

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ CASE REPORT

Μυκητίαση από *Rhodotorula* σε ασθενή με γνωστό πολλαπλούν μυέλωμα και εξωμυελικό πλασματοκύτωμα

Η *Rhodotorula* spp είναι ένας μη λοιμογόνος μύκητας, ο οποίος βρίσκεται σε αφθονία στο περιβάλλον. Ωστόσο, μπορεί να αποτελέσει ένα ευκαιριακό παθογόνο σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια. Ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε διαφόρων ειδών μυκητιάσεις. Η λοίμωξη από *Rhodotorula* spp αποτελεί απειλή λόγω της κοινής επικράτησής της. Σκοπός της εργασίας είναι η περιγραφή της σπάνιας περίπτωσης ενός άνδρα, ηλικίας 68 ετών, με γνωστό από έτους πολλαπλούν μυέλωμα σταδίου III και εξωμυελικό πλασματοκύτωμα, ο οποίος κατά την τελευταία νοσηλεία του παρουσίασε και λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού από τον ιό της γρίπης H1N1, ενώ εμφάνισε μυκητίαση στο ουροποιητικό από το συγκεκριμένο μύκητα. Η επιβεβαίωση της *Rhodotorula* έγινε με χρήση του Vitek2 Combaact της Biomerieux και ταυτοποιήθηκε ως *Rhodotorula rubra*.

Ο μύκητας *Rhodotorula* spp της οικογένειας *Basidiomycetous* είναι ένα ευκαιριακό παθογόνο, το οποίο αφθονεί στο περιβάλλον και δεν προκαλεί νόσο σε ανοσοεπαρκή πληθυσμό.¹ Ωστόσο, τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχει ενοχοποιηθεί ως ευκαιριακό παθογόνο το οποίο προκαλεί νόσο σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω της αύξησης του αριθμού των ανοσοκατασταλμένων και της δυνατότητας διατήρησής τους στη ζωή, ιδιαίτερα στα ανεπτυγμένα κράτη.² Οι πιο συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις αφορούν σε ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες.³ Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιστατικά μυκηταιμίας, ενδοφθαλμίτιδας, ενδοκαρδίτιδας, μηνιγγίτιδας και περιτονίτιδας σχετιζόμενης με συνεχή περιτοναϊκή διύλιση.^{3,4} Η θνητότητα από λοίμωξη λόγω *Rhodotorula* ανέρχεται στο 12,6%.³ Τα δεδομένα είναι εξαιρετικά περιορισμένα όσον αφορά στην κατανομή των ειδών *Rhodotorula* ως αιτίων διεισδυτικών λοιμώξεων, όπως περιορισμένα είναι και τα στοιχεία ως προς τις αντιμυκητιασικές ευαισθησίες.³

Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση μιας ενδιαφέρουσας και σπάνιας περίπτωσης μυκητίασης ασθενούς με υποκείμενη πλασματοκυτταρική δυσκρασία από έτους, ο οποίος προσήλθε για προγραμματισμένη αυτόλογη μεταμόσχευση κυττάρων.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(4):505-507
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(4):505-507

Μ. Δημητρίου,
Β. Παπαεμμανουήλ

Μικροβιολογικό Εργαστήριο,
Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο
Πειραιά «Μεταξά», Πειραιάς

Infection by *Rhodotorula* in
a patient with multiple myeloma
and extramedullary plasmacytoma

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανοσοανεπάρκεια
Λοίμωξη
Πολλαπλούν μυέλωμα
Rhodotorula

Υποβλήθηκε 8.1.2015
Εγκρίθηκε 16.1.2015

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας, ηλικίας 68 ετών, με διαγνωσθέν από έτους πολλαπλούν μυέλωμα (με επικρατούσα παραπρωτεΐνη IgG) σταδίου III και εξωμυελικό πλασματοκύτωμα, εισήλθε στο ειδικό νοσοκομείο στο οποίο παρακολουθείται προκειμένου να εφαρμοστεί θεραπευτική κινητοποίηση κυττάρων περιφερικού αίματος με παράγοντα διέγερσης κοκκιοκυττάρων (G-CSF), έτσι ώστε να υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AMAK). Ο ασθενής προηγουμένως έλαβε έξι κύκλους χημειοθεραπείας για αντιμετώπιση του μυελώματος και δύο κύκλους θεραπευτικής ακτινοβολίας στο θώρακα και την κοιλιακή χώρα για το πλασματοκύτωμα. Μετά από την ολοκλήρωση του έκτου κύκλου χημειοθεραπείας προσήλθε για την προαναφερθείσα προετοιμασία και μεταμόσχευση. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφερόταν σακχαρώδης διαβήτης υπό ινσουλίνη. Η κλινική του κατάσταση κατά την εισαγωγή διαπιστώθηκε άριστη. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του, μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας και των αυξητικών παραγόντων, ο ασθενής παρουσίαζε πυρετική κίνηση έως 38,3 °C, βήχα και συμπτώματα από το ουροποιητικό. Το αναπνευστικό ψιθύρισμα ήταν φυσιολογικό. Ελήφθησαν καλλιέργειες αίματος και ούρων, καθώς και φαρυγγικό επίχρισμα για ανίχνευση του ιού της γρίπης H1N1. Στη συνέχεια, ο ασθενής τέθηκε υπό αντιβιοτική αγωγή με μεροπενέμη, βανκομυκίνη και εχινοκανδίνη. Από τις καλλιέργειες αίματος δεν απομονώθηκε μικροοργανισμός. Η καλλιέργεια των ούρων επιστρώθηκε σε Sabouraud άγαρ, σε αιματούχο άγαρ και σε MacConkey άγαρ no 3.

Στο αιματούχο και στο MacConkey δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη. Στο Sabouraud αναπτύχθηκαν πολλές αποικίες, οι οποίες ήταν βλενώδεις και χρώματος ρόδινου (εικ. 1). Στη χρώση κατά Gram αποκαλύφθηκαν ωοειδή βλαστοσπόρια μυκήτων. Ο μύκητας ανευρέθηκε θετικός στη δοκιμασία παραγωγής ουρίας, ενώ δεν ζύμωνε τα συμβατικά σάκχαρα. Ακολούθησε ταυτοποίηση με τη χρήση του αυτοματοποιημένου ταυτοποιητικού μέσου Vitek2 Combact της Biomerieux. Το μηχάνημα κατέδειξε τη *Rhodotorula rubra*. Στο φαρυγγικό δείγμα, το οποίο εστάλη στο Ινστιτούτο Pasteur, ανιχνεύτηκε ο ιός της γρίπης τύπου Α (H1N1) με τη μέθοδο PCR σε RNA. Ο ασθενής τέθηκε σε αντιγριπική αγωγή. Μετά από τη λήψη του αποτελέσματος της καλλιέργειας ούρων αντικαταστάθηκε η χορήγηση εχινοκανδίνης με αμφοτερικίνη Β. Τις επόμενες ημέρες ο ασθενής παρουσίασε κλινική βελτίωση και ύφεση του πυρετού. Από τα εργαστηριακά ευρήματα παρατηρήθηκαν ασφαλείς τιμές αιμοπεταλίων και φυσιολογικές τιμές λευκών. Ο ασθενής παρέμεινε απύρετος ενώ του χορηγήθηκε επί πλέον αντιδιαρροϊκή αγωγή λόγω διαρροϊκού συνδρόμου. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ο ασθενής παρέμεινε σε καλή κλινική κατάσταση και εξήλθε του νοσοκομείου.

ΣΧΟΛΙΟ

Ο μύκητας *Rhodotorula* κατά το παρελθόν δεν αποτελούσε γνωστό παθογόνο αίτιο. Παρ' όλα αυτά, τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να εμφανίζεται σε αρκετές περιπτώσεις διεισδυτικών λοιμώξεων σε ανοσοκατασταλμένους.⁵ Σε διάφορες άλλες αναφορές έχουν περιγραφεί περιπτώσεις περιτονίτιδας, ενδοκαρδίτιδας και ενδοφθαλμίτιδας.⁶ Οι



Εικόνα 1. *Rhodotorula rubra* αποικίες σε άγαρ Sabouraud Dextrose, με χλωραμφενικόλη.

περισσότερες περιπτώσεις σχετίζονται με ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα.⁶ Απ' όσο είναι γνωστό, δεν έχει περιγραφεί ποτέ λοίμωξη του ουροποιητικού μετά από προετοιμασία για μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενή με αιματολογικό νόσημα στην Ελλάδα.

Η *Rhodotorula* ανήκει στο γένος των βασιδιομυκήτων και παράγει βλενώδεις αποικίες. Το χαρακτηριστικό των αποικιών είναι το χρώμα τους, το οποίο κυμαίνεται από κίτρινο έως κόκκινο. Το χρώμα αυτό οφείλεται σε χρωστική, η οποία είναι η καροτίνη.⁷ Υπάρχει μια τάση να αποικίζει το περιβάλλον και το νοσοκομειακό εξοπλισμό προκαλώντας νοσοκομειακές ψευδοεπιδημίες.⁸ Το συχνότερα απομονωθέν είδος *Rhodotorula* είναι η *R. mucilaginosa* και ακολουθεί η *R. glutinis*. Στην περίπτωση που περιγράφεται, το ταυτοποιητικό μέσο κατέδειξε ως παθογόνο αίτιο τη *R. rubra*. Τη *R. rubra* πλέον κάποιοι την ταυτίζουν βιβλιογραφικά με τη *R. mucilaginosa*.⁹ Οι βιοχημικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν συμφώνησαν βιβλιογραφικά με το είδος του μύκητα: θετική η δοκιμασία της διάσπασης της ουρίας, αρνητική η δοκιμασία ζύμωσης σακχάρων.⁹

Ο συγκεκριμένος ασθενής είχε ανοσοπάρεση λόγω της παραπρωτεϊναιμίας εξ αιτίας του πολλαπλού μυελώματος. Το ανοσοποιητικό του επιβαρύνθηκε αισθητά λόγω της προετοιμασίας για την υποβολή του σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Επί πλέον παράγοντας κινδύνου ήταν η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη. Έτσι, ο ασθενής ήταν ιδιαίτερα επιρρεπής στην ανάπτυξη αυτής της σπάνιας μυκητίασης.

Λόγω της σπανιότητας της νόσου δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμυκητιασική αγωγή που θα έπρεπε να χορηγηθεί.⁹ Στη συγκεκριμένη περίπτωση, ο ασθενής καλύφθηκε κατ' αρχήν εμπειρικά αλλά λανθασμένα με εχινοκανδίνη. Είναι προφανές ότι σε ασθενείς με τόσο σοβαρή ανοσοκαταστολή θα πρέπει να υπάρχει υποψία ότι η μυκητίαση μπορεί να οφείλεται όχι μόνο σε *Candida* αλλά και σε πιο σπάνιους μύκητες, όπως ο συγκεκριμένος, στους οποίους έχει καταγραφεί σχετικά πτωχή απόκριση στις εχινοκανδίνες.⁹⁻¹¹ Οπότε, επί αποτυχίας της θεραπείας με εχινοκανδίνη σε περίπτωση που δεν υπάρχει ταυτοποίηση, σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να αλλάζει άμεσα η θεραπεία.⁹⁻¹¹ Ο ασθενής μετά τη θεραπεία παρουσίασε ύφεση των συμπτωμάτων και η μετέπειτα καλλιέργεια ήταν στείρα. Γενικά, υπάρχει αδυναμία συμφωνίας της επιστημονικής κοινότητας ως προς τον τρόπο αντιμετώπισης του συγκεκριμένου μύκητα. Λόγω της βαριάς συννοσηρότητας του ασθενούς αυτού καλύφθηκε άμεσα μετά την έναρξη του πυρετού και τη λήψη των καλλιεργειών. Παρά το γεγονός ότι ο ασθενής εμφάνισε πυρετό και λόγω της γρίπης, είναι λάθος να υποεκτιμώνται τέτοιου είδους ευρήματα από άλλες εστίες, όπως το ουροποιητικό, εξ αιτίας της

ιδιαιτερότητας του ασθενούς. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε αυτόν τον πληθυσμό έχει σημασία η ανεύρεση και η θεραπεία του αληθούς παθογόνου, ειδικά όταν υπάρχει αποδεδειγμένη και ταυτοποιημένη μυκητίαση, επειδή υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης διεισδυτικής νόσου. Η επαγρύπνηση είναι σωτήρια αν ληφθεί υπ’

όψη ότι οι εν λόγω ασθενείς κατά τη νοσηλεία τους ενδέχεται να χρειαστεί να νοσηλευτούν και σε μονάδα αυξημένης φροντίδας, με κίνδυνο να επιμολυνθούν οι καθετήρες τους με το μύκητα *Rhodotorula*, ο οποίος δημιουργεί βιομεμβράνες,¹² γεγονός που καθιστά ακόμη δυσχερέστερη τη μελλοντική τους αντιμετώπιση.

ABSTRACT

Infection by *Rhodotorula* in a patient with multiple myeloma and extramedullary plasmacytoma

M. DEMETRIOU, V. PAPAEMMANOUIL

Department of Microbiology, "Metaxa" Anticancer Hospital, Piraeus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(4):505–507

Rhodotorula spp is a non-infectious fungus which is found in abundance in the environment but may become an opportunistic pathogen in patients with immunodeficiency. Patients with hematological malignancies are particularly vulnerable to various kinds of fungal infections. Because of the common prevalence of this fungus in the environment it constitutes a notable threat. This is the report of the rare case of a 68 year-old man with a history of multiple myeloma (stage III) and extramedullary plasmacytoma who developed an influenza virus (H1N1) lower respiratory infection and a urinary tract infection caused by *Rhodotorula* during his last hospitalization. The isolate was identified by the Vitek2 Combaact system of Biomerieux as *R. rubra*.

Key words: Immune deficiency, Infection, Multiple myeloma, *Rhodotorula*

Βιβλιογραφία

- NUNES JM, BIZERRA FC, FERREIRA RC, COLOMBO AL. Molecular identification, antifungal susceptibility profile, and biofilm formation of clinical and environmental *Rhodotorula* species isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2013, 57:382–389
- MICELI MH, DIAZ JA, LEE SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:142–151
- TUON FF, COSTA SF. *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Rev Iberoam Micol* 2008, 25:135–140
- De ALMEIDA GM, COSTA SF, MELHEM M, MOTTA AL, SZESZS MW, MIYASHITA F ET AL. *Rhodotorula* spp isolated from blood cultures: Clinical and microbiological aspects. *Med Mycol* 2008, 46:547–556
- MORI T, NAKAMURA Y, KATO J, SUGITA K, MURATA M, KAMEI K ET AL. Fungemia due to *Rhodotorula mucilaginosa* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012, 14:91–94
- SIMON MS, SOMERSAN S, SINGH HK, HARTMAN B, WICKES BL, JENKINS SG ET AL. Endocarditis caused by *Rhodotorula* infection. *J Clin Microbiol* 2014, 52:374–378
- KIM HA, HYUN M, RYU SY. Catheter-associated *Rhodotorula mucilaginosa* fungemia in an immunocompetent host. *Infect Chemother* 2013, 45:339–342
- GALÁN-SÁNCHEZ F, GARCÍA-MARTOS P, RODRÍGUEZ-RAMOS C, MARÍN-CASANOVA P, MIRA-GUTIÉRREZ J. Microbiological characteristics and susceptibility patterns of strains of *Rhodotorula* isolated from clinical samples. *Mycopathologia* 1999, 145:109–112
- ZAAS AK, BOYCE M, SCHELL W, LODGE BA, MILLER JL, PERFECT JR. Risk of fungemia due to *Rhodotorula* and antifungal susceptibility testing of *Rhodotorula* isolates. *J Clin Microbiol* 2003, 41:5233–5235
- GOMEZ-LOPEZ A, MELLADO E, RODRIGUEZ-TULEDA JL, CUENCA-ESTRELLA M. Susceptibility profile of 29 clinical isolates of *Rhodotorula* spp and literature review. *J Antimicrob Chemother* 2005, 55:312–316
- KRZYŚCIAK P, MACURA AB. Drug susceptibility of 64 strains of *Rhodotorula* sp. *Wiad Parazytol* 2010, 56:167–170
- GATTLEN J, ZINN M, GUIMOND S, KÖRNER E, AMBERG C, MAUCLAIRE L. Biofilm formation by the yeast *Rhodotorula mucilaginosa*: Process, repeatability and cell attachment in a continuous biofilm reactor. *Biofouling* 2011, 27:979–991

Corresponding author:

M. Demetriou, 138 Grigoriou Lampraki street, GR-185 35 Piraeus, Greece
e-mail: maria_thdemetriou@yahoo.gr