

Candidíase laríngea isolada em paciente imunocompetente: relato de caso e revisão literária pertinente

Isolated laryngeal candidiasis in a immunocompetent patient: a case report and a literature review

Paulo S. L. Perazzo¹, Luiz Ricardo L. Martin², Milton Pamponet da Cunha Moura³, Max Adrian M. Melo⁴, Márcio da Silva Carvalho⁵

Palavras-chave: candidíase, laringe, isolada.
Key words: candidiasis, larynx, isolated.

Resumo / Summary

Através de revisão de literatura, confirma-se que infecção laríngea por cândida é uma entidade rara e usualmente associada a infecção pulmonar ou candidíase disseminada¹. Candidíase em laringe de forma isolada (C.L.I.) é uma patologia ainda mais rara, e comumente relacionada a pacientes imunodeficientes². Sabe-se que à laringoscopia direta, a candidíase pode apresentar achados físicos pobres como simples hiperemia local ou mesmo leucoplasia, mimetizando patologias como DRGE até neoplasias, fazendo, pois, parte do diagnóstico diferencial. Encontramos e documentamos em nosso serviço um caso de infecção por cândida de forma isolada em laringe (C.L.I.) em paciente imunocompetente. Havia comprometimento laríngeo importante, inclusive com lesão deformante em epiglote, simulando processo neoplásico. O diagnóstico foi estabelecido por videolaringoscopia e 2 biópsias da lesão encontrada, sendo os materiais obtidos submetidos a 2 estudos histopatológicos. Tomamos o cuidado de afastar síndromes imunodeficiência, inclusive de etiologia viral, através de pesquisa sorológica e investigação sobre abuso de corticoesteróides ou antibióticos sistêmicos. Fizemos o follow-up do paciente "per" e pós tratamento com antifúngico sistêmico, acompanhando evolução e melhora através da endoscopia e sinais clínicos.

After a literature revision it is confirmed that the larynx candidiasis is rare and usually associated with lungs infection or systemic candidiasis. The larynx isolated form is more rare and seldom associated to immunological disease. It is known that through endoscopic examination, the candidiasis of larynx can show a single local erythema or leucoplasia, simulating G.E.R.D. or even neoplasia, which are the main differential diagnosis. We reported in our hospital an immunocompetent patient with isolated laryngeal candidiasis. There was an important involvement of larynx with degenerative lesions on epiglote, simulating a neoplastic process. The diagnosis was confirmed by biopses and histopathologic analyses. We crossed off hypotheses corticosteroids and antibiotics abuse. We followed up during and after the treatment with antifungal by the use of endoscopic and clinical improvement.

¹ Mestrando em Otorrinolaringologia pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

² Residente do 2º ano de Otorrinolaringologia do Hospital OTORRINOS.

³ Médico Otorrinolaringologista do Hospital OTORRINOS.

⁴ Residente do 3º ano de Otorrinolaringologia do Hospital OTORRINOS.

⁵ Residente do 3º ano de Otorrinolaringologia do Hospital OTORRINOS

Trabalho desenvolvido no Hospital OTORRINOS – Doenças do ouvido, nariz, garganta e Cirurgia de Cabeça e Pescoço – Residência de Otorrinolaringologia Feira de Santana, BA.

Endereço para Correspondência: Dr. Paulo Sérgio L. Perazzo – Rua Barão de Cotegipe, 1141 Centro Feira de Santana BA 44025-030

Tel (0xx75) 623-4455 Fax (0xx75) 223-4117 – E-mail: otorrinos@uol.com.br

Artigo recebido em 07 de abril de 2003. Artigo aceito em 24 de abril de 2003.

INTRODUÇÃO

Através de revisão de literatura, confirma-se que infecção laríngea por *Candida* é uma entidade rara¹. A manifestação clínica de uma laringite por *Candida* pode mimetizar patologias como DRGE, doenças granulomatosas, e até mesmo carcinomas^{2,4}. De fato, Forest e Weed descrevem um caso de laringite com hiperemia e leucoplasia, inicialmente tratado como DRGE, tendo sido – após falha terapêutica – diagnosticado Candidíase Laríngea Isolada (C.L.I.). Assim, a infecção laríngea por *Candida* pode apresentar-se como simples hiperemia, edema, leucoplasia, bem como disфонia e fadiga vocal².

Candidíase laríngea de forma isolada não é patologia tão comum como a forma secundária à doença sistêmica ou com comprometimento pulmonar associado^{3,5,6}. Infecções micóticas envolvendo a laringe de forma secundária são relativamente comuns em pacientes imunocomprometidos, fazendo parte do diagnóstico diferencial de infecções que acometem vias aéreas superiores nestes pacientes com estado imunitário deficiente^{3,5,7}. Por outro lado, o acometimento laríngea é pouco freqüente em pacientes imunocompetentes; e nestes casos, especialmente mais raro o registro de casos de infecção isolada em laringe^{1,2,7}. Há, na literatura, relato de poucos casos de laringite por *Candida* como infecção isolada em pacientes que não apresentavam deficiência imunitária de qualquer origem^{1,2,4,6,8}. No paciente imunocompetente, as infecções micóticas tendem a ser de caráter crônico ou subagudo; portanto, uma evolução rápida do processo infeccioso micótico fala a favor de imunodeficiência. O padrão clínico típico de manifestação de infecção micótica nas vias aéreas superiores é o comprometimento da mucosa com ulceração; embora outras doenças também possam com estas características^{2,4,6,8}.

A maioria das infecções micóticas em humanos é secundária à inalação dos fungos. Fungos oportunistas, como a *Candida albicans*, são encontrados como parte da flora normal do meio ambiente. As infecções por estes fungos são normalmente oportunistas porque requerem uma quebra no mecanismo natural de defesa de seus hospedeiros para induzir infecção ativa.

O diagnóstico de uma laringite micótica é confirmado através de laringoscopia direta com biópsia dos tecidos para elucidação diagnóstica^{1,9}. O material enviado à análise histopatológica, rotineiramente corado com Hematoxilina-eosina (HE) não evidencia fungos; especialmente no caso de *Candida*, evidenciando achado inespecífico de queratose, hiperplasia e um grande infiltrado mononuclear^{6,9}. Quando se suspeita de infecção micótica, a análise histopatológica deve ser feita com lâmina corada com ácido periódico de schiff ou metionamina de prata que permite visualização de toda parede celular do fungo que se cora com estes métodos. Contudo, torna-se difícil a distinção entre os diferentes tipos de fungos baseado somente na morfologia das hifas

visualizadas, tornando-se muitas vezes necessário somar a história clínica do paciente e exame de cultura para firmar o diagnóstico^{1,9}.

Candidíase oral e esofágica são normalmente tratadas com agentes tópicos tendo um resultado efetivo; entretanto, como os agentes tópicos não atingem normalmente a laringe, infecção por *Candida* nesta região usualmente requer o uso de anti-fúngicos sistêmicos, mesmo em pacientes imunocompetentes ou que não possuam infecção sistêmica associada.

O tratamento tradicional de micoses sistêmicas é a terapia com anfotericina B intravenosa. Alba, Molina, Ortega e Várques³ relatam, em sua experiência, a anfotericina B parenteral como o anti-fúngico mais efetivo no tratamento de candidíase laríngea, mas ponderam que outros agentes também podem ser usados com sucesso. Entretanto, a administração de anfotericina B está associada a efeitos adversos importantes com comprovada toxicidade renal, cardíaca e hepática. Por outro lado, outros anti-fúngicos de administração oral e bem menos tóxicos têm demonstrado eficiência de micoses laríngeas diversas, como comprova Selkin⁹, Fletcher e Prussin¹⁰.

Vários agentes anti-fúngicos orais têm sido empregado na terapêutica de micoses com sucesso, como o cetoconazol e o fluconazol e, mais recentemente, têm sido descritos relatos de sucesso com uso do itraconazol, inclusive no tratamento de Histoplasmose¹⁰. O tratamento das micoses pode ser difícil e, normalmente, requer terapia de longo prazo como 4 a 6 semanas ou mais, em casos refratários, para obter-se resolução total da infecção.

RELATO DE CASO

Paciente de sexo masculino, 76 anos, procedente de São Gonçalo/BA, procurou nosso serviço de otorrinolaringologia do Hospital Otorrinos com queixa única de odinofagia intensa. Relatava início da sintomatologia há cerca de um mês e queixava-se de piora progressiva da dor. Não referia qualquer outro sintoma. Tinha história de tabagismo por mais de 50 anos, 3 a 10 cigarros dia. Negava sintomas sugestivos de refluxo gastroesofágico. Negava qualquer tratamento médico como cirurgias ou internamentos pelo menos nos últimos dez anos, bem como uso de antibióticos para tratamento de algum processo infeccioso nos últimos seis meses ou corticoesteroides. Apresentava bom estado nutricional, apesar de referir perda de peso devido a odinofagia (não soube especificar quanto), e não tinha diabetes ou hipertensão arterial.

Foi realizado exame completo de cabeça e pescoço, bem como de cavidade oral sem encontrarmos alterações de significância clínica. Não havia candidíase em cavidade oral. À laringoscopia indireta visualizou-se sinais de epigloteite com intensa hiperemia. Foi, em seguida, realizado videolaringoscopia direta para melhor avaliação da patologia,

observando-se lesão deformante em epiglote e envolvimento de região superior laríngea, o que nos fez pensar em processo neoplásico, haja vista a idade do paciente e uso crônico do cigarro (Figura 1). Foi programada uma microlaringoscopia, sob anestesia geral, para biópsia da lesão. O material obtido foi corado com hematoxilina-eosina que mostrou somente hiperplasia com grande reação inflamatória aguda e infiltrado mononuclear (Figura 4). Nova biópsia foi então programada com coleta de material em mais de um local da lesão e o mesmo achado histopatológico inespecífico foi revelado. Somente quando a lâmina foi corada com ácido periódico de Schiff foi então evidenciado o contorno característico das hifas de cândida (Figura 5). Nova lâmina, de fragmento distinto obtido nesta última biópsia, foi também corada com ácido periódico de Schiff e metionamina de prata – GSM – confirmando as hifas de cândida (Figura 6).

Uma avaliação radiográfica do tórax não mostrou envolvimento pulmonar. Foi investigado imunodeficiência, inclusive de etiologia viral, através de pesquisa sorológica.

Iniciamos esquema terapêutico com fluconazol na dose de 150mg/ dia. O tratamento foi mantido por um período de 3 semanas. O paciente foi orientado e estimulado à suspensão do hábito do fumo, pois o mesmo atua como fator predisponente, já que atua como agente lesivo à mucosa. A evolução e melhora clínica do paciente foi acompanhada por videolaringoscopia. A regressão da lesão laríngea foi bem documentada (Figura 2 e 3) através de exame de imagem, tendo mostrado regressão completa ao fim do tratamento. Durante o follow-up de seis meses não foi evidenciado retorno da lesão.

DISCUSSÃO

A primeira linha de defesa do organismo contra infecções é constituída por mecanismos de barreira representados pela pele ou pelo epitélio mucoso. O epitélio das vias aéreas superiores é, assim, uma barreira física que, auxiliado pelo muco que o recobre, protege o organismo de potenciais patógenos que venham ali se estabelecer. Havendo lesão da superfície mucosa, ocorre ativação da segunda linha de defesa, representada pela resposta, inicialmente inespecífica, do sistema imune.

Qualquer alteração dos mecanismos normais de defesa do organismo favorece o desenvolvimento de infecções. Assim, qualquer fator que atue provocando alterações na barreira mucosa ou deprima a resposta imunitária predispõe a infecção por cândida na laringe. Forest e Weed enumeraram estes fatores conforme mostra os quadros 1 e 2.

O fator causal mais freqüente para laringite por cândida é o uso, especialmente prolongado, de antibióticos sistêmicos⁸, devido a alterações na flora local que favorece a proliferação de fungo. Assim, quando se administra antibióticos, principalmente de amplo espectro, e especialmente quando se associa ao uso de corticosteróides

tópicos ou sistêmicos, o risco potencial de laringite por cândida deve ser considerado. Corticóides inalatórios usados isoladamente também representam aumento do risco de desenvolvimento de candidíase oral, faríngea e laríngea.

Normalmente, uma laringite fúngica apresenta-se como processo ulcerativo na mucosa, exceto em caso de infecção superficial por cândida em que laringite pode apresentar-se somente com eritema difuso com áreas de placas brancas aderentes. A cândida representa parte da flora normal, sendo cultivado a partir da cavidade oral em 7% da população¹¹.

O tratamento da laringite fúngica constitui-se no uso de anti-fúngicos sistêmicos, embora alguns autores considerem, para pacientes imunocompetentes, uma terapia inicial com agentes tópicos – como a nistatina – por período mínimo de três semanas antes do uso dos agentes sistêmicos. É claro que os agentes tópicos têm um efeito somente local, não sendo absorvidos após deglutição. Para os que defendem essa forma de tratamento, fica o questionamento sobre sua real eficácia tendo em vista que não há ou há pouco contato do agente tópico com a laringe, como já comentado anteriormente. Enfim, há os que também alegam bons resultados com a aplicação de violeta de genciana para a excisão das lesões laríngeas⁴.

Todos os pacientes com diagnóstico de candidíase laríngea devem fazer obrigatoriamente raio X de tórax simples para a exclusão de envolvimento pulmonar

Quadro 1. Condições associadas com alterações na resposta imune

- Drogas imunossupressoras
 - corticosteróides
 - quimioterapia
- Síndromes imunodeficitárias
 - Congênitas
 - Adquiridas
- Deficiência nutricional
- Diabetes

Quadro 2. Condições associadas a alterações na barreira mucosa

- Terapia antibiótica com alterações na flora local
- Corticosteróides inalatórios
- Radioterapia
- Abuso do fumo
- Traumas locais
 - Cirúrgico
 - Entubação
- Doença do refluxo gastro-esofágico
- Injúria química / térmica.



Figura 1. Epiglote antes do tratamento



Figura 2. Epiglote - 2 semanas após tratamento



Figura 3. Aspecto da laringe após tratamento

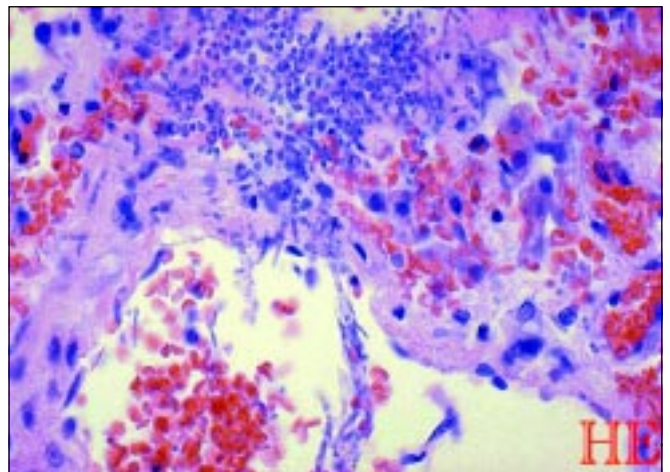


Figura 4. Coloração - hematoxilina-eosina

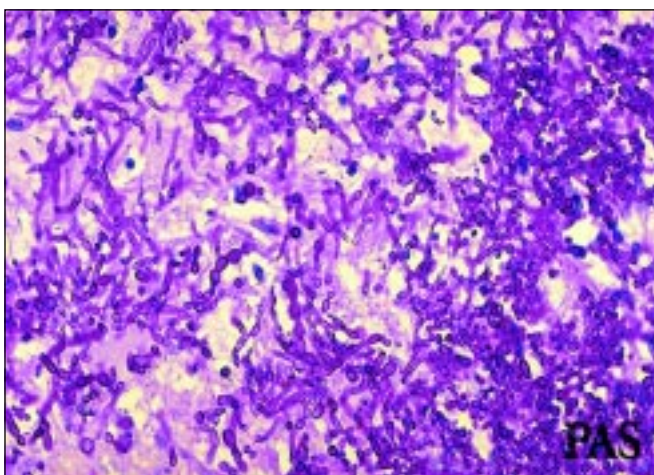


Figura 5. Ácido Periódico de Schiff

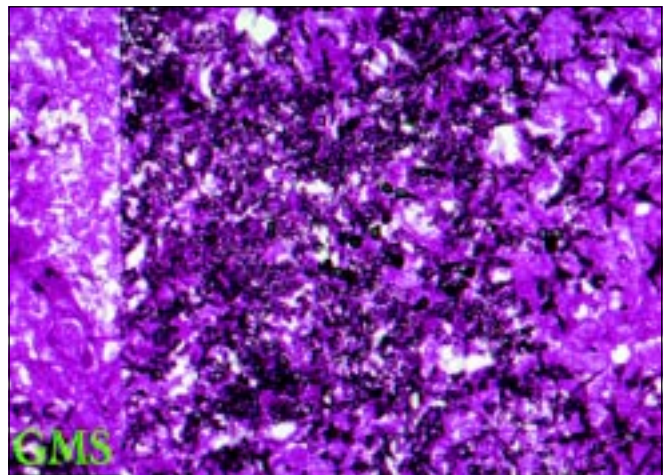


Figura 6. Metionamina de prata

associado, já que há consenso de que nos casos de infecção pulmonar concomitante, torna-se obrigatório o uso de anti-fúngicos sistêmicos para o tratamento. Nos casos de pacientes imunocomprometidos, a terapia deve também ser obrigatoriamente sistêmica, pelo risco de disseminação da infecção a partir do foco laríngeo. Em pacientes imunocomprometidos, deve ser levantada a possibilidade do uso de anfotericina B, como agente de escolha.

No caso do paciente por nós atendido, optamos pelo uso inicial de terapia sistêmica por tratar-se de paciente idoso, pelo grau de lesão laríngea apresentado no momento do diagnóstico (simulando lesão neoplásica) e pela baixa incidência, relatada por outros trabalhos²⁹, de efeitos colaterais apresentados pelo fluconazol na dose utilizada (150 mg/dia).

O fluconazol apresenta baixa toxicidade em relação a outros anti-fúngicos; somente em pacientes graves ou debilitados, há raros relatos de hepatotoxicidade, devendo ser então ser monitorizadas as enzimas hepáticas. Apresenta boa absorção, não dependendo, como outros agentes orais, do estado de acidificação gastro-intestinal. Recomenda-se o uso do fluconazol na dosagem de 100-400 mg/dia; nós utilizamos 150 mg/dia, pois essa é a apresentação existente no Brasil; e vários trabalhos mostram que a maioria dos pacientes responde a uma dose de 100 mg/dia. Com relação à laringite micótica por outros fungos como histoplasmoses ou blastomicose, recomenda-se o uso de cetoconazol como o anti-fúngico de escolha, na mesma dose¹⁰.

Outro fator importante que deve ser levantado para o sucesso do tratamento é o fato de os agentes anti-micóticos somente inibirem o crescimento fúngico, devendo ser tratados ou combatidos os fatores predisponentes ou doenças de base que possam ter contribuído para infecção, sob pena de recrudescência ou reincidência da infecção. Assim, deve-se procurar fortalecer o estado imunitário do paciente, melhorando seu estado nutricional ou promovendo melhor controle da diabetes, por exemplo. Fatores de agressão à barreira mucosa devem ser combatidos enfaticamente como o hábito do fumo, a DRGE e a má higiene vocal.

CONCLUSÃO

Devemos ter em mente que a laringite micótica, em especial a candidíase, pode simular várias patologias que cursem desde eritema local, leucoplasias, até ulceração na mucosa laríngea; portanto, um certo grau de suspeição deve ser mantido nestes casos para o estabelecimento do diagnóstico. Infecção micótica de laringe não é patologia comum, especialmente quando aparece isoladamente e em pacientes imunocompetentes. Então, para chegarmos a um

diagnóstico correto, devemos, além de realizar uma boa anamnese e exame clínico completo de cabeça e pescoço, seguir uma linha lógica de raciocínio e investigação diagnóstica, que se passe desde os fatores predisponentes levantados na anamnese ao estado imunitário do paciente. Em última instância diagnóstica põe-se a biópsia das áreas afetadas guiada pela laringoscopia direta. O material obtido deve ser corado especialmente para a visualização das hifas com ácido periódico de Schiff (ou metanamina de prata).

Deve-se frisar a importância do combate aos fatores predisponentes como parte do tratamento e para evitar as recrudescências. No paciente imunocomprometido, deve-se usar anfotericina B como agente principal, pelo risco de disseminação sistêmica da infecção e pela frequência de associação com infecção pulmonar; associando-se a agentes orais como cetoconazol ou fluconazol²⁹. Mesmo no paciente imunocompetente, achamos por melhor instituir terapia sistêmica – aliado ao combate aos fatores agressores da mucosa – avaliando o risco de possíveis complicações e pela baixa incidência de efeitos adversos na dose recomendada.

Enfim, cada caso deve ser avaliado individualmente, de acordo com a severidade da doença e o estado de saúde de cada paciente. Mas, em caso de laringite micótica, deve-se sempre pesquisar infecção sistêmica ou doença pulmonar associada, bem como o estado imunitário do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang JN, Liu CC, Huang TZ, Huang SS, Wu JM. Laryngeal candidiasis in children. *Scand J Infect Dis* 1997; 29(4): 427-9.
2. Forrest LA, Weed H. Candida Laryngitis appearing as leukoplakia and GERD. *J Voice* 1998 Mar; 12(1):91-5.
3. Alba D, Perna C, Molina F, Ortega L, Várques JJ. Isolated Laryngeal Candidiasis: Description of 2 cases and review of the literature. *Arch Bronconeumol* 1996 Apr; 32(4): 205-8.
4. Tedeschi LG, Cheren RV. Laryngeal Hyperkeratosis due to primary Monilia Infection. *Arch Otolaryngol* 1968; 87(1):100-2.
5. Yohkers AJ. Candidiasis of the Larynx. *Ann Otol* 1973;82: 812-5.
6. Tashjian LS, Peacock JE. Laryngeal Candidiasis. *Arch Otolaryngol* 1984; 110(12):806-9.
7. Sataloff RT, Spiegel JR, Heuer RJ. Laryngeal sarcoidosis and candidiasis. *Ear Nose Throat J* 1995 Feb; 74(2):77.
8. Haberman RS, Becker ME, Ford CN. Candida Epiglottitis. *Arch Otolaryngol* 1983; 109(10):770-1.
9. Selkin SG. Laryngeal Candidiasis and Ketoconazole. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1985; 93(5):661-3.
10. Flecher SM, Prussim AJ. Histoplasmosis of the Larynx with Cetoconazol treatment: A case report. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1990; 103(105): 813-26.
11. Baum GL. The Significance of Candida Albicans in the Sputum. *M Eng J Med* 1960; 263:70-3.