

Encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris* en Chile confirmada con secuenciación de ADN

Granulomatous amoebic encephalitis due to *Balamuthia mandrillaris* in Chile confirmed with DNA sequencing

Joel Navarrete¹, Alan Oyarce², Barbara Oliva³, Carlo Lozano⁴, Claudia Amarales⁵, Esteban M. Cordero², Rodrigo Riveros³, Yuri Carvajal⁶ y Mauricio Canals⁷

¹Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

²Sección de Parasitología, Instituto de Salud Pública de Chile.

³Servicio de Imágenes, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

⁴Departamento de Patología, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

⁵Neurología Infantil, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

⁶Unidad de Epidemiología, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

⁷Programa de Salud Ambiental, ESP y Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Conflictos de intereses: Sin conflicto de interés

Financiamiento: Sin financiamiento

Recibido: 6 de septiembre de 2023 / Aceptado: 19 de diciembre de 2023

Resumen

Las enfermedades causadas por amebas de vida libre son infecciones oportunistas que pueden tener un curso fatal. Pueden producir afecciones diseminadas graves con compromiso del sistema nervioso central, como la encefalitis amebiana granulomatosa. Esta infección es cada vez más frecuente en América Latina, aunque se reconocen tardíamente debido a la similitud con otras patologías o porque es inusual incluirla en el diagnóstico diferencial. Comunicamos un caso fatal de una encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris* en una niña de 10 años. Destacamos la gravedad de la afectación cerebral y la falta de esquemas antimicrobianos validados para su tratamiento. Hoy en el mundo esta infección es considerada una enfermedad emergente, influenciada por el cambio climático, lo que llama a estar atentos a su presencia.

Palabras clave: Amebas de vida libre; encefalitis amebiana granulomatosa; *Balamuthia mandrillaris*.

Abstract

Diseases caused by free-living amoebae are opportunistic infections that can have a fatal course. They can cause very serious disseminated conditions with involvement of the central nervous system such as granulomatous amoebic encephalitis. This infection has become more common in Latin America, although its recognition is late due to the similarity with other pathological conditions or because it is unusual to include it in the differential diagnosis. We report a fatal case of granulomatous amoebic encephalitis due to *Balamuthia mandrillaris* in a 10-year-old girl. We highlight the severity of the brain involvement and the lack of validated schemes for its treatment. Today in the world this infection is considered an emerging disease, influenced by climate change, which calls for being attentive to its presence.

Key words: Free-living amoebae; granulomatous amoebic encephalitis; *Balamuthia mandrillaris*.

Correspondencia a:

Mauricio Canals L.
mcanals@uchile.cl

Introducción

Las infecciones causadas por amebas de vida libre (AVL) son infecciones oportunistas emergentes que pueden tener un curso fatal^{1,2}. Las principales especies de AVL de importancia en la medicina humana son *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* spp. y *Balamuthia mandrillaris*^{1,3,4}. Pueden causar dermatitis amebiana, queratitis acantoamebiana y cuadros diseminados graves con afectación del sistema nervioso central (SNC)¹⁻⁴. Entre estas últimas destaca la meningoencefalitis amebiana primaria (MAP), cuyo agente etiológico es *N. fowleri* y la encefalitis amebiana granulomatosa (EAG) causada habitualmente por amebas del género *Acanthamoeba* y *B. mandrillaris*, aunque también se han descrito otras especies, tales como *Vahlkampfia* spp., *Hartmanella* spp. y *Sappinia diploidea*⁵⁻⁷. Mientras que la MAP es una encefalitis leptomeníngea necrosante purulenta de curso muy agudo, la EAG tiene una evolución subaguda o crónica, cuyas características más relevantes son la afectación cutánea y las lesiones cerebrales. Ambas entidades clínicas tienen muy mal pronóstico, con una alta letalidad^{1,2}.

Si bien estas patologías son cada vez más frecuentes en América Latina², generalmente se reconocen tardíamente debido a la similitud con otras condiciones patológicas o porque es inusual incluir las AVL como agentes etiológicos en el diagnóstico diferencial^{7,8}. Comunicamos un caso fatal de una EAG en una niña de 10 años, que demuestra lo difícil de llegar a la confirmación diagnóstica.

Caso clínico

Escolar de sexo femenino de 10 años de edad procedente de Valparaíso, Chile, previamente sana, con esquema de vacunación completo, incluyendo dos dosis contra SARS CoV-2. Tenía una historia de cefalea frontal intermitente de dos meses de evolución; 14 días previos al ingreso hospitalario se agregaron vómitos, dolor abdominal y anorexia. Acudió a urgencias donde fue evaluada con exámenes de laboratorio normales y fue dada de alta con medidas sintomáticas. Cuatro días después, diez días antes de su internación, reinició malestar con dolor abdominal, anorexia y episodios de vómitos. Al ingreso presentó mareos y oftalmoplejía izquierda sumando ataxia, disartria, disfunción de esfínteres con micción involuntaria y debilidad de miembros superiores, por lo que fue trasladada a urgencias. Ese día se registró taquicardia (frecuencia cardíaca de 160 latidos/min), fiebre (38°C axilar) e hipertensión arterial de 152/116 mmHg. El examen neurológico mostró compromiso de los pares craneales derechos VI y VII, ataxia, nistagmo central, reflejos osteotendinosos normales, sin signos

meníngeos. La tomografía computarizada (TC) cerebral mostró pequeñas áreas hipodensas en el lóbulo temporal derecho, periventricular lateral izquierdo y periacueductal en 4º ventrículo a nivel de tronco encefálico, un foco microhemorrágico periventricular y algunas pequeñas calcificaciones temporales (Figura 1). En los exámenes de laboratorio destacó una PCR 1,8 mg/L y recuento de leucocitos 8.300/mm³. En líquido cefalorraquídeo (LCR): proteínas 168 mg/dl, leucocitos 85, eritrocitos 0. La RPC de LCR fue positiva para VHH-7. Los cultivos y RPC del LCR fueron negativos para bacterias. Entre las posibilidades diagnósticas se propusieron encefalitis viral autoinmune, romboencefalitis y el síndrome de Guillain-Barré/Miller Fisher. Se inició inmunoglobulina IV (400 mg/kg/dosis x 5 dosis) y tratamiento con aciclovir, con posterior cambio a ganciclovir por detección de VHH-7. La RM cerebral mostró múltiples focos hiperintensos en la sustancia blanca, principalmente en el lóbulo temporal,

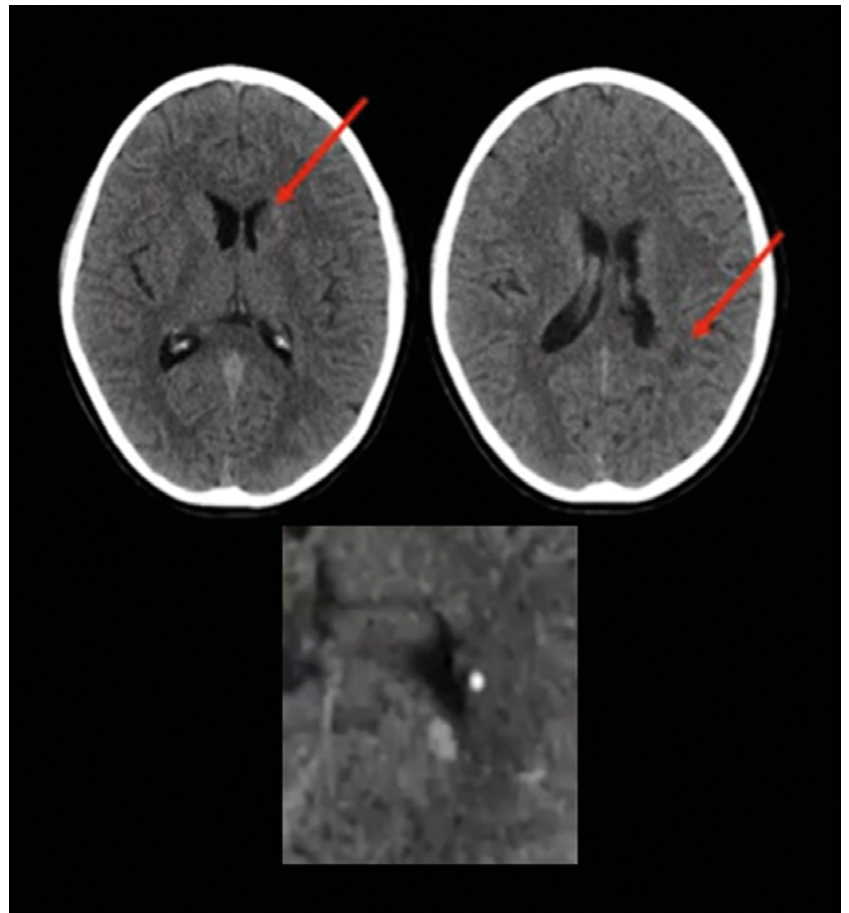


Figura 1. Tomografía computarizada (TC) cerebral sin contraste. Las flechas rojas indican pequeñas lesiones hipodensas periventriculares y en el núcleo caudado izquierdo. Un primer plano muestra una lesión periacueductal con un foco microhemorrágico.

zona periventricular lateral izquierda y tronco encefálico pericanalicular/4° ventrículo. Destacaba una pequeña lesión cortico-subcortical con realce heterogéneo y realce leptomeníngeo con la administración de medio de contraste. Las lesiones se interpretaron como una probable enfermedad desmielinizante (Figura 2). Se solicitaron estudios adicionales en LCR (RPC en tiempo real Applied Biosystems (m2000rt Abbott®) para tuberculosis, COVID, virus respiratorios y VIH, todos negativos. Se inició metilprednisolona 1g por 5 días (y posteriormente prednisona 1 mg/kg/día). El estudio inmunológico con FR, C3 y C4 fue normal, con ANA positivo 1/160, perfil ENA (anticuerpos nucleares extractables): Ro 44U, α -fetoproteína: 1,05 μ g/ml, CA125 6,93 U/ml y β -HCG (gonadotropina coriónica) < 1,2 mUI/ml.

La paciente evolucionó en estado de coma, escala de Glasgow 14, e hipoventilación central por lo que fue

necesario conectar a ventilación mecánica invasiva a las 48 h del ingreso (2 meses y medio, después del inicio de síntomas). Presentó además hipertensión arterial grave que requirió labetalol en infusión continua. Fue estudiada con EEG seriados que mostraron disfunción neuronal difusa severa. Al 5° día de internación, una vez finalizado el manejo de IgIV, se realizó TC de cuerpo completo, que reveló signos de hipertensión intracraneal sin indicación quirúrgica e imágenes cerebrales sospechosas de infección por tuberculosis. En el tórax se observaron infiltrados pulmonares compatibles con neumonía, por lo que se trató con piperacilina/tazobactam 400 mg/kg/día y amikacina 15 mg/kg/día. En el contexto de una probable infección del SNC por tuberculosis, se inició tratamiento antituberculoso tetra-asociado (isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol). Al 6° día de internación presentó hipotensión, anisocoria y ausencia de reflejos del tronco. Se realizó una nueva TC cerebral que destacó una hidrocefalia severa (Figura 3), por lo que se instaló una derivación ventricular externa. Luego del procedimiento se suspendió la sedación por 18 h, permaneciendo en coma. En este contexto y ante la sospecha de una enfermedad inmunomediada grave, se realizaron dos sesiones de plasmaféresis (a los 7 y 8 días de internación), sin observarse respuesta neurológica. Al 9° día de internación presentó diabetes insípida e hipertensión endocraneana. Una nueva TC cerebral mostró un edema cerebral intenso (Figura 3). Se realizó una craneotomía descompresiva observándose herniación del tejido cerebral desvitalizado. Se tomó una biopsia cerebral. En el contexto de un pronóstico nefasto, se decidió un manejo proporcional hasta que el paciente falleció al 10° día del ingreso. En el estudio histopatológico de la biopsia cerebral *post-mortem*, que correspondieron a fragmentos de corteza temporal y subcorteza, se observaron dos fases morfológicas, una correspondiente a tejido cerebral con edema, hemorragia y exudado inflamatorio de linfocitos y neutrófilos, y una segunda fase correspondiente a tejido necrótico con plétora de células ovoides/redondas de 40 a 50 μ m, con citoplasma vacuolado y pequeños núcleos excéntricos, claros, y algunos de ellos, con cromatina irradiada. Las células fueron positivas para la tinción PAS, sin eritrofagia o granulomas evidentes. Los hallazgos morfológicos fueron compatibles con el diagnóstico de una encefalitis amebiana. (Figura 4). Para identificar el agente, se envió una muestra de LCR al Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), donde se efectuó un ensayo de RPC múltiple en tiempo real para las AVL principales¹², el cual fue positivo para *B. mandrillaris* y negativo para *Acanthamoeba* spp. y *N. fowleri*. El amplicón de ADN se secuenció con Sanger (Applied Biosystems 3500) y se realizó un análisis bioinformático en <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>, confirmando las secuencias específicas del gen 18S ARNr (Figura 5).

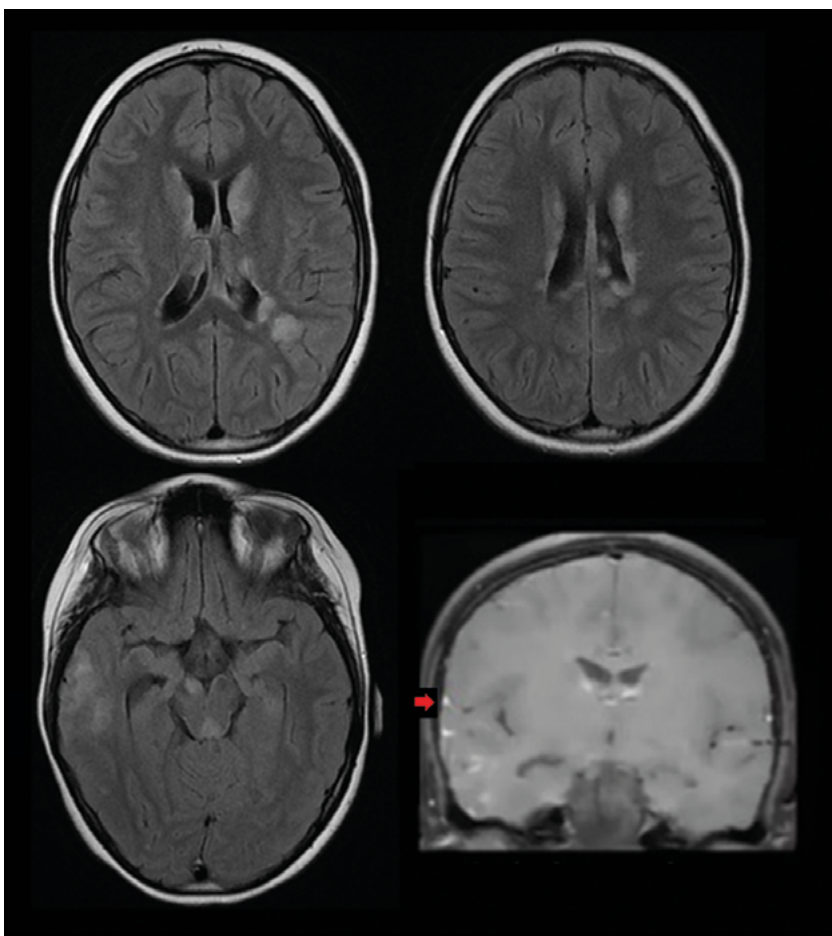


Figura 2. Imágenes cerebrales potenciadas con contraste potenciadas en T1. Múltiples focos hiperintensos en la sustancia blanca, predominando en el lóbulo temporal, zona periventricular lateral izquierda y tronco encefálico pericanalicular/4to ventrículo. Una lesión temporal cortico-subcortical tenía realce heterogéneo. La flecha roja muestra realce leptomeníngeo.

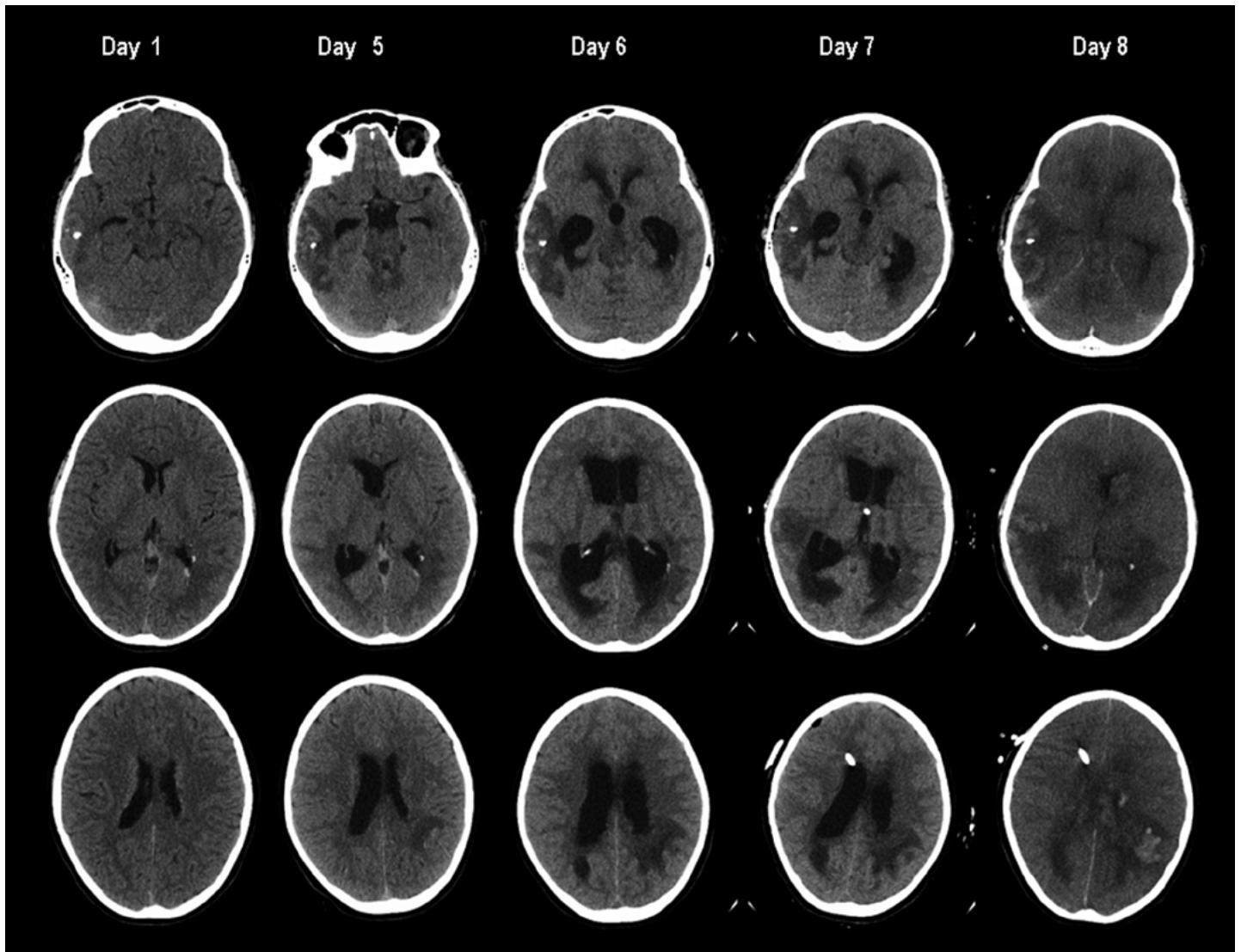


Figura 3. Serie de TC realizadas al paciente desde el día 1 al día 8 desde el ingreso hospitalario. Muestran rápida progresión y aumento de la carga lesional, con lesiones multifocales con edema perilesional, cambios hemorrágicos y efecto masa, hidrocefalia supratentorial y signos progresivos de hipertensión intracraneal.

Discusión

Las infecciones cerebrales por AVL son raras en el mundo, existiendo actualmente poco más de 400 casos de MAP causada por *N. fowleri*^{1,9}, más de 150 casos de EAG por *Acanthamoeba* spp., un caso por *S. diploidea* y alrededor de 100 casos de encefalitis amebiana por *Balamuthia*¹⁰. La distribución de los casos está asociada al hábito termofílico de estas amebas, que normalmente se encuentran en ambientes húmedos, fuentes de agua dulce y aguas termales^{4,11}. Se han notificado infecciones por *Acanthamoeba* y *Naegleria* en todo el mundo, esta última

principalmente en verano; el único caso de encefalitis por *Sappinia* en Texas, y de infección por *B. mandrillaris* en América, principalmente en Latinoamérica¹². En Chile, no se han reportado casos de MAP por *N. fowleri* y sólo hay dos casos publicados de encefalitis por *B. mandrillaris*, el primero ocurrido en 1995⁷ y el segundo en 2006⁸. La muy baja frecuencia de presentación en Chile hace que rara vez se considere el diagnóstico de encefalitis por AVL.

En el caso aquí comunicado, tratándose de una niña de diez años con síntomas neurológicos, una neuroimagen inespecífica y detección de VHH-7, fue inicialmente tratada sintómicamente y posteriormente con IgGIV y

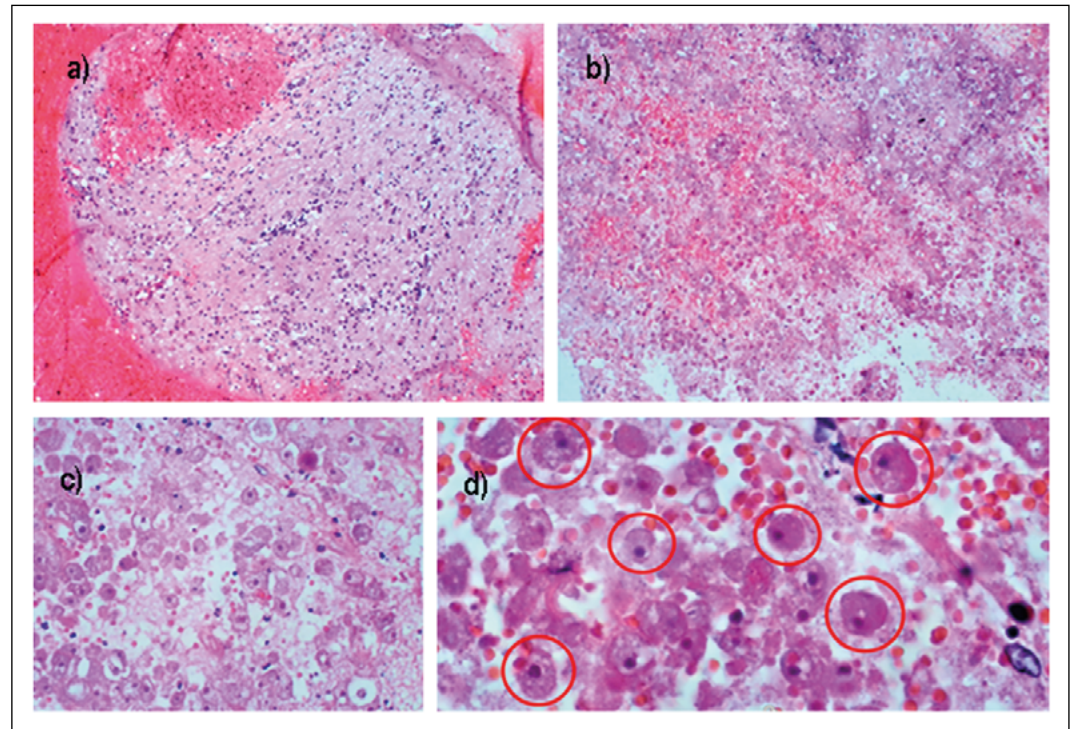


Figura 4. Biopsia de cerebro del paciente. **a)** Tejido cerebral cortical con edema, hemorragia extensa e infiltrado inflamatorio de linfocitos y neutrófilos, sin granulomas (HE, 100x). **b)** Tejido cerebral necrótico y exudado inflamatorio (HE, 100x). **c)** Múltiples organismos unicelulares de gran tamaño (40-50 um), redondo/ovoide, con núcleos pequeños y excéntricos, sin eritrocitos intracelulares (HE, 400x). **d)** Detalle de abundantes amebas, algunas de ellas, resaltadas en rojo (HE, 1000x).

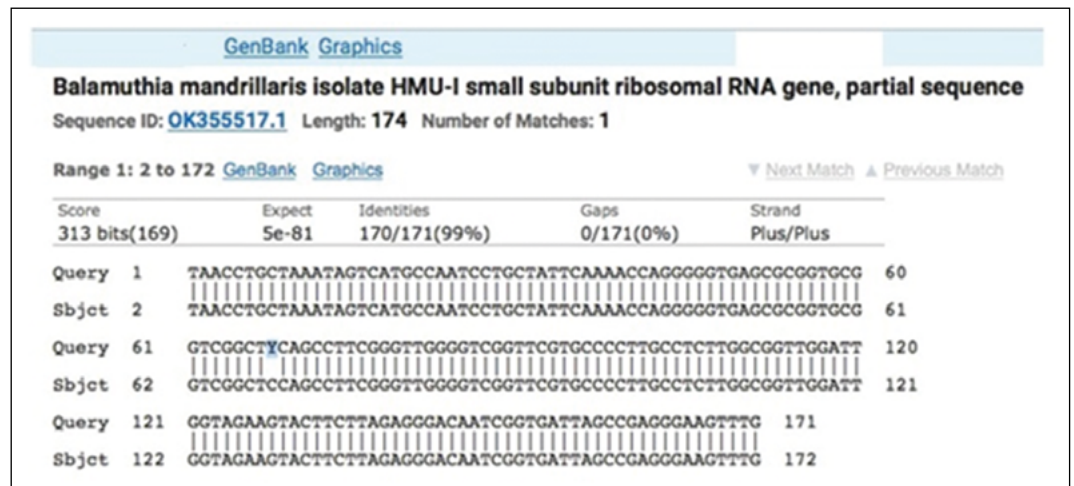


Figura 5. Secuenciación de ADN positiva para *Balamuthia mandrillaris*.

antivirales. Durante su evolución se propusieron como diagnósticos diferenciales: enfermedades desmielinizantes, encefalitis viral, romboencefalitis, Guillain-Barré/Miller Fisher e infección de SNC por tuberculosis. Tanto en las enfermedades desmielinizantes, como en nuestro caso, se pueden encontrar zonas focales asimétricas de baja atenuación que involucran la sustancia blanca periventricular y subcortical¹³. El diagnóstico de encefalitis viral se apoyó en una RPC positiva para VHH-7. Los

casos de encefalitis infecciosa y encefalomiелitis post-infecciosa asociados a este virus¹⁴ ocurren principalmente en pacientes inmunocomprometidos, lo que no coincide con nuestro caso. El diagnóstico de romboencefalitis se propuso pensando que entre las causas se encuentran los virus herpes y tuberculosis¹⁵. En un inicio se sospechó un síndrome de Miller Fisher/Guillain Barré¹⁶, basándose en el compromiso de pares craneales y la tríada de ataxia, arreflexia y oftalmoplejía, pero rápidamente se descartó

por la ausencia de un trastorno autoinmune subyacente. En Chile, la tuberculosis es una enfermedad de alta prevalencia, por lo que considerar esta posibilidad diagnóstica es común en trastornos neurológicos subagudos con hallazgos inespecíficos en neuroimágenes. En nuestro caso, el realce leptomeníngeo temporal con contraste, frecuente en la meningitis tuberculosa¹⁷, motivó la sospecha diagnóstica por lo que se inició tratamiento antituberculoso.

En nuestro caso, el diagnóstico de una encefalitis amebiana se confirmó *post-mortem*. Se describen dos entidades clínico-patológicas de infección cerebral amebiana. La MAP, cuyo agente etiológico es *N. fowleri*, es una meningoencefalitis necrosante, desmielinizante y purulenta con trofozoítos perivasculares en el cerebro, tronco del encéfalo y cerebelo, sin quistes en humanos^{1,18}. Se ha propuesto como puerta de entrada el neuroepitelio olfatorio, accediendo al SNC a través de la placa cribiforme del etmoides. En el LCR se encuentran trofozoítos móviles, proteínas, niveles bajos de glucosa, células mononucleares y glóbulos rojos. Se presenta en jóvenes inmunocompetentes, con antecedentes de baños en agua dulce en verano o en aguas cálidas. Es una enfermedad grave, de curso agudo, febril, con un período de incubación de tres a siete días y generalmente mortal¹. Los síntomas comienzan abruptamente, con fiebre leve y malestar general, ocasionalmente rinitis y odinofagia. El cuadro evoluciona rápidamente, con cefalea marcada, fotofobia y fiebre, vómitos, rigidez del cuello y otros signos de irritación meníngea. Los síntomas progresan a somnolencia, convulsiones, coma, llevando a la muerte dentro de los 10 días¹. En las neuroimágenes se pueden encontrar hallazgos inespecíficos de meningoencefalitis, que incluyen: realce leptomeníngeo, hemorragia subaracnoidea difusa, edema cerebral e hidrocefalia e infartos cerebrales múltiples¹⁸. Los hallazgos patológicos, clínicos, de imágenes y de laboratorio no coinciden con nuestro caso.

La segunda entidad patológica y neuroclínica asociada a amebas es la MAP, cuyos agentes etiológicos son principalmente *Acanthamoeba* spp. y *B. mandrillaris*. Es una encefalitis necrosante y hemorrágica aguda, subaguda o crónica, multifocal, con angeítis necrótica, algunas células macrófagas y células gigantes multinucleadas, con presencia de trofozoítos y quistes parásitos característicos. El LCR generalmente muestra pleocitosis con predominio de linfocitos, glucosa normal o límite, aumento del nivel de proteínas y células polimorfonucleares^{1,19}. Es una condición propia de personas con algún tipo de inmunocompromiso, con puerta de entrada en la piel y las vías respiratorias. Unos pocos pacientes^{20,21}, entre 6 y 10%, presentan simultáneamente lesiones cutáneas ulceradas. Aunque la mayoría de los casos reportados enfatizan la afectación del SNC como única manifestación clínica, la experiencia del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, de la Universidad Peruana Cayetano

Heredía, en Lima, Perú y en China, es que la mayoría de los pacientes con EAG por *B. mandrillaris* desarrollan una lesión cutánea, con placas faciales, como el primer signo de enfermedad^{12,21}. Evoluciona como una encefalopatía focal o difusa con signos de irritación meníngea. En ocasiones las manifestaciones clínicas dependen de una lesión ocupante de espacio, con los consiguientes signos de aumento de la presión intracraneal. Los síntomas más comunes son anomalías del estado mental, letargo, cefalea, hemiparesia y signos de irritación meníngea. Aproximadamente la mitad de los casos presenta fiebre y, en menor grado, náuseas, vómitos, anorexia, ataxia y afasia. El curso de la enfermedad es subagudo o crónico, de siete a 120 días^{1,21}. En el caso aquí presentado, los hallazgos clínicos fueron consistentes, pero no se detectó inmunosupresión ni lesiones cutáneas. La biopsia fue *post-mortem* y en las imágenes se detectaron trofozoítos de AVL, inflamación con necrosis y microhemorragias, lo que concuerda con el diagnóstico de una EAG.

En Chile, el primer caso de EAG fue en 1995 en un lactante de siete meses con un cuadro de varias semanas de evolución de cambios conductuales, convulsiones y fiebre. La neuroimagen mostró lesiones cavitarias multifocales de hasta 4 cm de diámetro, sin efecto de masa. El paciente falleció 20 días después del ingreso hospitalario y la autopsia demostró una encefalitis necrosante extensa con arteritis necrótica fibrinoide, signos de organización y presencia de elementos parasitarios con características de trofozoítos y quistes de AVL. Las muestras fueron enviadas a los CDC (Atlanta, E.U.A) donde se confirmó *B. mandrillaris*⁷. El segundo caso ocurrió en el año 2006, en una escolar inmunocompetente con placas cutáneas en las alas nasales y periorales. La biopsia de piel reveló una lesión granulomatosa con RPC positiva para *Mycobacterium* no tuberculoso, por lo que fue tratada como una micobacteriosis extrapulmonar atípica. Sin embargo, el niño reingresó seis meses después, con compromiso neurológico progresivo, falleciendo aproximadamente un año después del inicio de los síntomas. La necropsia cerebral mostró la presencia de quistes y trofozoítos de *B. mandrillaris*, identificados *post-mortem* en los CDC⁸. Los dos casos anteriores ocurrieron en niños inmunocompetentes, lo cual ya había sido reportado²⁰. Nuestro caso presenta similitudes con el segundo, aunque no se detectaron lesiones cutáneas. Todos tuvieron un desenlace fatal, lo cual es común en esta enfermedad. Por ejemplo, en una serie de 101 casos en E.U.A, solo el 10% sobrevivió. En todos los casos el diagnóstico fue *post-mortem*, como ocurrió en 75% de los casos de la serie de Cope y cols²⁰.

El tratamiento de la infección por *B. mandrillaris* no está estandarizado, entre otros motivos debido a su baja frecuencia de presentación, retraso en el diagnóstico y falta de modelos animales para evaluación de potenciales fármacos útiles. Por lo tanto, la terapia antimicrobiana se

basa en datos *in vitro* y en la experiencia clínica limitada²¹. Hay reportes en Norteamérica y Perú de pacientes que sobrevivieron a la invasión del SNC por esta ameba. Todos ellos recibieron una combinación prolongada de antimicrobianos que incluía pentamidina, fluorocitosina, fluconazol, claritromicina y sulfadiazina, con múltiples reacciones adversas²⁰. En una revisión de 106 casos con siete supervivientes en E.U.A, los fármacos más frecuentemente utilizados, muchos de ellos en combinación, fueron: sulfadiazina (11,7%), azitromicina (10,2%), fluconazol (10,2%), flucitosina (10,2%), claritromicina (8,8%) y pentamidina (8,8%)²¹. Actualmente los CDC promueven el uso de miltefosina y también se ha propuesto el uso de nitroxoline^{22,23}.

La EAG por *B. mandrillaris* tiene una distribución dominante en las Américas, con el mayor número de casos notificados en los E.U.A, México y Perú, pero también se han notificado algunos casos en la región de Asia y el Pacífico, incluidos Japón, India, Tailandia, Australia, Corea del Sur y China, la mayoría de los cuales son países de regiones tropicales o subtropicales^{21,24}, por lo que los casos en Chile probablemente se encuentren en el extremo sur de la distribución de *B. mandrillaris*. El primer caso fue atendido en Santiago, pero una búsqueda focalizada en los certificados de defunción reveló que este paciente residía en la localidad de Quintero (32.46 °S, 71.31 °O), el segundo fue en Antofagasta (23.65 °S, 70.40 °O)⁸ y el caso aquí presentado residía en la localidad de Casablanca (Valparaíso; 33.03 °S 71.43 °O). Los estudios de búsqueda de AVL en Chile solo han detectado especies de los géneros *Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Hartmanella* entre aquellas con potencial patógeno del SNC²⁵, aunque solo se han buscado en agua dulce. Sin embargo, *B. mandrillaris*, hasta ahora solo se ha encontrado en suelos

en California, Irán y Perú²⁶. Esta infección es cada día más frecuente, debiendo ser considerada una enfermedad emergente^{2,10,20,21,26}, que probablemente está asociada a la propagación de patógenos debido al cambio climático, como se ha propuesto en otras AVL, como *N. fowleri*^{3,4}. Así, ha habido aumento en el número de casos atribuidos a *B. mandrillaris*^{21,24}. Se ha propuesto que se debe esperar un incremento de casos después de eventos de “El Niño” como resultado del aumento de las precipitaciones y diseminación de microorganismos que a su vez alimentan a depredadores como *B. mandrillaris* en una suerte de cascada trófica²⁶.

Conclusiones

Presentamos el caso fatal de una niña cuyo diagnóstico final fue una EAG por *B. mandrillaris* en una zona donde los casos reportados son muy raros. Como suele ocurrir, el diagnóstico fue *post-mortem*. La EAG por *B. mandrillaris* debe incluirse en el diagnóstico diferencial cuando no se encuentra una etiología habitual en pacientes con fiebre y signos meníngeos o afectación del SNC, especialmente en niños y pacientes inmunocomprometidos, y ante la falla al tratamiento antituberculoso. Se debe tener especial atención a lesiones en la piel, principalmente en regiones periorbitarias o nasales, o antecedentes de lesiones cutáneas antiguas, ya que la afectación cerebral puede ser tardía. Llamamos la atención sobre la gravedad del compromiso cerebral y la falta de esquemas validados para su tratamiento. La infección por *B. mandrillaris* es considerada una enfermedad emergente, con frecuencia creciente, probablemente influenciada por el cambio climático, lo que llama a estar atentos a su presencia.

Referencias bibliográficas

- 1.- Oddó D. Infecciones por amebas de vida libre. Comentarios históricos, taxonomía y nomenclatura, protozoología y cuadros anátomo-clínicos. *Rev Chil Infect* 2006; 23: 200-14. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182006000300002>.
- 2.- 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: 197-9. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182006000300001>.
- 3.- Mannan A. Letter to the Editor. Global warming favors pathogenicity of the brain-eating amoebae. *Anti-Infective Agents* 2019; 17: 2-3.
- 4.- Fabros MRL, Shae XR, Oronan JA, Verdejo KS, Garcia JSM, Romey MS, et al. Current report on the prevalence of free living amoebae (FLA) in natural hot springs: a systematic review. *J Water Health* 2021; 19: 563-74. <https://doi.org/10.2166/wh.2021.101>.
- 5.- Gelman B B, Rauf S J, Nader R, Popov V, Borkowski J, Chaljub G, et al. Amoebic encephalitis due to *Sappinia diploidea*. *JAMA* 2001; 16: 285: 2450-1. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2450>.
- 6.- Mierowitz R L. Granulomatous Amebic Encephalitis and Disseminated Acanthamebiasis. En Mierowitz RL. (Ed). *The Pathology of Opportunistic Infections*. New York. Raven Press, 1982. pp 235-42.
- 7.- Oddó D, Ciani S, Vial P. Encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris*. Primer caso diagnosticado en Chile. *Rev Chil Infect* 2006; 23: 232-6. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182006000300006>.
- 8.- Cuevas M, Smoje G, Jofré L, Lederman W, Noemi I, Berwart F, et al. Meningoencefalitis granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris*: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Infect* 2006; 23: 237-42. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182006000300007>.
- 9.- Jahaanger M, Mahmood Z, Munir M, Waraich U, Mahmood I, Akram M, et al. *Naegleria fowleri*: Sources of infection, pathophysiology, diagnosis and management; a review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020; 47: 199-212. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13192>.
- 10.- Matin A, Siddiqui R, Jayasekera S, Khan NA. Increasing importance of *Balamuthia mandrillaris*. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 435-48. <https://doi.org/10.1128/CMR.00056-07>.

- 11.- Izumiyama S, Yagita K, Furushima-Shimogawara R, Asakura T, Karasudani T, Endo T. Occurrence and distribution of *Naegleria* species in thermal waters in Japan. *J Eukaryot Microbiol* 2003; 50 Suppl: 514-5. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2003.tb00614.x>.
- 12.- Wang L, Cheng W, Li B, Jian Z, Qi X, Sun D, et al. *Balamuthia mandrillaris* infection in China: a retrospective report of 28 cases. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 1: 2348-57. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1835447>
- 13.- Nakayama M, Naganawa S, Ouyang M, Jones KA, Kim J, Capizzano AA, et al. A Review of clinical and imaging findings in tumefactive demyelination. *Am J Roentgenol* 2021; 217:186-97. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23226>.
- 14.- Parra M, Alcalá A, Amorós C, Baeza A, Galiana A, Tarragó D, et al. Encephalitis associated with human herpesvirus-7 infection in an immunocompetent adult. *Virol J* 2017; 14: 97. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0764-y>
- 15.- Moragas M, Martínez-Yélamos S, Majós C, et al. Rhombencephalitis: a series of 97 patients. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 256-61. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318224b5af>
- 16.- Inoue N, Ichimura H, Goto S, Hashimoto Y, Ushio Y. MR imaging findings of spinal posterior column involvement in a case of Miller Fisher syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 645-8. PMID: PMC7975592
- 17.- Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999; 75 (881): 133-40. <https://doi.org/10.1136/pgmj.75.881.133>
- 18.- Singh P, Kochhar R, Vashishta RK, Khandelwal N, Prabhakar S, Mohindra S, et al. Amebic meningoencephalitis: spectrum of imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1217-21. PMID: PMC8133936
- 19.- Lu D, Luo L, Xu Q, Li C. A clinico-pathological study of granulomatous amoebic encephalitis. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 1999; 28: 169-73. PMID: 11869522.
- 20.- Cope JR, Landa J, Nethercut H, Collier SA, Glaser C, Moser M, et al. The epidemiology and clinical features of *Balamuthia mandrillaris* disease in the United States, 1974-2016. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 1815-22. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy813>.
- 21.- Bravo FG, Seas C. *Balamuthia mandrillaris* amoebic encephalitis: an emerging parasitic infection. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14: 391-6. <https://doi.org/10.1007/s11908-012-0266-4>.
- 22.- Centers for Disease Control and Prevention. Parasites-Balamuthia mandrillaris-Granulomatous Amebic Encephalitis (GAE). <https://www.cdc.gov/parasites/balamuthia/treatment.html>. Fecha de acceso: diciembre 2023.
- 23.- Spottiswoode N, Pet D, Kim A, Gruenberg K, Shah M, Ramachandran A, et al. Successful treatment of *Balamuthia mandrillaris* granulomatous amoebic encephalitis with Nitroxoline. *Emerg Infect Dis* 2023; 29: 197-201. <https://doi.org/10.3201/eid2901.221531>
- 24.- Reed RP, Cooke-Yarborough CM, Jaquier AL, Grimwood K, Kemp AS, Su JC, et al. Fatal granulomatous amoebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris*. *Med J Aust* 1997; 167: 82-4. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1997.tb138785.x>
- 25.- Muñoz V, Reyes H, Toche P, Cárcamo C, Gottlieb B. Aislamiento de amebas de vida libre en piscinas públicas de Santiago de Chile. *Parasitol Latinoam* 2003; 58: 106-11. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-77122003000300003>
- 26.- Cabello-Vílchez A, Rodríguez-Zaragoza S, Piñero J, Valladares B, Lorenzo-Morales J. *Balamuthia mandrillaris* in South America: an emerging potential hidden pathogen in Perú. *Exp Parasitol* 2014; 145 Supl: S10-9. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.05.007>.