

Sepsi da *Rhodotorula glutinis*. Descrizione di un caso clinico

Rhodotorula glutinis sepsis. A case report

Fabrizio Pulvirenti, Paolo Pasqua, Elio Falzone, Federico Maffeo,
Carmelo Gugliara, Luigi Guarneri

U.O. di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Umberto I, Enna, Italy

INTRODUZIONE

R*hodotorula glutinis* è un fungo basidiomicete della famiglia delle Storiobolaceae [1]. Diffuso in natura e isolato da numerose fonti ambientali, in passato è stato considerato agente non patogeno [1, 2].

Tuttavia, negli ultimi 20 anni, è stato riconosciuto come agente patogeno opportunista soprattutto nei pazienti immunocompromessi [1]. La fungemia associata a cateteri vascolari, endocarditi, peritoniti, meningiti ed endoftalmi è, in letteratura, una infezione piuttosto comune nell'ospite immunocompromesso e, per tale ragione, *R. glutinis* soddisfa i criteri che consentono di definirlo patogeno emergente [1, 2].

In letteratura esistono due rassegne sull'argomento, di cui una analizza i casi associati a presenza di catetere venoso centrale (CVC) mentre l'altra, più ampia, prende in considerazione i casi di fungemia associata a endocardite, meningite, endoftalmite, peritonite e presenza di CVC [1, 2].

CASO CLINICO

B.M. 79 anni, pensionato, ex impiegato, mutilato al braccio destro per trauma bellico, affetto da diabete mellito da circa 10 anni e cirrosi epatica (NAFLD); in passato è stato sottoposto a craniotomia parietale sinistra per drenaggio di un ematoma sub-durale conseguente a trauma cranico; è portatore di dispositivo vascolare port-a-cut in succlavia destra da circa 3 anni. È stato ricoverato nella nostra U.O. per l'insorgenza di febbre da circa due settimane con puntate serotine fino a 39,5°C preceduta da brividi scuotenti e accompagnata da intenso torpore psichico; nelle 2 settimane precedenti il ricovero il paziente è stato sottoposto a terapia anti-

biotica empirica con ciprofloxacina 500 mg bid per os sulla scorta del rilievo anamnestico di ripetuti episodi di sepsi da Gram negativi a partenza dalle vie urinarie.

Al momento del ricovero il paziente ha presentato marcata contrazione della diuresi, sensorio torpido, pallore cutaneo, lingua impaniata. L'esame obiettivo ha messo in evidenza crepiti inspiratori alle basi, soffio sistolico 2/6 Levine a timbro dolce al focolaio della mitrale, modesta epatomegalia e modesta splenomegalia.

Gli esami di laboratorio hanno dimostrato leucopenia (4.080 per mmc) con formula leucocitaria bilanciata, aumento della PCR (60 mg/dl), modica iperbilirubinemia mista (totale = 5,27, indiretta = 4,16), aumento della latticodeidrogenasi (circa 2X v.n.); nella norma i parametri di funzionalità renale. All'ingresso in ospedale è stata riscontrata febbre (39°C) e sono state eseguite emocolture seriate ogni 4 ore per 24 ore. Ultimate le emocolture, è stata intrapresa terapia antibiotica empirica con meropenem 500 mg TID ev + ciprofloxacina 400 mg BID ev che non ha modificato la curva termica.

L'ecografia addome eseguita in 1ª giornata non ha evidenziato elementi di rilievo (il paziente è noto all'U.O. perché più volte ricoverato per encefalopatia porto-sistemica). L'esame ecocardiografico eseguito in 2ª giornata ha escluso la presenza di vegetazioni valvolari. In 6ª giornata è pervenuto l'esito delle emocolture seriate che, in 2 campioni su 6, ha consentito di identificare miceti del genere *Rhodotorula glutinis*.

Sulla scorta di tale nuovo elemento è stata sospesa la terapia antibiotica e intrapresa terapia antimicotica sistemica con voriconazolo alla dose di 6 mg/kg bid (nel primo giorno di induzione) quindi 4 mg/kg bid ottenendo, in 2ª giornata di trattamento, la flessione della curva termica.

Il paziente è stato dimesso in 10ª giornata, api-

retico, con la prescrizione domiciliare di voriconazolo 200 mg bid os per ulteriori 15 giorni e la raccomandazione di controllare settimanalmente i parametri di funzionalità epatica.

■ DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le sepsi micotiche rappresentano una importante causa di febbre resistente alla terapia antibiotica, molto spesso tenuta in marginale considerazione. Esse devono al contrario essere considerate soprattutto in pazienti con lunga storia di depressione immunitaria, quali i pazienti diabetici o affetti da patologie croniche e debilitanti. Essenziale ai fini diagnostici l'esecuzione delle emocolture in *wash-out* antibiotico, meglio se seriate.

Rhodotorula glutinis è riportata in letteratura in casi sporadici, in genere associata a dispositivi vascolari a permanenza; il fattore di rischio più frequentemente riscontrato (66% dei casi) è stato la presenza di CVC, con riscontro di minore mortalità rispetto ai casi di sepsi in assenza di CVC [3-8]. Nella rassegna di Felipe Tuon che ha preso in considerazione 128 casi di sepsi da *R. glutinis*, pubblicata nel 2008 sul *Rev. Iberoam. Micol.*, solo 5 pazienti non hanno presentato alcun fattore di rischio evidente, sebbene tutti avessero utilizzato terapie antibiotiche ad am-

pio spettro, mentre l'immunosoppressione è stata riscontrata nel 40% dei pazienti. In tale rassegna, infine, sono stati riportati solo due casi di infezione da *R. glutinis* associata a cirrosi. Il 71% dei casi esaminati da Tuon ha ricevuto un trattamento specifico e l'antimicotico più comunemente impiegato è stata l'amfotericina B, seguita da fluconazolo e 5-fluorocitosina in monoterapia; alcuni casi sono stati anche trattati con l'associazione amfotericina B + 5 fluorocitosina; non vi sono stati casi trattati con voriconazolo. Nel caso descritto, l'utilizzo del voriconazolo è stato suggerito dalla minore tossicità del farmaco rispetto soprattutto all'amfotericina B e dalla migliore capacità di diffusione attraverso la BEE nel dubbio che la sepsi potesse essere diffusa anche al distretto meningo-encefalico.

I dati della letteratura suggeriscono l'opportunità di rimuovere il dispositivo vascolare contaminato; tale opzione, inizialmente presa in considerazione nel nostro paziente, è stata successivamente scartata per la rapida risposta alla terapia antimicotica.

Sarebbero auspicabili ulteriori studi diretti a verificare se la terapia con voriconazolo, nei casi di sepsi da *R. glutinis* associati a presenza di CVC, possa evitare la rimozione del dispositivo vascolare a permanenza.

Key words: *Rhodotorula glutinis*, sepsis, CVC

RIASSUNTO

Le sepsi micotiche rappresentano una importante causa di febbre resistente alla terapia antibiotica, tenute molto spesso in marginale considerazione ma che dovrebbero, al contrario, essere prese in considerazione soprattutto in pazienti con lunga storia di depressione immunitaria quali i pazienti diabetici o con patologie croniche e debilitanti.

L'esecuzione di emocolture è essenziale ai fini diagnostici, meglio se seriate ed eseguite in *wash-out* antibiotico; esse possono consentire l'identificazione di miceti patogeni (o opportunisti) responsabili di episodi di sepsi micotiche. Il caso descritto illustra un episodio di infezione sistemica da *Rhodotorula glutinis* correlata alla presenza di CVC.

SUMMARY

Fungal sepsis is an important cause of fever resistant to antibiotic therapy that is very often taken into marginal account. It should instead be particularly considered in patients with a long history of immune depression such as diabetes or chronic and debilitating diseases. Blood cultures are essential for diag-

*nostic purposes, preferably performed in antibiotic wash-out, since they may allow identification of pathogenic (or opportunistic) fungi responsible for episodes of fungal sepsis. The case described illustrates an episode of systemic infection by *Rhodotorula glutinis* correlated with the presence of CVC.*

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Fell J.W., Boekhout T., Fonseca A., Scorzetti G., Statzell-Tallman A. Biodiversity and systematics of basidiomycetous yeasts as determined by large-subunit rDNA D1/D2 domain sequence analysis. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 50, 1351-1371, 2000.
- [2] Alekhova T.A., Aleksandrova A.A., Novozhilova T.I., Lysak L.V., Zagustina N.A., Bezborodov A.M. Monitoring of microbial degraders in manned space stations. *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* 41, 435-443, 2005.
- [3] Nagahama T., Hamamoto M., Nakase T., Horikoshi K. *Rhodotorula lamellibrachii* sp. nov., a new yeast species from a tubeworm collected at the deep-sea floor in Sagami bay and its phylogenetic analysis. *Antonie Van Leeuwenhoek* 80, 317-323, 2001.
- [4] Hazen K.C. New and emerging yeast pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 8, 462-478, 1995.
- [5] Samonis G., Anatoliotaki M., Apostolakou H., Maraki S., Mavroudis D., Georgoulas V. Transient fungemia due to *Rhodotorula rubra* in a cancer patient: case report and review of the literature. *Infection.* 29, 173-176, 2001.
- [6] Hazen K.C. New and emerging yeast pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 8, 462-478, 1995.
- [7] Tuon F.F., de Almeida G.M., Costa S.F. Central venous catheter-associated fungemia due to *Rhodotorula* spp. –a systematic review. *Med. Mycol.* 450, 441-447, 2007.
- [8] Tuon F.F., Costa S.F. *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Rev. Iberoam. Micol.* 25, 135-140.