

## Histoplasmose de laringe

## Histoplasmosis of the Larynx

**Fernando Pochini Sobrinho<sup>1</sup>, Marinella Della Negra<sup>2</sup>, Wladimir Queiroz<sup>3</sup>, Ulisses José Ribeiro<sup>4</sup>, Sérgio Bittencourt<sup>5</sup>, Giselle Burlamaqui Klautau<sup>6</sup>**

Palavras-chave: carcinoma, granulomatose, histoplasmose, laringe, tuberculose.

Keywords: carcinoma, granulomatosis, histoplasmosis, larynx, tuberculosis.

### Resumo / Summary

A histoplasmose com acometimento único de laringe é uma ocorrência rara da doença, com menos de 100 casos relatados na literatura, quando comparada ao número de pacientes diagnosticados com histoplasmose. Tal localização, quando isolada, pode induzir, erroneamente, ao diagnóstico e tratamento de tuberculose ou câncer de laringe, com casos relatados de tratamentos iniciados para essas doenças. Em um paciente com histoplasmose que desenvolva rouquidão, deve-se pensar no acometimento laríngeo da histoplasmose, enquanto que uma massa laríngea produzindo rouquidão deve incluir em seu diagnóstico diferencial a histoplasmose laríngea. Quando se pensa em histoplasmose como causa de uma lesão laríngea, a biópsia deve ser limitada, removendo a menor quantidade de tecido necessária para o diagnóstico. O patologista deve ser avisado da possibilidade do diagnóstico, já que podem ser necessários corantes especiais para o diagnóstico.

The incidence of laryngeal histoplasmosis is low when compared to the total number of cases. Less than 100 cases of laryngeal histoplasmosis have been described in the medical literature. Isolated laryngeal involvement may lead to the misdiagnosis and mistreatment of tuberculosis or laryngeal cancer, according to some reports. The development of hoarseness in a patient with histoplasmosis or a laryngeal mass leading to hoarseness, might be suggestive of laryngeal histoplasmosis. When histoplasmosis is included among the differential diagnoses of a laryngeal lesion, the biopsy should be limited to a small tissue fragment, enough to perform histological tests. The laboratory technicians must be warned about the possibility of histoplasmosis, because special dyes have to be used to confirm this diagnosis.

<sup>1</sup> Mestrando em Otorrinolaringologia, Médico Assistente do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Nossa Senhora de Lourdes.

<sup>2</sup> Professora Doutora em Ciências da Saúde, Chefe da 2a. Unidade de Internação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

<sup>3</sup> Mestre em Infectologia, Médico Assistente da 2a. Unidade de Internação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

<sup>4</sup> Médico Otorrinolaringologista, Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Nossa Senhora de Lourdes.

<sup>5</sup> Médico Otorrinolaringologista, Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Nossa Senhora de Lourdes.

<sup>6</sup> Mestre em Ciências da Saúde, Médica Assistente da 2a. Unidade de Internação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Hospital Nossa Senhora de Lourdes e Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Endereço para correspondência: Fernando Pochini Sobrinho - Rua Padre Chico 194 Santo Amaro São Paulo 04747-090.

Fax: (0xx11) 3722-1389/ 30628338 - Cel. (0xx11)83355207 - E-mail: fernandopochini@uol.com.br.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 10 de março de 2005. cod. 65.

Artigo aceito em 29 de março de 2005.

---

## INTRODUÇÃO

---

Recentemente, as doenças granulomatosas, causadas por agentes infecciosos, vêm ocorrendo com uma frequência maior que anteriormente descritas. Tal ocorrência pode ser explicada pelo aumento no número de pacientes com doenças imunológicas, ou que é submetido a tratamento com drogas imunossupressoras e ao crescente número de pacientes na extrema idade, com imunodepressão.

A histoplasmose de laringe é uma doença rara, que pode imitar tuberculose ou câncer de laringe, devendo ser considerada no diagnóstico diferencial de um paciente com rouquidão, diagnosticado de histoplasmose, e, ainda, no diagnóstico diferencial de massas em pregas vocais, produzindo rouquidão. A biópsia deve ser limitada, removendo a menor quantidade de tecido necessária, e o patologista deve ser avisado da possibilidade de ter de usar corantes especiais para a confirmação diagnóstica.

A anfotericina B é a droga de escolha para o tratamento da doença, embora outros medicamentos venham sendo utilizados.

---

## REVISÃO DE LITERATURA

---

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A histoplasmose é uma doença granulomatosa de distribuição universal, comum, causada pelo fungo intracelular, dimórfico, *Histoplasma capsulatum*. Segundo Goodwin Jr. et al<sup>1</sup>, foi Monbreun, em 1934, quem primeiro verificou que o histoplasma possuía duas formas de crescimento, em temperatura ambiente (como fungo filamentosos), e em temperatura corporal (como levedura). O organismo invade o sistema reticuloendotelial.

Há áreas endêmicas, como nos vales dos rios Ohio e Mississipi<sup>2</sup>, nos EUA, onde cerca de 80-90% da população é afetada.<sup>3</sup>

O agente pode ser encontrado em cavernas, galinheiros, poleiros ou solos contaminados com fezes de morcegos ou de pássaros.<sup>3</sup> Com a inalação dos organismos, ocorre uma infecção primária. Os fatores que influenciam sua progressão são:

1. o número de organismos inalados;
2. a idade do paciente (menor de seis anos ou idosos);
3. estado imunológico (imunossupressão);
4. estado nutricional (desnutrição).

A histoplasmose pode ser classificada, de acordo com Furcolow, em<sup>3</sup>:

- 1) histoplasmose pulmonar aguda
  - 1.1. assintomática
  - 1.2. sintomática: leve, moderada e severa;
- 2) histoplasmose pulmonar crônica;
- 3) histoplasmose disseminada aguda;

4) histoplasmose disseminada crônica:

- 4.1. mucocutânea (cavidade oral, faringe, laringe, pele, lábios);
- 4.2. meningite;
- 4.3. pericardite;
- 4.4. insuficiência adrenal;
- 4.5. medula óssea;

Existem dois tipos de infecção primária, de acordo com o número de organismos inalados: 1. Infecção com um número moderado de organismos, e 2. Infecção com um número massivo de organismos inalados, geralmente, em cavernas de morcegos ou em casas de galinhas. No primeiro tipo, ocorre uma infecção respiratória assintomática ou leve, com um, ou poucos, focos pulmonares primários. No segundo tipo, tem-se um curso dramático, com o desenvolvimento de múltiplos e simultâneos focos primários. Se a doença não for tratada nesta hora, ela progride para cavitação ou algum tipo da forma disseminada.

Com a infecção primária, ocorre uma rápida e transitória disseminação sistêmica. Na grande maioria dos pacientes, a doença é limitada a este ponto. Na maior parte dos pacientes imunocompetentes, ela é assintomática ou apresenta sintomas semelhantes a um resfriado.<sup>4</sup>

Nos casos disseminados agudos, geralmente em crianças menores que um ano, ou pacientes com grave imunodepressão, ocorrem: febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia e pancitopenia, podendo evoluir com choque, insuficiência respiratória e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Nos casos onde a infecção se prolonga, os disseminados subagudos, podem ocorrer, ainda, adrenalite, endocardite, meningite, úlceras na mucosa oral e do intestino. Nas formas crônicas, têm-se febre, emagrecimento, astenia, hepatoesplenomegalia, sendo muito comum, lesões de mucosa oral. Nas formas agudas, as úlceras foram muito menos frequentes.<sup>1</sup>

A histoplasmose pulmonar crônica assemelha-se muito à tuberculose (TB), com febre insidiosa, emagrecimento e sintomas respiratórios com radiografia de tórax com áreas de cavitação excessiva e fibrose.<sup>1</sup> Ela deve particularmente ser procurada nos pacientes que não respondem ao tratamento para TB, no qual o bacilo da tuberculose não foi identificado.<sup>5</sup> Não apresentam comprometimento de outros órgãos, diferentemente da forma disseminada crônica (forma mucocutânea, meningite, pericardite, insuficiência adrenal). Staloff et al.<sup>2</sup> comentaram que a disseminação é bastante rara como uma infecção clinicamente aparente, ocorrendo mais frequentemente em imunocomprometidos e em pacientes idosos, sendo mais comum em homens. Quando a infecção disseminada ocorre, o histoplasma pode infectar quase qualquer órgão. As áreas comumente envolvidas são: a medula óssea, linfonodos, glândulas adrenais e trato gastrointestinal, bem como língua, mucosa bucal.

Assim, o acometimento laríngeo ocorre na forma

mucocutânea na doença disseminada crônica. As manifestações iniciais comuns são odinofagia, rouquidão, ulceração gengival e disfagia.<sup>6</sup> A perda de peso, prostração e fadiga são comuns.<sup>5</sup> Hepatoesplenomegalia pode ocorrer em 30-50% dos casos, bem como úlceras cutâneas. As úlceras mucosas são os achados mais freqüentes nesses pacientes. Podem perdurar por longos períodos de tempo, em qualquer área da laringe. Úlceras firmes, dolorosas, com margens elevadas, envolvendo a língua, mucosa bucal e laringe, são características. Massas submucosas, com ou sem ulcerações, podem se formar imitando carcinomas. As úlceras podem envolver a mucosa oral, gengival, da língua, lábios e faringe.<sup>3</sup>

Cerca de 40-75% dos adultos e 18% das crianças com histoplasmose disseminada progressiva tem envolvimento orofaríngeo.<sup>1,5</sup> A significância clínica das lesões orofaríngeas é primariamente diagnóstica. Em um estudo com 79 casos de histoplasmose, Goodwin Jr. et al.<sup>1</sup> comentaram que a distribuição das úlceras da mucosa nos grupos de doença aguda, subaguda e crônica disseminada foi de ocorrência de acometimento orofaríngeo e laríngeo de 19% para a forma aguda, 31% para subaguda, e, 66% dos casos com doença crônica disseminada. Comunicaram ainda que, com relação ao local e freqüência de envolvimento de 58 lesões orofaríngeas e laríngeas, apenas 7 se localizaram na laringe, em 29 casos de histoplasmose disseminada.<sup>1</sup>

O envolvimento local, da mucosa oral e laríngea, pode ser o único sinal da infecção disseminada.<sup>7,8</sup> Ao exame, a mucosa laríngea pode aparecer branca perolada e edematosa, ou, inflamada e ulcerada. As lesões podem assemelhar-se ao carcinoma ou à tuberculose. Embora a maior parte dos autores concorde que as manifestações laríngeas são indicativas de lesão disseminada, casos têm sido relatados nos quais as lesões laríngeas foram atribuídas como sendo primárias.

Para Smith, Utz<sup>9</sup> somente 15% dos pacientes tiveram lesões laríngeas isoladas, mas 42% manifestaram doença orolaríngea.

Segundo Stallof et al.<sup>2</sup>, Hutchinson (1952) descreveu um caso onde a doença ocorreu especificamente na prega vocal direita.

Wihlers, Pappas<sup>10</sup> descreveram um caso similar no qual não houve sinais de disseminação.

Bhalla et al.<sup>11</sup>, estudando as causas de estenose laringotraqueal não neoplásicas adquiridas, verificaram que também a histoplasmose preenchia um dos diagnósticos diferenciais, além de sarcoidose, tuberculose, traqueoplasia osteoplástica e granulomatose de Wegener.

As lesões histopatologicamente caracterizadas por formação de granulomas, tendem a formar nódulos e ulceração com bordos elevados, enquanto que as lesões caracterizadas histopatologicamente por agressão histiocitária (grupos de macrófagos parasitados), associados com uma doença mais fulminante, foram superficiais e

de aparência insignificante.<sup>1,12</sup>

O diagnóstico clínico pode ser feito com altos níveis de suspeita, especialmente em áreas endêmicas, múltiplas calcificações vistas no RX de tórax, testes imunológicos, e pela demonstração histológica em culturas do Histoplasma.<sup>5</sup>

Pode-se colher um raspado do centro da úlcera para microscopia e cultura. Corantes especiais geralmente demonstram numerosos macrófagos contendo formas de hifas, como a metenamina de prata de Gomori, corante periódico ácido Schiffi-Gridley), com superioridade dos corantes de prata (Grocott) sobre o PAS.<sup>5</sup>

O histoplasma é um organismo intracelular, podendo ser obtido de raspagens nas úlceras na cavidade oral ou em biópsias das massas oral e laríngea. Na infecção ativa, pode-se ver hifas nos macrófagos, que se coram em grande intensidade com os procedimentos de PAS e Grocott (prata). Formações de granulomas também podem ser vistas. Amostras para cultura podem vir de escarro, aspirados broncoalveolares ou de material de biópsia. Os organismos podem ser recuperados do meio Sabourauds.

Microscopicamente, as lesões de histoplasmose podem ter granulomas tuberculóides com áreas de necrose caseosas, dificultando o diagnóstico diferencial com a TB.

Os testes imunológicos são: teste cutâneo de histoplasmina (em áreas endêmicas, devido a alta positividade, sua utilidade é reduzida). Stallof et al.<sup>2</sup> referiram como mais de 85% de amostras da população, em áreas endêmicas, possuindo testes cutâneos positivos. Os testes de fixação do Complemento que, ao contrário, são o procedimento diagnóstico indireto de maior valor, estando positivos 4 semanas após o início da infecção. Após a resolução da doença, os títulos caem e geralmente desaparecem. Testes de fixação do complemento são fundamentais para estabelecer o diagnóstico, bem como para avaliar a resposta ao tratamento. Na prática, títulos de 1:4, 1:8 são indicativos de doença. Títulos de 1:16 ou uma mudança de 4X ou mais nos títulos são altamente sugestivos de infecção. Um teste de fixação de complemento negativo não exclui a doença disseminada.<sup>3</sup>

A única certeza do diagnóstico é conseguida isolando-se o organismo.<sup>2</sup> A biópsia demonstra tecido granulomatoso, freqüentemente contendo necrose, com um infiltrado de células gigantes, linfócitos, células plasmocitárias e grande número de macrófagos. O organismo não é facilmente demonstrado com o corante hematoxilina e eosina. Contudo com o metenamina de prata de Gomori, os macrófagos aparecem contendo um número variável de corpos ovais e redondos, cercados por uma zona clara. Estes corpos são uma forma de hifa intracelular do *H. capsulatum*.<sup>3</sup>

A histoplasmose laríngea deve ser tratada de forma similar as outras formas da doença. Embora benigna, pode

ocorrer disseminação, com quadros sérios, se não fatais. Utiliza-se anfotericina B, endovenosa de 0,3-0,6 mg/kg de peso por dia, com uma dose total de 2-4 mg. As lesões mucosas geralmente respondem rapidamente (6-8 semanas), embora reincidências possam ocorrer.<sup>3</sup>

Goodwin Jr et al.<sup>1</sup> referiram que um nível sérico de anfotericina B de 1,56 mg/mL por 10 semanas, com um total de 1 g da medicação intravenosa, geralmente fornecia tratamento adequado com cura, ou, quando a dosagem sérica não estiver disponível, podem ser administradas 50mg por dia, ou três vezes semanalmente, com uma dose total de 2,0g. Em crianças foi tentado 1mg/Kg/dia por seis semanas. De seus 84 casos tratados com anfotericina B, 11 não curaram completamente, necessitando de novo tratamento, com sucesso.

Fletcher, Prussin<sup>7</sup> sugeriram que em pacientes com histoplasmose laríngea, não-imunocomprometidos, poder-se-ia administrar um a dois meses de cetoconazol, e se houver melhora, o tratamento deve ser continuado por seis meses.

Staloff et al.<sup>2</sup> relataram um caso de histoplasmose com acometimento único de laringe, tratado com Cetoconazol 200 mg três vezes ao dia por 3 meses, submetido a testes objetivos 14 meses após o tratamento, com bons resultados.

Fernandez et al.<sup>13</sup> referiram tratamento com itraconazol com sucesso.

Negrone et al.<sup>14</sup> trataram 17 pacientes com histoplasmose com itraconazol, 100 mg por dia até clinicamente curados, e, então, alterou-se a dose para 50 mg por dia, por mais 6 meses. Todas as infecções foram clinicamente curadas, ou mostraram grande melhora. 12 casos tiveram cura clínica, 4 casos alívio extremo e 1 dos casos, que interrompeu o tratamento com 2 meses de itraconazol, evoluiu a óbito.

## APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

O paciente apresentou-se com rouquidão, disfagia progressiva e perda de 10Kg em 2 meses. Apresentava Síndrome da Imunodeficiência Adquirida desde 1996. Na admissão apresentou como resultado de exames com linfócitos CD4+ de 2 células por mm<sup>3</sup>. A laringoscopia direta foi realizada e revelou uma lesão necrótica branca por quase toda a laringe, edema e lesão exofítica em margem superior direita da epiglote. Realizaram-se biópsias. Não foram observadas lesões orais de pele. Os exames de função adrenocortical, mielograma, líquido, ecocardiograma e tomografia de crânio encontraram-se normais. O resultado foi histoplasmose. O paciente foi submetido a um tratamento com anfotericina B, com melhora, e alta com uso de fluconazol.



Figura 1. Lesão na superfície superior direita da epiglote - histoplasmose de laringe.

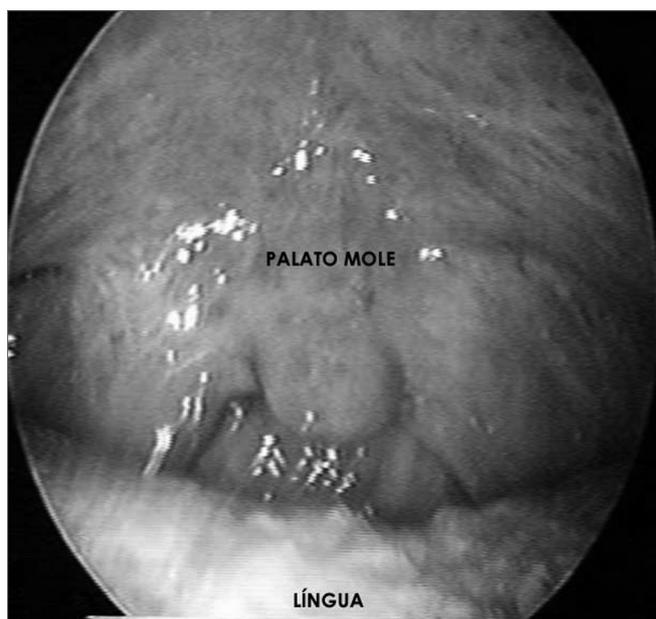


Figura 2. Palato mole e língua sem lesões aparentes - histoplasmose de laringe.

## DISCUSSÃO

Desde 1952, quando a histoplasmose laríngea foi inicialmente descrita na literatura, menos que 100 casos foram relatados<sup>2</sup>. Estes números são muito pequenos se comparados ao número de pacientes diagnosticados como tendo histoplasmose a cada ano. Porém, deve-se considerar o acometimento laríngeo da doença, se um paciente com o diagnóstico de histoplasmose, desenvolve rouquidão.<sup>2</sup>

Macroscopicamente, a histoplasmose deve ser diferenciada de carcinoma, granuloma de linha média, murcomicose, linfoma, sífilis, tuberculose e outras doenças

granulomatosas da cabeça e pescoço. Microscopicamente, ela pode ser confundida com:

1. paracoccidiodomicose, a qual tem uma aparência microscópica semelhante;

2. tuberculose, na histoplasmose tuberculosa granulomatosa, tem-se observado necrose caseosa central semelhante à tuberculose;

3. carcinoma de células escamosas, pela resposta epitelial atípica.

A presença de massa em prega vocal deve ser também incluída no diagnóstico diferencial de massas de pregas vocais produzindo rouquidão, bem como nos casos onde o paciente não responde à terapia para tuberculose, nos quais o bacilo da tuberculose não tenha sido identificado. Como o diagnóstico, geralmente, requer biópsia, quando a mesma é suspeitada pré-operatoriamente, a biópsia deve ser limitada, removendo a menor quantidade de tecido necessário para estabelecer o diagnóstico. O patologista deve também ser alertado para possível necessidade de corantes especiais. Avaliação acurada para excluir doença disseminada é recomendada.

### COMENTÁRIOS FINAIS

A importância do diagnóstico diferencial é marcante, e deve ser feito para carcinoma, granuloma de linha média, micomicose, linfoma, sífilis, tuberculose e outras doenças granulomatosas da cabeça e pescoço. Rajah<sup>5</sup> chegou a tratar seu paciente por 10 meses para tuberculose, antes do diagnóstico, enquanto que Staloff et al.<sup>2</sup> tiveram sua paciente submetida duas vezes à cirurgia, uma por outra equipe, com o diagnóstico de pólipos de pregas vocais, e posteriormente sob suspeita de papilomatose. Gerber et al.<sup>15</sup> chegaram a realizar quimioterapia e radioterapia para tratamento de câncer por 2 a 3 meses, sem melhora, e com bons resultados após a instituição do tratamento adequado.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodwin Jr. RA, Shapiro JH, Thurman GH, Thurman SS, Prez RM. Disseminated Histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations. *Medicine [Baltimore]* 1990;59:1-33.
2. Staloff RT, Wilborn A, Prestipino A, Hawkshaw M, Reinhardt JH, Cohn J. Histoplasmosis of the larynx. *Am J Otolaryngol* 1993;14:199-205.
3. Donegan JO, Wood MD. Histoplasmosis of the larynx. *Laryngoscope* 1984;206-9.
4. Wolf J, Blumberg HM, Leonard MK. Laryngeal histoplasmosis. *Am J Med Sci* 2004;327(3):160-2.
5. Rajah V. Histoplasmosis of the oral cavity, oropharynx and larynx. *The J Laryngol and Otol* 1993;107:58-61.
6. Reibel JF, Jahrsdoerfer RA, Johns MM, Cantrell RW. Histoplasmosis of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90 740-3.
7. Fletcher SM, Prussin AJ. Histoplasmosis of the larynx treated with ketoconazole: a case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:813-6.
8. Reddy P, Sutaria MK, Christianson CS, Brasher CA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970;79:389-97.
9. Smith JW, Utz JP. Progressive disseminated histoplasmosis. A prospective study of 26 patients. *Ann Intern Med* 1972;76:557-65.
10. Withers BT, Pappas JJ, Erickson EE. Histoplasmosis primary in the larynx. Report of a case. *Arch Otolaryngol* 1963;77:25-8.
11. Bhalla M, Grillo HC, McCloud TC, Shepard JO, Weber AL, Mark EJ. Idiopathic laryngotracheal stenosis: radiologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161:515-7.
12. Bennett DE. Histoplasmosis of the oral cavity and the larynx. A clinicopathologic study. *Arch Intern Med.* 1967;120(4):417-27.
13. Fernandez LR, Perez JO, Ramirez TG, Marin JG, Ortiz AG, Calvo AA. Laryngeal histoplasmosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1995;46:453-6.
14. Negroni R, Palmieri O, Koren F, Tiraboschi IN, Galimberti RL. Oral treatment of paracoccidiodomycosis and histoplasmosis with itraconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1987;9 Suppl 1:S47-50.
15. Gerber ME, Rosdeutscher JD, Seiden AM, Tami TA. Histoplasmosis: The Otorhinolaryngologist's Perspective. *Laryngoscope* 1995;105(9pt1):919-23.