alcanzar al sistema nervioso central. El paciente inmunocompetente presentó un tumor en párpado inferior derecho e hizo compromiso neurológico severo de evolución fatal.

Palabras clave: Amebas de vida libre; *Acanthamoeba*.

Fecha de recepción: 5 de diciembre de 2005. Fecha de aceptación: 20 de enero de 2006.

Dermatol Peru 2006;16(1):36-40

ABSTRACT

Free living amoebae are anfitrionic organisms that affect people producing different pathologies. The sorts of importance are *Acanthamoeba*, *Naegleria*, *Balamuthia* and lastly, *Sappinia*. We described four cases of free living amoebae with cutaneous compromise belonging to *Acanthamoeba* sort. Three cases were immunocompromised and one case was immunocompetent. The immunocompromised patients presented necrotizing ulcerated lesions that did not reach to the central nervous system. The immunocompetent patient presented inferior eyelid with swelling that progressed to severe neurological commitment with fatal evolution.

Keywords: Free living amoebae; *Acanthamoeba*.

INTRODUCCIÓN

Las amebas de vida libre (AVL) son un grupo de protozoarios Rhizopodos del Orden Amoebida (*Acanthamoeba*) y Orden Schizopyrenida (*Naegleria* y *Balamuthia*). Reciben esa de-

nominación porque son anfitriónicas, es decir, capaces de vivir en el medio ambiente y actuar como parásitos en el ser humano. Se les puede encontrar en suelo, agua y aire⁽¹⁾. Accidentalmente pueden ocasionar trastornos potencialmente mortales. Se conocían tres géneros de importancia médica: *Acanthamoeba*, *Naegleria* y *Balamuthia*, pero recientemente se reportó un caso de infección cerebral por *Sappinia*⁽²⁾. El ciclo de vida de las AVL presenta 2 fases: trofozoíto y quístico, además de un estadio flagelar para *Naegleria*⁽³⁾.

Las AVL pueden atacar al sistema nervioso central produciendo dos tipos de lesión características: Infecciones oportunistas como Encefalitis granulomatosa amebiana (EGA) por *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Sappinia*; e infecciones no oportunistas como Meningoencefalitis amebiana primaria (MAP) por *Naegleria*⁽⁴⁾. Además, *Acanthamoeba* y *Balamuthia* producen lesiones oculares como queratitis y úlceras corneales, así como lesiones primarias en piel.⁽¹⁾

A continuación describimos 4 casos de amebiasis cutánea que se presentaron en el Hospital Nacional Dos de Mayo desde 1996 hasta el año 2005. De los cuatro casos, tres son en pacientes inmunocomprometidos con lesiones ulcerativas y uno es inmunocompetente con una lesión tumoral.

1. Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).

2. Servicio-Cátedra Dermatología Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM).

3. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

4. Instituto de Medicina Tropical. UNMSM.

5. Instituto Nacional de Salud

6. Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú.



Figura 1.

CASO CLÍNICO 1

Paciente varón, de 25 años de edad, natural y procedente de Lima (Lima Cercado) con diagnóstico de VIH un año antes. Negó otros antecedentes de importancia. Ingresó por diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Al examen físico paciente en mal estado general, regular estado de nutrición, piel tibia, elástica, turgente. Se apreciaron lesiones ulcerativas y necrotizantes de 3 meses de evolución localizadas en dorso torácico que iniciaron como pústulas dolorosas (Figura 1). Resto del examen físico sin alteraciones.

Exámenes auxiliares: En la biopsia de la úlcera se encontraron trofozoítos y quistes de amebas de vida libre. En el cultivo de la muestra –realizado en el Instituto de Medicina Tropical de la UNMSM- se observó el crecimiento de *Acanthamoeba spp.*

El paciente recibió tratamiento antituberculoso mejorando el cuadro pulmonar; para cubrir la amebiasis, recibió itraconazol y anfotericina B con lo cual remitieron las lesiones.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo femenino, de 31 años de edad, natural y procedente de Huachipa, con diagnóstico de VIH por más de 2 años. Su esposo falleció un año antes por VIH-sida. Negó otros antecedentes de importancia. Se hospitalizó por presentar sinusitis y diarrea crónica. Al examen físico paciente en regular estado general y de nutrición. Piel tibia, elástica,



Figura 2.

turgente, con ictericia marcada. Se observó múltiples lesiones ulcerocostrosas necrotizantes en miembros inferiores de 4 meses de evolución (Figura 2). Resto del examen físico sin alteraciones.

Exámenes auxiliares: En la biopsia de la lesión se observaron trofozoítos y quistes de amebas de vida libre. El cultivo –realizado en el Instituto de Medicina Tropical de la UNMSM- resultó positivo para *Acanthamoeba spp.*

La paciente recibió tratamiento con Itraconazol y el cuadro remitió parcialmente. Seis meses después reingresó al hospital por criptococosis diseminada y tuberculosis miliar. Recibió tratamiento específico pero el cuadro no remitió. Luego de una semana falleció.



Figura 3.



CASO CLÍNICO 3

Paciente varón, de 22 años de edad, natural y procedente de Madre de Dios con diagnóstico previo de VIH. Negó otros antecedentes de importancia. Ingresó por presentar lesiones en miembro inferior derecho y en muñeca derecha. Al examen físico: Paciente en regular estado general y de nutrición. Piel tibia, elástica, turgente. Lesión ulcerativo necrotizante a nivel de miembro inferior derecho además y lesión similar en muñeca derecha (Figura 3).

Debido a la fuerte sospecha de leishmaniasis cutánea recibió antimonio de n-metilglucamina, por 30 días.

Exámenes auxiliares: Se realizó biopsia y cultivo de la muestra, procesada en el Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. El cultivo resultó positivo para *Acanthamoeba spp.*, sin embargo, el paciente ya había salido de alta por haber remitido las lesiones con la medicación administrada.

CASO CLÍNICO 4

Paciente varón de 28 años, procedente de Arequipa. Cinco años antes presentó lesión cutánea a nivel de la rodilla izquierda con adenopatías inguinales, femorales y axilares bilaterales. Recibió tratamiento específico por 6 meses remitiendo el cuadro. Además, refirió nadar en estanque y piscinas desde niño, siendo la última vez un año antes del ingreso. Debido a la presencia de adenopatías cuatro meses antes del ingreso, se le realizó biopsia de ganglio y se le diagnosticó linfadenitis tuberculosa. Recibió tratamiento antituberculoso específico, ciprofloxacino y prednisona. Debido a cefalea frontal y occipital progresiva e intensa (desde un mes antes del ingreso), se le realizó una tomografía cerebral y se le diagnosticó linfoma, descartada luego en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas.

Por este motivo ingresó al Hospital Nacional Dos de Mayo. Al examen físico paciente en mal estado general, buen estado de nutrición. Piel tibia, elástica, turgente. Se observaron adenopatías múltiples y un tumor de 4 x 3 cm (Figura 4) que comprometía todo el párpado inferior derecho (con crecimiento progresivo desde 6 meses antes del ingreso).

Exámenes auxiliares: La biopsia de piel del párpado presentó trofozoítos y quistes de amebas de vida libre (Figura 8) con invasión de la pared de los vasos sanguíneos.

El tratamiento fue hecho con anfotericina B, corticoides, itraconazol y fluconazol. El paciente permanece 11 días hospitalizado con evolución desfavorable hasta que fallece.

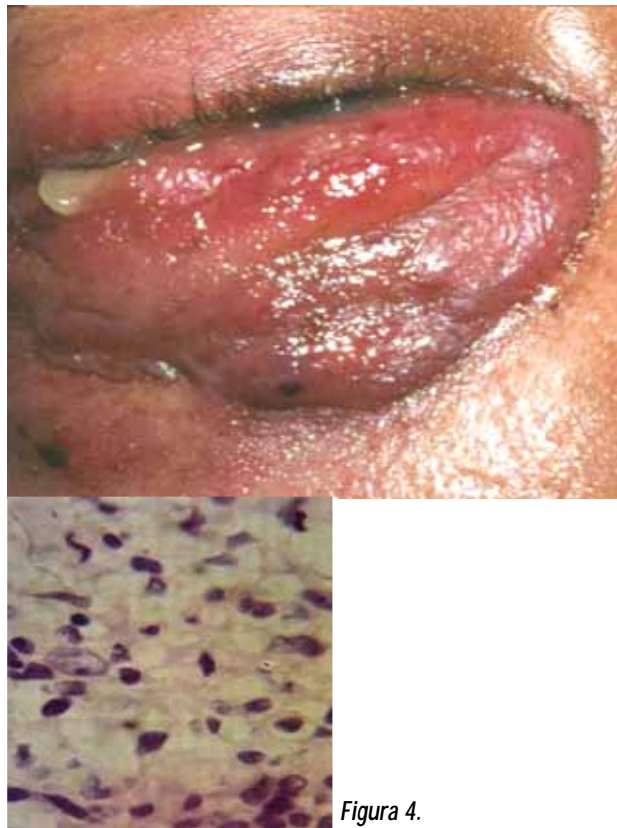


Figura 4.

DISCUSIÓN

En 1958, Culberston da a conocer que las amebas de vida libre eran patógenas para animales de experimentación⁽⁵⁾. Sin embargo, no es hasta el año 1965 que Fowler reportó el primer caso de infección humana por AVL (*Naegleria*)⁽⁶⁾. La primera infección humana por *Acanthamoeba* fue descrita por Jager, en 1972⁽⁷⁾. El primer caso reportado por *Balamuthia* fue descrito por Visvesvara, en 1990⁽⁸⁾. Recientemente Gelman reportó una nueva AVL patógena: *Sappinia diploidea*⁽²⁾.

Naegleria ha sido aislada del suelo y agua pero no es tan ubicua por ser sensible a las condiciones medio ambientales como la sequedad y pH extremos. La MAP por *Naegleria fowleri* usualmente afecta a niños y jóvenes sanos con una historia reciente de 7 a 10 días de exposición a fuentes de agua contaminadas como lagos, piscinas, estanques, arroyos y fango, preferentemente en los meses de verano^(9,10).

El compromiso cutáneo por AVL es producido por *Balamuthia* y *Acanthamoeba*. *Balamuthia* (previamente conocida como *ameba Leptomyxide*) está presente en tierra y posiblemente en agua. Las puertas de entrada son a través de la piel y el tracto respiratorio alto⁽¹¹⁾. *Balamuthia* es capaz de infectar tanto a hospederos sanos como inmunocomprometidos.



La puerta de entrada de *Acanthamoeba* es a través de piel o a través del tracto respiratorio alto por quistes llevados por corrientes de aire⁽¹²⁾. Presenta una distribución cosmopolita y ha sido aislada en una amplia variedad de hábitats incluyendo suelos desde regiones tropicales hasta las regiones polares, arena de playa⁽¹³⁾, macetas, piscinas^(14,15), aguas geotermales⁽¹⁵⁾, acuarios caseros, aguas servidas y desagües. En el ambiente hospitalario, se ha aislado de tinas de hidroterapia, sistemas de calefacción, ventilación y unidades de aire acondicionado. También se han aislado del líquido de lentes de contacto⁽¹⁾ y de secreciones en la boca de pacientes asintomáticos⁽¹⁶⁾.

Se conoce que *Acanthamoeba* produce EGA, infecciones cutáneas, sinusitis y queratitis amebiana. A diferencia de la MAP que presenta un curso fulminante, la EGA es de presentación insidiosa (semanas, meses o años)⁽¹⁷⁾. La vía de diseminación al sistema nervioso central es hematogena con foco primario en la piel o vías respiratorias.

En su estadio quístico, *Acanthamoeba* se encuentra protegida del medio ambiente pudiendo sobrevivir hasta 20 años⁽¹⁸⁾. El quiste tiene 2 paredes compuestas por celulosa: el endoquiste y el exoquiste. La pared posee poros los cuales permiten a la ameba emerger de su estadio quístico al estadio de trofozoíto⁽¹⁾.

En el medio ambiente el estadio de trofozoíto de la *Acanthamoeba* presenta unseudópodo denominado acantopodio y sobreviven en el medio ambiente, especialmente, en medio acuático a temperaturas variables entre 25 y 35°C a pH ligeramente neutro. Los aislamientos clínicos pueden crecer a 37°C; algunos, particularmente aquellos provenientes de infecciones corneales, crecen óptimamente a temperaturas menores a las del cuerpo humano (30 °C)⁽¹⁹⁾.

Como trofozoíto, *Acanthamoeba* se alimenta de ciertas bacterias cuando vive en el medio ambiente, tanto así que se le involucra un papel como acarreador de algunas de ellas (proceso denominado endosimbiosis). Entre las más importantes tenemos a *Legionella spp.* involucrada en neumonías adquiridas en la comunidad y en neumonías nosocomiales; también está asociada a neumonías atípicas, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. *In vitro* se ha demostrado que *Acanthamoeba* puede transportar a las siguientes bacterias: *Aflia felis*, *Burkholderia cepacia*, *Escherichia coli O157*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis*, *Simkania negevensis* y *Vibrio cholerae*⁽²⁰⁾.

El número de casos reportados por *Acanthamoeba* a nivel mundial se estima en aproximadamente en 200 casos para infección sistémica y más de 3000 casos reportados para queratitis amebiana⁽¹⁾.

En Perú, en 1979, Arce y Asato demuestran un caso de encefalitis por *Acanthamoeba*. En 1996, Narváez encontró 4 casos de encefalitis amebiana por *Acanthamoeba*⁽²¹⁾. En el Instituto de Medicina Tropical de la UNMSM, hasta 1996, se reportó 10 casos de acanthamoebiasis aisladas de úlceras cutáneas. Posteriormente, en el año 2000, reportó un caso de acanthamoebiasis cutánea⁽²²⁾ y en el año 2002, 3 casos más de acanthamoebiasis, 2 con compromiso cutáneo y uno con compromiso ocular⁽²³⁾.

En el Instituto Nacional de Salud, desde 1995 a la actualidad, se encontraron 3 casos de acanthamoebiasis con compromiso ocular (*Comunicación verbal Dra. María Beltrán coordinadora de laboratorio de enteroparásitos - CNSP/INS*). Entre los meses de abril y mayo de 1999 se aislaron muestras de 15 pacientes positivas para *Acanthamoeba* en el Servicio de Oftalmología del Hospital Cayetano Heredia⁽²⁴⁾.

En nuestro país se puede realizar el aislamiento e identificación de *Acanthamoeba* a partir de la muestra correspondiente según la localización de la lesión: LCR, hisopado corneal, biopsia o raspado de piel. También se realiza el examen directo con suero fisiológico y el cultivo que es el examen de mayor confiabilidad⁽²⁵⁾. Se deben hacer biopsias y examinarlas con hematoxilina-eosina y la inoculación sobre placas de agar, con un recubrimiento de *E. coli* para *Acanthamoeba*⁽²⁶⁾.

Como ya se mencionó, debido a que *Acanthamoeba* raramente afecta a personas inmunocompetentes, se le considera una infección oportunista. La enfermedad diseminada se ha descrito en pacientes con enfermedad hepática, trasplantes renales, diabetes mellitus, linfoma de Hodgkin y los que han recibido esteroides y/o quimioterapia. Además, hay un aumento reciente de esta entidad como consecuencia del sida.⁽²⁷⁾

En pacientes inmunocomprometidos, *Acanthamoeba* causa EGA, sinusitis, neumonitis, y dermatitis granulomatosa subaguda. Las lesiones de piel generalmente ocurren como una manifestación tardía de la enfermedad diseminada en pacientes con EGA. Sin embargo, la enfermedad cutánea se observa en pacientes con sida en ausencia del compromiso del sistema nervioso central como observamos en 3 de los casos clínicos descritos. Cerca del 50% de pacientes con *Acanthamoeba* tiene sinusitis crónica por *Acanthamoeba* aislada de la mucosa⁽²⁸⁾.

La acanthamoebiasis cutánea diseminada es una complicación rara del sida. Se debe sospechar infección por *Acanthamoeba* en cualquier paciente con sida con lesiones cutáneas y sin ninguna etiología conocida⁽²⁸⁾. En esta entidad, las lesiones de piel son típicamente papulonodulares firmes que drenan un material purulento y después se convierten en ulceraciones que no curan. Asimismo, han sido



reportadas otras lesiones como pústulas, celulitis, pápulas y placas induradas, nódulos subcutáneos y profundos, úlceras con bordes redondeados elevados y escaras⁽²⁸⁾.

Muchas drogas han sido utilizadas para la MAP (*N. fowleri*), EGA, infecciones cutáneas y nasofaríngeas (*Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, *S. diploidea*) y queratitis amébrica (*Acanthamoeba* spp.).

N. fowleri es altamente sensible a los agentes antifúngicos como anfotericina B, pero debido al retraso en el diagnóstico y al avance fulminante de esta enfermedad, se tiene como resultado a pocos sobrevivientes. Las infecciones nasofaríngeas, diseminadas y del sistema nervioso central causadas por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* han sido tratadas con mediano éxito con combinaciones de antimicrobianos incluyendo azoles (clotrimazol, miconazol, ketoconazol, fluconazol, itraconazol), pentamidina isetionato, 5-fluorocitosina, trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol), sulfadiazina⁽²⁰⁾ y claritromicina⁽²⁹⁾. El uso de combinaciones es recomendada para evitar patrones de resistencia. Una complicación es el riesgo de activación de los quistes durmientes que se forman *in situ* en las infecciones por *Acanthamoeba* y *Balamuthia*, las cuales pueden llevar al paciente a recaídas aunque clínicamente parecen completamente curados. Esto se ve en la queratitis por *Acanthamoeba* la cual responde bien al tratamiento con clorhexidina gluconato y polihexametileno biguanida, en combinación con propamidina isetionato, hexamidina o neomicina. La infección cutánea ha sido tratada con aplicaciones tópicas de clorhexidina gluconato y ketoconazol en crema⁽²⁰⁾.

Como en otras enfermedades infecciosas, la recuperación depende no solo de la terapia antimicrobiana sino también del estado inmune del paciente, la dosis infectiva, la virulencia de la cepa amebiana, y de qué tan temprano se establezca el diagnóstico y se inicie la terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schuster F, Visvesvara G. Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. *Int J Parasitol.* 2004; 34:1001-27.
- Gelman B, Rauf S, Nader R, Popov V, Bokowski J, Chaljub G, Nauta H. Amoebic encephalitis due to *Sappinia diploidea*. *J Am Med Assoc.* 2001; 285:2450-51.
- Preston M, King A. Locomotion and Phenotypic Transformation of the Amoeboid flagellate *Naegleria gruberi* at the Water-Air Interface. *J Euk Microb.* 2003; 50(4):245-51.
- Sungmi J, 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; 128:466-68.
- Culbertson C, Smith J, Minner J. *Acanthamoeba*: observations on animal pathogenicity. *Science.* 1958; 127:1506.
- Fowler M, Carter R. Acute pyogenic meningitis probably due to *Acanthamoeba* sp: a preliminary report. *Br Med J.* 1965;2:740-43.
- Jager B, Stamm W. Brain abscesses caused by free-living amoeba probably of the genus *Hartmannella* in a patient with Hodgkin's disease. *Lancet.* 1972;2:1343-45.
- Visvesvara G, Martinez A, Schuster F, Leitch G, Wallace S, Sawyer T, Anderson M. *Leptomyxid* amoeba, a new agent of amoebic meningoencephalitis in humans and animals. *J Clin Microbiol.* 1990;28:2750-56.
- Martinez A, Visvesvara G. Free-living, amphizoic, and opportunistic amoebae. *Brain Pathol.* 1997;7:583-98.
- Jayasekera S, Sissons J, Tucker J, Rogers C, Nolder D, Warhurst D, Alsam S, White J, Higgins E, Khan A. 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 Microb.* 2004;53:1007-12.
- Deetz T, Sawyer M, Billman G, Schuster F, Visvesvara G. Successful treatment of *Balamuthia* amoebic encephalitis: presentation of two cases. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1304-12.
- Abraham S, Lawande R. Incidence of free-living amoebae in the nasal passages of local population in Zaria, Nigeria. *J Trop Med Hyg.* 1982; 85(5):217-22.
- Booton G, Rogerson A, Bonilla T, Seal D, et al. Molecular and physiological evaluation of subtropical environmental isolates of *Acanthamoeba* spp., causal agent of *Acanthamoeba* keratitis. *J Eukaryot Microbiol.* 2004;51:192-200.
- Beltrán M, Uyema N. Amebas de vida libre en muestras de agua de piscinas del departamento de Lima. *Rev Per Med Exp.* 1997;14:29-33.
- Uscamayta A, Miranda U, Muñoz F. Búsqueda de amebas de vida libre (*Naegleria* y *Acanthamoeba*) en aguas de uso recreacional, geotermiales y geomedicinales en el Cusco. Quinto Congreso Peruano de Parasitología, Libro de Resúmenes, Setiembre 2002, resumen N° 203.
- Ortiz A, Vásquez O, Morales D, Llamas B. Encefalitis por amibas de vida libre del género *Acanthamoeba* spp. *Acta Pediatr Méx.* 2000;21(3):61-6.
- Pritzker A, Kim B, Agrawal D, Southern P, Pandya A. Fatal granulomatous amoebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris* presenting as a skin lesion. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2):38-41.
- Mazur T, Hadas E, Iwanicka I. The duration of the cyst stage and the viability and virulence of *Acanthamoeba* isolates. *Trop Med Parasitol.* 1995; 46:106-8.
- Schuster F, Visvesvara G. Efficacy of novel antimicrobials against clinical isolates of opportunistic amoebae. *J Eukaryot Microbiol.* 1998; 45:612-18.
- Schuster F, Visvesvara G. Opportunistic amoebae: challenges in prophylaxis and treatment. *Drug Resist Updat.* 2004;7:41-51.
- Narváez J. Encefalitis amebiana primaria granulomatosa. *Diagnóstico.* 1996;35:13-9.
- Navarro P, Tejada A, Suárez R, Espinoza Y. Presentación de un caso de acanthamoebiasis cutánea procedente de Cajamarca. Cuarto Congreso de Parasitología, Libro de Resúmenes, Setiembre 2000.
- Huapaya P, Espinoza Y, Jiménez S, Tejada A, Suárez R. Aislamiento de amebas de vida libre en el Instituto de Medicina Tropical 'Daniel A. Carrión' UNMSM. Cuarto Congreso de Parasitología, Setiembre 2000.
- Suárez R, Olaya J, Miranda E. Aislamiento de amebas de vida libre en pacientes del servicio de Oftalmología del hospital Cayetano Heredia. V Congreso Peruano de Parasitología, Setiembre 2000.
- Espinoza Y, Huiza A. Manual de prácticas y Atlas de Parasitología Humana. Tercera edición. Facultad de Medicina UNMSM. 2005.
- Levine S, Goldstein A, Dahdouh M, Blank P. Cutaneous acanthamoeba in a patient with AIDS: A case study with a review of new therapy. *Cutis.* 2001;67(5):377-81.
- Sisson JP, Kemper C, Loveless M. Disseminated *Acanthamoeba* infection in patients with AIDS: case reports and review. *Clin Infect Dis.* 1995;20: 1207-16.
- Murakawa G, McCalmont T, Altman J. Disseminated acanthamebiasis in patients with AIDS. *Arch Dermatol* 1995;131:1291-96.
- 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.