

Antonio Ramos<sup>1</sup>,  
Martín Cabero<sup>2</sup>,  
Beatriz Orden<sup>3</sup>,  
Alfonso Ángel-Moreno<sup>1</sup>,  
Rafael Forés<sup>2</sup>

# Fungemia por *Rhodotorula mucilaginosa*. Presentación de dos casos

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid).

<sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid).

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid).

## INTRODUCCIÓN

La infecciones fúngicas invasoras constituyen un problema clínico relevante debido a las dificultades diagnósticas que plantean y a su elevada mortalidad<sup>1</sup>. Aunque la mayoría están causadas por *Candida* y *Aspergillus*, un porcentaje creciente están producidas por hongos menos comunes como son las especies de *Rhodotorula*<sup>2-6</sup>. Este grupo de hongos, incluido en la familia *Cryptococcaceae*, se encuentra ampliamente distribuido en el medio ambiente (aire, agua, suelo, plantas) y forma parte de la flora cutánea, genital y ocular de las personas sanas<sup>2,7,8</sup>. Las especies del género *Rhodotorula* son levaduras pigmentadas de color rojo anaranjado debido a la presencia de pigmentos carotenoides. Son bastantes semejantes a *Cryptococcus* sp., ambos producen ureasa y no fermentan los carbohidratos. Crecen bien en agar sangre, agar chocolate y agar Sabouraud-cloranfenicol a 37°C, pero su crecimiento es más lento apreciándose colonias aisladas con una ligera pigmentación anaranjada a las 48 horas de incubación<sup>3-6</sup>. *Rhodotorula mucilaginosa* (también conocida como *R. rubra*) es la especie más frecuentemente identificada en infecciones en humanos seguida por *R. glutinis* y *R. minuta*<sup>6,9</sup>. Desde la descripción de la primera infección invasora (endocarditis) en 1960, varios casos de micosis invasoras han sido descritos en la literatura<sup>10,11</sup>. *Rhodotorula* spp. es un hongo oportunista capaz de producir infecciones localizadas como endoftalmítis y peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal, y generalizadas del tipo fungemia, endocarditis y meningitis<sup>8,12-15</sup>. Una elevada proporción de infecciones invasoras ha sido descrita en pacientes inmunodeprimidos (oncológicos, trasplantados o VIH)<sup>10,16,17</sup>. Otros factores de riesgo identificados son los dispositivos percutáneos, la cirugía abdominal, las quemaduras extensas, la cirrosis y las enfermedades autoinmunes<sup>10</sup>. Otros factores de riesgo identificados son los dispositivos percutáneos, la cirugía abdominal, las quemaduras extensas, la cirrosis y las enfermedades autoinmunes<sup>10,14,15,17</sup>. A continuación, se exponen dos casos de

fungemia por *Rhodotorula mucilaginosa* diagnosticados en un solo centro hospitalario.

## CASO 1

Mujer de 89 años de edad con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial y fibrilación auricular que ingresa por neumonía bibasal con broncoespasmo y equimosis por sobredosificación de acenocumarol. En la analítica destacaban 21.780 leucocitos/ $\mu$ L (82% segmentados, 6% cayados y 5% linfocitos), 8,9 g/dl de hemoglobina, 177000 plaquetas/ $\mu$ L, 2,9 mg/dl de creatinina y 370 mg/dl de urea. Los hemocultivos y la determinación de antígenos de neumococo y *Legionella* en orina fueron negativos. Se pautó piperacilina/tazobactam 2g/8h y metilprednisolona 40 mg/24 h por vía intravenosa (IV) en pauta descendente. Al inicio del ingreso se le canalizó una vena periférica y se procedió al sondaje vesical. La función renal mejoró con reposición hidrosalina (hasta una creatinina de 2,6 mg/dl). El noveno día de ingreso y después de una evolución inicial favorable, presentó fiebre (38,5°C), hipotensión arterial (75/40 mm Hg), disnea y confusión mental que fue inicialmente atribuido a sobreinfección pulmonar. Se decidió cambiar el antibiótico a meropenem 500 mg/8h IV y suspender el tratamiento corticoideo. En ese momento presentaba 4.320 leucocitos/ $\mu$ L (85% segmentados), hemoglobina 9,70 g/dL y plaquetas 217.000/ $\mu$ L. Se obtuvieron hemocultivos en donde se aislaron *K. pneumoniae* productora de betalactamasa de espectro extendido (que se supuso de origen pulmonar) y una levadura (pendiente de tipación) por lo que se añadió fluconazol 400 mg/24 IV y se inició ertapenem (500 mg/24h IV). El cultivo de orina fue negativo. Cuatro días más tarde la levadura fue identificada como *Rhodotorula mucilaginosa* resistente a fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, anidulafungina, caspofungina y micafungina pero sensible a anfotericina B y 5-fluocitosina. El fluconazol fue sustituido por anfotericina B liposomal (150 mg/24 IV). En los hemocultivos obtenidos ese mismo día también se volvió a aislar *R. mucilaginosa*. A la semana se procesaron nuevos hemocultivos que fueron negativos. La paciente falleció doce días después con emperoramiento del estado séptico de origen fúngico. Se realizó una ecografía cardiaca que no evidenció vegetaciones.

### Correspondencia:

Antonio Ramos.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Maestro Rodrigo 2. 28222 Majadahonda (Madrid).  
Tfno: 91 191 7268 / 638 211 120  
E-mail: aramos220@gmail.com.

## CASO 2

Varón de 59 años de edad, diagnosticado diez años antes del ingreso de leucemia linfática crónica refractaria a varias líneas de quimioterapia. Tres años antes fue sometido a trasplante submieloablativo de progenitores hemopoyéticos de una hermana HLA idéntica. Entre las complicaciones padecidas posteriormente destacan enfermedad injerto-contr huésped (EICH) aguda cutánea y hepática, infección por citomegalovirus, recidiva de su enfermedad de base y EICH crónica. El paciente era portador de un Port-a cath® desde hacía dos años. Fue ingresado por presentar fiebre e infiltrados pulmonares siendo diagnosticado de bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, cuadro que respondió al tratamiento con dosis altas de esteroides. También se prescribió tratamiento profiláctico de la enfermedad fúngica invasora con voriconazol 200 mg/12h vo. Un mes después de alta, recibiendo además tratamiento con prednisona 20 mg/48 h, ciclosporina 50 mg/48h, aciclovir 800 mg/12h y cotrimoxazol 800/160 mg en cuatro dosis semanales, el paciente reingresó por fiebre, disnea, e infiltrado bibasal. Fue tratado con levofloxacino 500 mg/24h vo con respuesta clínica favorable. El día 22º de ingreso, presentó fiebre sin focalidad ni signos patológicos en la exploración física. En la analítica presentaba leucocitos 3.400/ $\mu$ L, neutrófilos 2.870/ $\mu$ L, linfocitos 220/ $\mu$ L, monocitos 210/ $\mu$ L, hemoglobina 10 g/dL, plaquetas 35.000/AL. En un urocultivo se aisló *Escherichia coli* y en los hemocultivos *Acinetobacter iwoffii* y *Rhodotorula mucilaginosa* [sensible a anfotericina B con sensibilidad intermedia a 5-fluocitosina (8 mg/L) y resistente a fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, anidulafungina, caspofungina y micafungina]. A continuación se procedió a la retirada del catéter central (cultivo negativo) y se cambió voriconazol por anfotericina B liposomal (240 mg/24h IV) y levofloxacino por imipenem que se mantuvo 2 semanas. Un ecocardiograma y el fondo de ojo fueron normales. La evolución posterior fue favorable con desaparición de la fiebre. Los hemocultivos obtenidos dos días después del inicio del tratamiento antifúngico fueron negativos

## DISCUSIÓN

La mayoría de casos de fungemia han sido detectados en portadores de catéter central de larga duración, por tratarse de pacientes oncológicos o en hemodiálisis, que habían recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro en los días previos<sup>8,10</sup>. Una de las características comunes en los casos presentados es el tratamiento previo con antibióticos y esteroides<sup>10,15-17</sup>. Se considera que el tratamiento antibiótico puede favorecer la colonización y proliferación entérica por esta levadura como paso previo a su diseminación sistémica<sup>10,16,17</sup>. Adicionalmente, los corticoides dificultan el control de la infección por deterioro de la inmunidad celular<sup>18</sup>. En ambos casos fueron de origen nosocomial, aunque no se evidenciaron aislamientos en el aire ambiental de esta levadura en los cultivos rutinarios realizados en la sala de hematología o en los quirófanos de cirugía cardiovascular o traumatología<sup>7,12,17</sup>. La distinta sensibilidad antifúngica encontrada (una cepa sensible y otra con sensibili-

dad intermedia a 5-fluocitosina) tampoco sugiere que se trate de un brote nosocomial, aunque no se realizaron estudios de bioquímica molecular. Ambos casos estuvieron producidos por *R. mucilaginosa*, la especie más frecuente del género *Rhodotorula*<sup>17</sup>. En los dos pacientes se objetivaron linfopenia y monocitopenia en el momento del cuadro séptico. La aparición de pancitopenia ha sido la forma de presentación de infección generalizada por *Rhodotorula* en pacientes trasplantados<sup>18,19</sup>. En este grupo de inmunodeprimidos la fungemia por esta levadura se caracteriza por su presentación tardía, con una mediana de presentación de 1,6 meses postrasplante<sup>10</sup>. La presencia de catéter central ha sido identificada como el principal factor de riesgo para este tipo de fungemia<sup>15,16</sup>. Su retirada es esencial cuando se sospecha que es el origen de la infección<sup>13,17</sup>. No obstante, se han descrito casos de remisión de la fungemia tras la retirada del catéter sin la aplicación de tratamiento antifúngico<sup>20</sup>. En ambos casos se aislaron en los hemocultivos otros microorganismos (bacilos gramnegativos) además de *Rhodotorula*, un hecho que se ha sido observado con anterioridad y que guarda relación con los factores de riesgo para otros tipos de infección del torrente sanguíneo que presentan estos pacientes<sup>21</sup>. La sensibilidad de *Rhodotorula* ha sido variable en diferentes estudios<sup>17,22-24</sup>. Los antifúngicos que han demostrado una mayor actividad *in vitro* frente a *Rhodotorula* han sido anfotericina B, itraconazol, voriconazol y 5-fluocitosina<sup>17,22-24</sup>. Como era esperable, las cepas aisladas en nuestros pacientes mostraron resistencia a fluconazol y a las equinocandinas<sup>12,15,24,25</sup>, pero también a frente voriconazol y posaconazol, fármacos que suelen ser eficaces en la mayoría de cepas estudiadas<sup>22,23,26</sup>. En el segundo caso presentado la administración previa de voriconazol pudo favorecer la aparición de fungemia por esta levadura resistente<sup>17,24</sup>. Se han observado varios casos de fungemia de brecha por *Rhodotorula* en pacientes que estaban siendo tratados con fluconazol<sup>17,24</sup>. Aunque inicialmente se consideraba que esta levadura presentaba escasa virulencia, progresivamente se han ido detectando casos graves atribuidos a *Rhodotorula*<sup>24,27,28</sup>. En el fallecimiento del primer caso pudo haber influido el tratamiento antifúngico empírico con fluconazol administrado durante los primeros días. Hay que señalar el problema que supone iniciar tratamiento con fluconazol o con una candina en pacientes con hemocultivos positivos por levaduras hasta la completa identificación de la misma<sup>29</sup>. Es primordial mantener siempre un contacto fluido con el Servicio de Microbiología para conocer lo más pronto posible la identificación definitiva de los microorganismos causantes de infecciones graves, sobre todo en casos de microorganismos poco habituales e identificaciones complejas. Aunque no hay estudios prospectivos al respecto, se considera que el tratamiento de elección es anfotericina B<sup>17</sup>. En pacientes que han recibido tratamiento antifúngico previo con azoles, y ante el aislamiento de levaduras en el hemocultivo, se podría iniciar el tratamiento antifúngico con anfotericina B en lugar de utilizar equinocandinas o fluconazol, lo que podría permitir una mejor cobertura de *Rhodotorula* spp.<sup>17,24</sup>. No obstante, no se debe obviar la baja incidencia de este tipo de infecciones y el incremento en la toxicidad que el empleo de anfotericina B (incluso

en sus formulaciones lipídicas) puede producir. La aportación de voriconazol y posaconazol en el control de esta infección en los próximos años dependerá de la sensibilidad *in vitro* y de la respuesta clínica en futuros estudios<sup>20</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

El trabajo no ha sido presentado en ninguna reunión científica ni ha recibido financiación

## BIBLIOGRAFÍA

- Miceli MH, Diaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:142-51.
- Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:462-78.
- Perfect JR, Schell WA. The new fungal opportunists are coming. *Clin Infect Dis* 1996; 22:S112-8.
- Fleming RV, Walsh TJ, Anaissie EJ. Emerging and less common fungal pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:915-33.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4419-31.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1735-45.
- Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis, and management. *Clin Infect Dis* 1993; 17(Suppl. 2):S487-91.
- Kremery V, Krupova I, Denning DW. Invasive yeast infections other than *Candida* spp. in acute leukaemia. *J Hosp Infect* 1999; 41:181-94.
- Costa SF, Marinho I, Araújo EA, Manrique AE, Medeiros EA, Levin AS. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *J Hosp Infect* 2000; 45:69-72.
- Tuon FF, Costa SF. *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25:135-40.
- Louria DB, Greenberg SM, Molander DW. Fungemia caused by certain nonpathogenic strains of the family Cryptococcaceae. Report of two cases due to *Rhodotorula* and *Torulopsis glabrata*. *N Engl J Med* 1960; 263:1281-4.
- Fell JW, 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* 2000; 50:1351-71.
- Tuon FF, de Almeida GM, Costa SF. Central venous catheter-associated fungemia due to *Rhodotorula* spp. A systematic review. *Med Mycol* 2007; 45:441-7.
- Perniola R, Faneschi ML, Manso E, Pizzolante M, Rizzo A, Sticchi Damiani A, et al. *Rhodotorula mucilaginosa* outbreak in neonatal intensive care unit: microbiological features, clinical presentation, and analysis of related variables. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:193-96.
- Lunardi LW, Aquino VR, Zimmerman RA, Goldani LZ. Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* fungemia in a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 43:e60-3.
- De Almeida GM, Costa SF, Melhem M, Motta AL, Szesz MW, Miyashita F, et al. *Rhodotorula* spp. isolated from blood cultures: clinical and microbiological aspects. *Med Mycol* 2008; 46: 547-56.
- García-Suárez J, Gómez-Herruz P, Cuadros JA, Burgaleta C. Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* infection in haematological patients. *Mycoses* 2010; 54:318-24.
- Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le-Loët X, Pham T. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2010; 77:246-51.
- Navarro JT, Lauzurica R, Giménez M. *Rhodotorula rubra* infection in a kidney transplant patient with pancytopenia. *Haematologica* 2001;86:111.
- Petrocheilou-Paschou V, Prifti H, Kostis E, Papadimitriou C, Dimopoulos MA, Stamatelopoulos S. *Rhodotorula* septicemia: case report and minireview. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:100-2.
- Riedel DJ, Johnson JK, Forrest G. *Rhodotorula glutinis* fungemia in a liver-kidney transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2008; 10:197-200.
- 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; 41:5233-5.
- Galan-Sanchez F, Garcia-Martos P, Rodriguez-Ramos C, Marin-Casanova P, Mira-Gutierrez J. Microbiological characteristics and susceptibility patterns of strains of *Rhodotorula* isolated from clinical samples. *Mycopathologia* 1999; 145:109-12.
- Gomez-Lopez A, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Susceptibility profile of 29 clinical isolates of *Rhodotorula* spp. and literature review. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:312-6.
- Diekema DJ, Petroelje B, Messer SA, Hollis RJ, Pfaller MA. Activities of available and investigational antifungal agents against *Rhodotorula* species. *J Clin Microbiol* 2005; 43:476-8.
- Serena C, Pastor FJ, Ortoneda M, Noland N, Guajo J. In vitro antifungal susceptibilities of uncommon basidiomycetous yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2724-6.
- Rusthoven JJ, Feld R, Tuffnell PG. Systemic infection by *Rhodotorula* spp. in the immunocompromised host. *J Infect* 1984; 8:241-6.
- Chao TY, Kuo CC, Hseuh EJ, Yang YF, Wang CC. Diagnosis of fungemia in bone marrow transplantation patients by examination of peripheral blood smears. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:647-9.
- Naveh Y, Friedman A, Merzbach D, Haschman N. Endocarditis caused by *Rhodotorula* successfully treated with 5-fluorocytosine. *Br Heart J* 1975; 37:101-4.