

CASO CLÍNICO

Balamutiasis primaria cutánea

Primary cutaneous balamuthiasis

Karen Paucar¹, Manuel Del Solar^{2,3}, Francisco Bravo^{2,3}, Martín Salomón^{2,3}, Lucie Puell^{2,3}, Karina Feria^{2,3}, César Ramos^{2,3}, Patricia Giglio¹

RESUMEN

La balamutiasis primaria cutánea fue descrita por primera vez por Reed como una placa asintomática localizada en zona centro-facial, que en ocasiones puede también presentarse en zonas periféricas como extremidades (generalmente rodilla) o tronco y suele progresar a una lesión infiltrativa que ocasionalmente se ulcera. Tiene un curso clínico imprevisible, ya que puede diseminarse a cerebro en semanas a años. El tratamiento hasta la fecha no está definido aunque se han ensayado múltiples opciones de acuerdo al escenario clínico. Se presenta el caso de un paciente varón de 46 años de edad aficionado de la jardinería, quien presentó lesión en rodilla derecha correspondiente a balamutiasis, la cual respondió favorablemente al tratamiento con miltefosin, itraconazol y albendazol.

Palabras clave: Amebas de vida libre, Balamutiasis, Placa infiltrada, Úlcera.

SUMMARY

Primary cutaneous balamuthiasis was first described by Reed as a centro-facial asymptomatic plaque, which sometimes can also appear in peripheral areas such as extremities (usually knee), or trunk, and often progresses to an infiltrative lesion that occasionally becomes ulcerated. It has an unpredictable clinical course, since it can spread to the brain, in weeks or years. Treatment to date is undefined, although multiple options have been tested according to the clinical setting. We present the case of a male patient aged 46 years, gardening enthusiast, who had a knee injury diagnosed as balamuthiasis, and which responded favorably to treatment with miltefosine, itraconazole and albendazole.

Key words: Free-living amoeba, Balamuthiasis, Infiltrated plaque, Sore.

INTRODUCCIÓN

Las amebas de vida libre son protozoarios anfitrónicos, denominados así por su capacidad de vivir en el medio externo (exozoico), en una diversidad de hábitats, y como parásito facultativo en el ser humano o animales (endozoico). No están adaptadas al parasitismo, ya que terminan con la vida del hospedero que invaden^{1,2}.

Hasta el momento se describen cuatro géneros, *Naegleria fowleri*, *Balamuthia mandrillaris*, *Sappinia diploidea* y *Acanthamoeba sp.*, cada uno de los cuales posee una especie patógena para el ser humano^{1,3} a excepción

de *Acanthamoeba sp.*, que cuenta con cuatro especies patógenas: *A. culbertsoni*, *A. castellanii*, *A. polyphaga* y *A. astronyxis*; cada una puede producir cuadros anatomo-clínicos diferentes o compartir algunas características.

El compromiso cutáneo puede presentarse por *Acanthamoeba sp.* (dermatitis acantamebiana) o por *Balamuthia mandrillaris* (balamutiasis). Puede ser primario cuando existe una herida abierta o microabrasiones como potencial puerta de entrada, o secundario como manifestación de una infección diseminada^{1,3,4}.

A continuación presentamos el caso de un paciente con balamutiasis primaria cutánea quien presentó una evolución favorable con el tratamiento.

¹ Residente de Dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

² Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

³ Profesor de la Cátedra de Dermatología. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú.

Correspondencia: Karen Paucar a karenleotwin@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 46 años de edad, natural y procedente de Lima (distrito de San Juan de Lurigancho), sin antecedentes patológicos de importancia salvo contacto TBC positivo (amiga de la familia quien falleció por tuberculosis laríngea) y viajes dos años antes al sur (Moquegua, Arequipa y Tacna) y a la selva (Ayacucho, Cusco y Junín) del país; además como dato relevante el paciente tenía afición por la jardinería, la cual practicaba en su propia casa.

Refería un tiempo de enfermedad de un año, presentando una lesión macular y eritematosa en la rodilla derecha. Seis meses después dicha lesión incrementa de tamaño y se ulcera. El paciente tenía un PPD en 8mm y biopsia cutánea BAAR (++), informada como proceso crónico granulomatoso con necrosis caseosa y células gigantes tipo Langhans. Con el diagnóstico de tuberculosis cutánea recibe tratamiento específico (esquema I) en otro nosocomio por tres meses. El paciente no presentó mejoría si no por el contrario aumento del tamaño de la lesión.

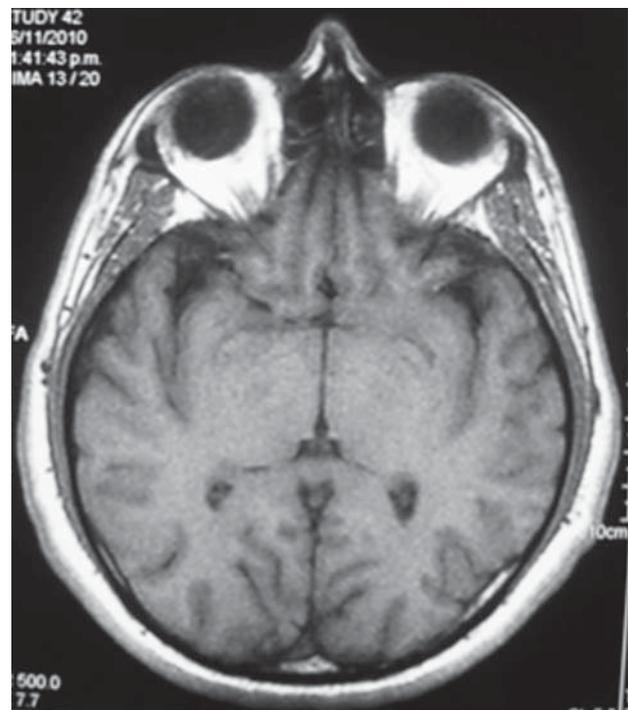
Al momento de la consulta en nuestro hospital, el paciente presentaba una placa infiltrada que abarcaba la totalidad de la rodilla derecha impidiendo la adecuada funcionalidad, de aspecto eritemato-violáceo, bordes definidos y con lesiones satélites de semejante aspecto en la región patelar. La lesión era además flogótica, con úlcera central, secreción amarillenta con mal olor y zonas de necrosis con escasas escamas superficiales, sin presencia de anexos dolorosos a la palpación (**Fotografía 1**).



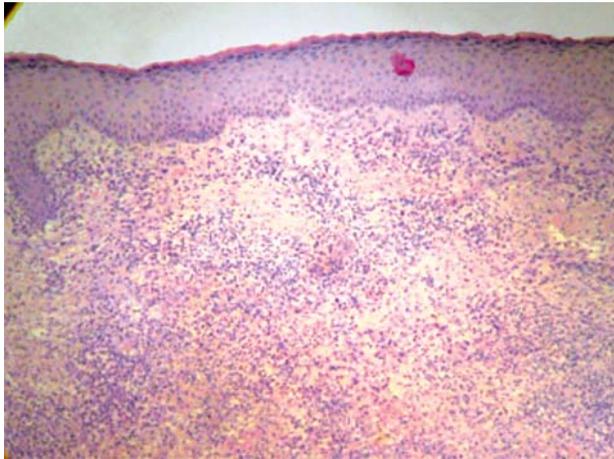
Fotografía 1: Placa infiltrada, eritemato-violácea, de bordes flogóticos bien definidos, con úlcera central.

Entre los exámenes de laboratorio el hemograma y los perfiles renal, metabólico y hepático se encontraban dentro de valores normales, la prueba rápida de VIH fue no reactiva, los estudios para *Leishmania* (examen directo y cultivo) también fueron negativos al igual que el Gram y cultivo para gérmenes comunes y micobacterias; el BK directo fue BAAR(+) pero cultivo negativo hasta la fecha del reporte (cuatro meses después de la toma); tanto el examen de MODS (microscopic-observation drug-susceptibility) como el cultivo para hongos fueron negativos.

Se realizó una radiografía de rodilla comparativa donde no se observó compromiso óseo. En la RMN cerebral no se observaron lesiones (**Fotografía 2**) y en la histopatología hallamos una epidermis acantótica e infiltrado granulomatoso difuso (**Fotografía 3**), con infiltrado intersticial de linfocitos, células plasmáticas, células gigantes multinucleadas (**Fotografía 4**) y estructuras sugerentes de trofozoítos de amebas de vida libre, con uno y dos núcleos (**Fotografía 5**), confirmándose el diagnóstico de amebiasis de vida libre. Se sospechó de balamutiasis primaria cutánea por lo que se inició tratamiento con miltefosin, itraconazol y albendazol, observándose respuesta favorable a los diez días de tratamiento (**Fotografía 6**).



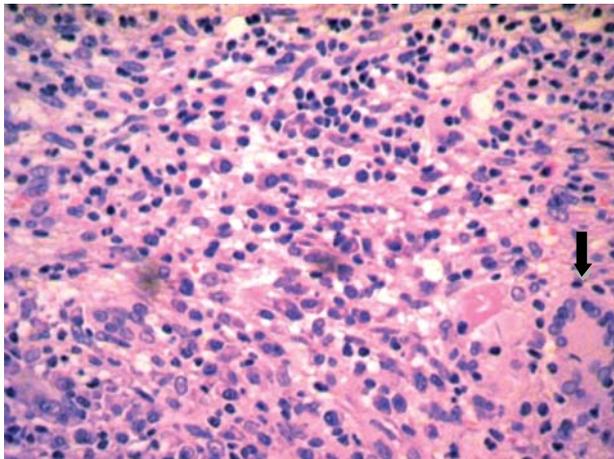
Fotografía 2. RMN cerebral normal.



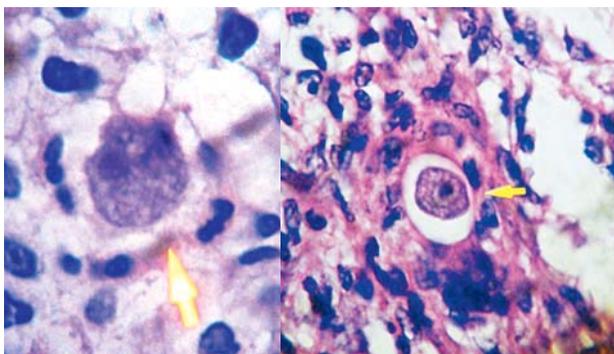
Fotografía 3. Epidermis acantótica con infiltrado granulomatoso difuso. HE10X.



Fotografía 6. Aplanamiento de la lesión a los diez días de recibir tratamiento.



Fotografía 4. Infiltrado intersticial mixto compuesto por células gigantes multinucleadas (flecha). HE40X.



Fotografía 5. Estructuras sugerentes de trofozoitos de amebas de vida libre, con uno y dos núcleos, tomadas con diferente intensidad de luz. HE 100X.

DISCUSIÓN

El primer caso reportado en la bibliografía, en 1986 en el zoológico de San Diego, fue el de una mandril preñada la cual murió por una encefalitis necrotizante hemorrágica; en dicha oportunidad se aislaron fragmentos de una nueva ameba de vida libre⁵ a la que denominó *Leptomyxa*⁶. Posteriormente en 1991 se reportó el primer caso humano, se trataba de un paciente con infección VIH/SIDA⁷ en el que se demostró por microscopía electrónica e inmunofluorescencia que se trataba de una nueva especie, denominándosele *Balamuthia mandrillaris*.

Dentro de los aspectos protozoológicos por microscopía electrónica se pueden observar en dos formas, la primera el trofozoito que posee uno u ocasionalmente dos núcleos, un nucléolo denso y granular con abundante citoplasma y diferentes organelas, y la segunda el quiste el cual posee una triple pared característica⁸ que por microscopía de luz se observa doble⁹.

El nicho ambiental de la *B. mandrillaris* no es conocido, sin embargo el primer aislamiento que se reportó de un caso clínico fue obtenido de la maceta en casa de una paciente. Hasta la fecha existen numerosos reportes postulándose que el reservorio podría ser el suelo (polvo o pavimento)¹⁰⁻¹².

Los primeros casos reportados se asociaron a enfermedad del sistema inmune, como infección por VIH/SIDA, pero actualmente se conoce que con mayor frecuencia ocurre en individuos sanos. Se ha propuesto que el agente es más virulento que las diferentes especies de *Acanthamoeba*, la cual al igual que *B. mandrillaris* puede producir compromiso cutáneo, sin embargo generalmente ocurre en pacientes inmunodeprimidos o crónicamente enfermos^{13,14}.

Cerca del 50% de casos en los Estados Unidos se han reportado en individuos hispanos, debido a factores ambientales (residentes en zonas agrarias con exposición al

suelo y cortes frecuentes) o genéticos, estos últimos aún en estudio. Debemos considerar además que la mayoría de los casos publicados a nivel mundial provienen de Sudamérica^{7,15}.

En el ciclo biológico las amebas (trofozoito o quiste) se encuentran en el medio ambiente, por ejemplo suelo, pudiéndose transportar por aire e ingresar al ser humano a través de las vías respiratorias (por el neuroepitelio) o por piel a través de microabrasiones o cortes, diseminándose luego por vía hematogena¹⁶.

Se pueden observar diversos cuadros clínicos como encefalitis amebiana granulomatosa, enfermedad diseminada con lesiones secundarias en piel y balamutiasis primaria cutánea (dermatitis por *B. mandrillaris*), que al inicio sólo afecta piel para luego de semanas a años (en promedio 5-8 meses) diseminarse al cerebro por contigüidad o vía hematogena, progresando a una encefalitis amebiana¹⁷⁻¹⁹.

En el compromiso cutáneo se distinguen tres hallazgos clínicos⁹, primero la lesión elemental: una placa del color de la piel o eritematosa, a veces algo violácea, con frecuencia única, de bordes poco definidos, indolora, con sensibilidad preservada, dura a la palpación mas no pétrea, con el tiempo la placa puede ulcerarse; segundo la localización en cara (zona centrofacial preferentemente), pudiendo resultar en una infiltración nasal difusa, siendo rara en extremidades; y finalmente ubicación de la lesión periférica en extremidades o tronco, siendo la zona más frecuentemente comprometida la rodilla. Teniendo en cuenta que en nuestro país existe una regla: el compromiso cutáneo antecede por largo tiempo al compromiso neurológico⁹.

El diagnóstico diferencial en los casos periféricos puede realizarse en base a las características clínicas, de tener una placa infiltrada debemos incluir al granuloma anular, sarcoidosis y mucinosis reticular eritematosa entre otras, y si hallamos una lesión en placa úlcero-necrótica debemos incluir como patologías diferenciales aquellas de etiología infecciosa (leishmaniasis, tuberculosis cutánea y micosis profundas) y neoplásica (linfoma CD30 anaplásico y linfoma T/NK tipo nasal).

Se debe sospechar de balamutiasis primaria cutánea si dentro de los hallazgos histopatológicos¹¹ se encuentra un infiltrado granulomatoso mixto en dermis reticular y ocasionalmente TCSC, compuesto por células gigantes

multinucleadas (dentro de granulomas o en el espacio intersticial), histiocitos, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y polimorfonucleares; en un 75% de los casos hallamos amebas.

Dentro de los exámenes auxiliares se ha estudiado la respuesta inmune^{20,21}, encontrándose en aproximadamente el 10% de las series que los pacientes tienen títulos de anticuerpos de 1:32 o más, sugiriendo una respuesta inmune humoral o reactividad cruzada a otros antígenos. El diagnóstico certero se obtiene por PCR o cultivo, utilizando células de mamíferos (riñón de mono, fibroblastos de pulmón humano o células endoteliales de cerebro humano)²², necesarios para identificar la especie.

Se debe tener en cuenta que las amebas pueden ser huéspedes de otros patógenos, como trofozoitos en el medio ambiente se alimentan de ciertas bacterias, tanto así que se les asigna un papel como acarreador de algunas de ellas, dicha relación se conoce como endosimbiosis³. En segundo lugar debemos también considerar que en transplantados el número de patógenos examinados es limitado y existe una posible transmisión de *B. mandrillaris* en pacientes con encefalitis de etiología desconocida²³.

No existe a la fecha tratamiento conocido para alguna de las formas de presentación, siendo el pronóstico reservado²⁴. Con respecto a la balamutiasis primaria cutánea algunos autores recomiendan escisión quirúrgica para disminuir la carga amebiana⁹, o iniciar con anfotericina B, luego itraconazol oral (o fluconazol) más albendazol y miltefosin por seis meses, como mínimo²⁵.

CONCLUSIÓN

La balamutiasis primaria cutánea es un diagnóstico dermatológico a tener en cuenta, conociendo sus diferentes presentaciones clínicas, debido a que el compromiso cutáneo antecede por mucho tiempo al neurológico. Una alta sospecha y un buen enfoque clínico-patológico podrían ayudar a plantear el diagnóstico, para así brindar tratamiento oportuno y mejorar la probabilidad de supervivencia del individuo afectado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PERALTA M, AYALA J. Amebas de vida libre en seres humanos. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.). 2009;25(2):280-92.
- SEAS C, BRAVO F. Encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris*: una enfermedad fatal reconocida cada vez más frecuentemente en América Latina. Rev. Chil. Infect. 2006;23(3):197-9.
- VISVESVARA GS, MOURA H, SCHUSTER FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba spp.*, *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007;50(1):1-26.
- PRITZKER AS, KIM BK, AGRAWAL D, SOUTHERN PM Jr, PANDYA AG. Fatal granulomatous amebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris* presenting as a skin lesion. J Am Acad Dermatol. 2004;50(2 Suppl):S38-41.
- MARTINEZ AJ, SCHUSTER FL, VISVESVARA GS. *Balamuthia mandrillaris*: its pathogenic potential. J Eukaryot Microbiol. 2002;48(7):6-9.
- VISVESVARA GS, SCHUSTER FL, MARTINEZ AJ. *Balamuthia mandrillaris*, N.G., N. Sp., agent of amebic meningoencephalitis in humans and other animals. J Eukaryot Microbiol. 1993;40(4):504-14.
- MARTÍNEZ AJ, VISVESVARA GS. Free-living, amphizoic and opportunistic amoebas. Brain Pathol. 1997;7(1):583-98.
- ODDÓ D. Infecciones por amebas de vida libre. Comentarios históricos, taxonomía y nomenclatura, protozoología y cuadros anatómo-clínicos. Rev Chil Infect. 2006;23(3):200-14.
- BRAVO FG, ALVAREZ PJ, GOTUZZO E. *Balamuthia mandrillaris* infection of the skin and central nervous system: an emerging disease of concern to many specialties in medicine. Curr Opin Infect Dis. 2010;24. [Epub ahead of print]
- NIYYATI M, LORENZO-MORALES J, REZAEIAN M, MARTIN-NAVARRO CM, HAGHI AM, MACIVER SK, et al. Isolation of *Balamuthia mandrillaris* from urban dust, free of known infectious involvement. Parasitol Res. 2009;106(1):279-81.
- BRAVO F, GOTUZZO E. Amebiasis de vida libre. Dermatol Pediatr Lat. 2005;3(1):67-70.
- DUNNEBACKE TH, SCHUSTER FL, YAGI S, BOOTON GC. Isolation of *Balamuthia* amoebas from the environment. J Eukaryot Microbiol. 2003;50 Suppl:510-1.
- KIDERLEN A, TATA PS, OZEL M, LAUBE U, RADAM E, SCHÄFER H. Cytopathogenicity of *Balamuthia mandrillaris*, an opportunistic causative agent of granulomatous amebic encephalitis. J Eukaryot Microbiol. 2006;53(6):456-63.
- SCHMID-GRENDELMEIER P, MAHÉ A, PÖNNIGHAUS JM, WELSH O, STINGL P, LEPPARD B. Tropical dermatology. Part I. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):571-83.
- SCHUSTER FL, GLASER C, HONARMAND S, MAGUIRE JH, VISVESVARA GS. Balamuthia amebic encephalitis risk, hispanic americans. Emerg Infect Dis. 2004;10(8):1510-2.
- LUPI O, BARTLETT BL, HAUGEN RN, DY LC, SETHI A, KLAUS SN, et al. Tropical dermatology: Tropical diseases caused by protozoa. J Am Acad Dermatol. 2009;60(6):897-925.
- ELSHEIKHA HM, KHAN NA. Protozoa traversal of the blood-brain barrier to invade the central nervous system. FEMS Microbiol Rev. 2010;34(4):532-53.
- GUARNER J, BARTLETT J, SHIEH WJ, PADDOCK CD, VISVESVARA GS, ZAKI SR. Histopathologic spectrum and immunohistochemical diagnosis of amebic meningoencephalitis. Mod Pathol. 2007;20(12):1230-7.
- SÁNCHEZ J, CASAVILCA S, CUELLAR L, KLINGE G, MENGUA C. Meningoencefalitis y osteomielitis por amebas de vida libre. Reporte de un caso. Rev Med Hered. 2004;15(2):118-21.
- SCHUSTER FL, YAGI S, WILKINS PP, GAVALI S, VISVESVARA GS, GLASER CA. *Balamuthia mandrillaris*, agent of amebic encephalitis: detection of serum antibodies and antigenic similarity of isolates by enzyme immunoassay. J Eukaryot Microbiol. 2008;55(4):313-20.
- SCHUSTER FL, GLASER C, GILLIAM S, VISVESVARA GS. Survey of sera from encephalitis patients for *Balamuthia mandrillaris* antibody. J Eukaryot Microbiol. 2001; Suppl:10S-12S.
- DUNNEBACKE TH. The amoeba *Balamuthia mandrillaris* feeds by entering into mammalian cells in culture. J Eukaryot Microbiol. 2007;54(5):452-64.
- SCHLESSINGER S, KOKKO K, FRATKIN J, BUTT F, HAWXBY A, TODARO M, et al. *Balamuthia mandrillaris* transmitted through organ transplantation. Mississippi, 2009. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2010;59(36):1165-70.
- SCHUSTER FL, GUGLIELMO BJ, VISVESVARA GS. In-vitro activity of miltefosine and voriconazole on clinical isolates of free-living amoebas: *Balamuthia mandrillaris*, *Acanthamoeba spp.*, and *Naegleria fowleri*. J Eukaryot Microbiol. 2006;53(2):121-6.
- MARTÍNEZ DY, SEAS C, BRAVO F, LEGUA P, RAMOS C, CABELLO AM, et al. Successful treatment of *Balamuthia mandrillaris* amoebic infection with extensive neurological and cutaneous involvement. Clin Infect Dis. 2010;51(2):e7-11.