



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



RELATO DE CASO

Primary laryngeal aspergillosis in the immunocompetent state: a clinical update[☆]



Aspergilose laríngea primária no estado imunocompetente: atualização clínica

Mainak Dutta^{*}, Arijit Jotdar, Sohag Kundu, Bhaskar Ghosh e Subrata Mukhopadhyay

Medical College and Hospital, Department of Otorhinolaryngology and Head-Neck Surgery, Kolkata, Bengala Ocidental, Índia

Recebido em 9 de fevereiro de 2015; aceito em 4 de junho de 2015

Disponível na Internet em 20 de fevereiro de 2017

Introdução

Sabe-se que a aspergilose da laringe ocorre em pacientes imunocomprometidos, particularmente em casos de diabetes melito, tuberculose e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), está associada ao uso de esteroides inalatórios e medicamentos citotóxicos. A aspergilose laríngea primária é evento raro, especialmente em pessoas imunocompetentes; até a presente data, são pouquíssimos os casos descritos. Frequentemente, a aspergilose laríngea primária mimetiza doenças pré-malignas e malignas da laringe e responde satisfatoriamente ao uso de antifúngicos. No presente artigo, apresentamos um caso de aspergilose laríngea primária em mulher imunocompetente de meia-idade e exploramos o atual conjunto de evidências relacionadas à patogênese e aos aspectos clínicos. Até

a presente data, esse documento constitui a única revisão abrangente sobre esse tópico.

Relato de caso

Mulher com 45 anos se apresentou com rouquidão progressiva com dois meses de duração, precedida por um episódio de dor de garganta que cedeu com medicação. Não havia história de dificuldade de deglutição, dificuldade respiratória ou abuso da voz. Também não referia perda de peso recente e do apetite e nem tosse ou febre noturna. Além disso, a paciente e seus parentes não tinham histórico de tuberculose pulmonar. A paciente não bebia e não fumava e, exceto pelos sinais e sintomas à consulta, demonstrava bom estado de saúde.

A laringoscopia indireta e a subsequente laringoscopia de fibra óptica revelaram comprometimento da mobilidade e cordas vocais inflamadas, recobertas com debris necrosados com uma coloração branco-amarelado, assemelhavam-se a manchas queratósicas sobre áreas de congestão. As pregas vestibulares estavam edematosas (fig. 1A). Não foram observados linfonodos cervicais palpáveis. No pescoço, não havia sinais de infecção antigos ou ativos, como cicatrizes, cavidades ou fístulas. A radiografia torácica não revelou evidência de tuberculose ativa ou curada. As investigações hematológicas de rotina nada revelaram de especial; a paciente não era diabética e estava soronegativa para HIV. Com

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.06.002>

[☆] Como citar este artigo: Dutta M, Jotdar A, Kundu S, Ghosh B, Mukhopadhyay S. Primary laryngeal aspergillosis in the immunocompetent state: a clinical update. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:228–34.

^{*} Autor para correspondência.

E-mail: duttamainak@yahoo.com (M. Dutta).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

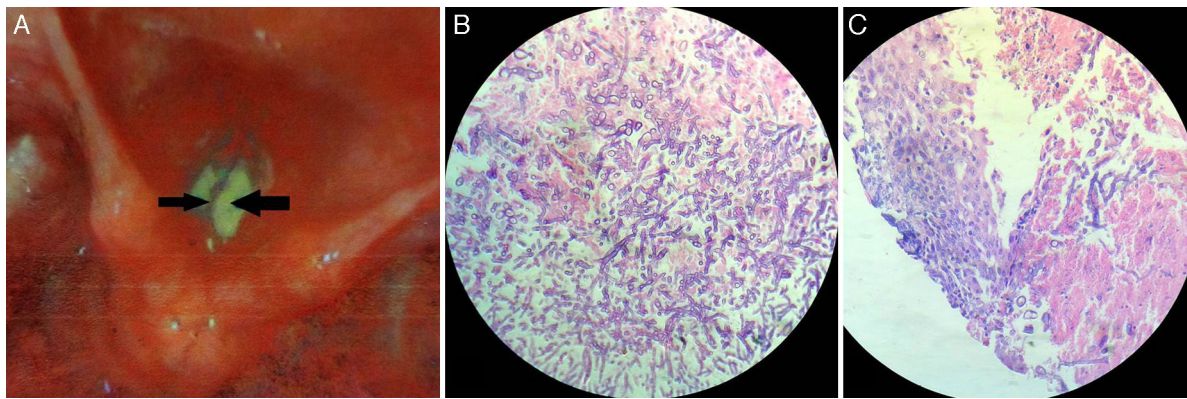


Figura 1 A, A laringoscopia com fibra óptica revelou cordas vocais inflamadas, cobertas por debris necrosados de coloração branco-suja (setas) que se pareciam com manchas queratósicas sobre áreas de congestão; B, C, A histopatologia revelou exsudatos necrosados no estroma do tecido repletos de filamentos fúngicos septados “parecidos com espaguete”, com ramificações de aproximadamente 45° e entremeados com fragmentos de epitélio escamoso de corda vocal (Hematoxilina-Eosina; $\times 400$).

um diagnóstico provisório de malignidade de glote, foi encaminhada para avaliação microlaríngea sob anestesia geral, com planejamento para biópsia. Nesse estágio, descobriu-se que, na verdade, a lesão, que parecia apresentar queratose ou malignidade em fase inicial, era constituída por áreas de manchas leucoplásicas que podiam ser facilmente eliminadas por raspagem, como uma camada cremosa, ficaria em seu lugar uma subsuperfície cruenta. A coloração dos raspados para fungo revelou hifas septadas ramificantes com morfologia que lembrava *Aspergillus fumigatus*. A histopatologia dos fragmentos de tecido de corda vocal revelou exsudatos necrosados em um estroma repleto de filamentos fúngicos septados “parecidos com espaguete” e com ramificações de aproximadamente 45°, entremeados com fragmentos de epitélio escamoso (fig. 1B, C). Os relatórios da cultura corroboraram os achados histológicos e confirmaram o crescimento de *Aspergillus fumigatus*.

O histórico verificado retrospectivamente com base nos achados clínico-histológicos revelou que a paciente não sofria de asma brônquica ou de qualquer tipo de alergia. Novas investigações foram feitas com o objetivo de determinar qualquer fator contributivo comórbido que pudesse ter levado a uma imunodeficiência temporária. No entanto, a paciente não tinha história de uso de corticosteroides por inalação ou de medicamentos citotóxicos nem tinha sido exposta à radiação. A paciente não era diabética, o que ficou definido pelo *check-up* pré-operatório de rotina. As investigações subsequentes não conseguiram demonstrar qualquer foco de infecção fúngica. A análise incluiu a árvore traqueobrônquica, na qual a broncoscopia flexível e, subsequentemente, a cultura do lavado broncoalveolar nada revelaram de importante e os seios paranasais não demonstraram evidência de infecção com a endoscopia nasal e imagens diagnósticas. Assim, ficou estabelecido o diagnóstico de aspergilose laríngea primária. A paciente recebeu itraconazol oral (300 mg/dia) durante três semanas. A laringoscopia de fibra óptica feita dez dias após o tratamento demonstrou que as cordas vocais estavam edematosas, mas sem qualquer mancha branca ou debris. A paciente teve acompanhamento com consultas a cada dois meses. Aos seis meses, sua voz tinha retornado ao normal, sem qualquer lesão residual.

Discussão

Aspergillus sp. são fungos saprófitos ubíquos que crescem na terra e na matéria em decomposição, mas também resultam de infecções oportunistas (sinusite, bronquite, aspergilose broncopulmonar alérgica, aspergiloma, aspergilose invasiva), cuja gravidade irá depender da virulência da espécie (*A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger*) e da imunidade do hospedeiro.¹ Os esporos inalados ficam depositados na mucosa dos seios paranasais, da laringe e da árvore traqueobrônquica e as obscuras cavidades das vias aéreas favorecem seu crescimento na forma de hifa. Nesses locais, os fungos colonizam ou invadem tecidos mais profundos, geram sintomas quando a imunidade do hospedeiro diminui. Portanto, as aspergiloses laringotraqueobrônquicas e pulmonares representam um temível grupo de complicações do imunocomprometimento. Em raras circunstâncias, esse quadro pode ser observado também em indivíduos imunocompetentes. Mas, a *aspergilose primária limitada à laringe em um indivíduo não imunocomprometido é realmente rara*.² Uma cuidadosa busca nos bancos de dados PubMed/Medline, Lilacs e SciELO revelou apenas 27 casos na literatura de língua inglesa (tabela 1).

Pouco se sabe acerca da etiopatogênese da aspergilose laríngea primária em indivíduos imunocompetentes, principalmente por causa da documentação limitada, que, na maioria dos casos, consiste em estudos de casos isolados. Essencialmente, a aspergilose é uma doença oportunista e a imunidade do hospedeiro é fundamental no desenvolvimento da doença clínica, e não a virulência do fungo,^{1,3} embora o seu *modus operandi* seja ainda pouco conhecido.⁴ Além dos conhecidos estados de imunocomprometimento (tabela 2; Grupo A), a aspergilose pode afetar indivíduos “aparentemente saudáveis”, provavelmente porque, no momento em que contrai a doença, a pessoa “assintomática” talvez não esteja completamente imunocompetente; em vez disso, essa pessoa pode se encontrar em uma fase temporária de comprometimento da imunidade. Isso poderia ser possível em certas condições específicas (tabela 2; Grupo B). Praticamente todas são fatores sistêmicos que alteram a imunidade do hospedeiro, exceto no caso de esteroides inalados em forma de pó e

Tabela 1 Aspergilose laríngea primária em indivíduos imunocompetentes relatada na literatura indexada na língua inglesa

Estudo Nº.	Citações	Idade (anos)/ Gênero	Apresentação	Fatores associados	Diagnóstico inicial
1.	Presente caso; 2015	45/F	Rouquidão	Nenhum	Malignidade
2.	Gangopadhyay M, Majumdar K, Bandyopadhyay A, Ghosh A. Invasive primary aspergillosis of the larynx presenting as hoarseness and a chronic nonhealing laryngeal ulcer in an immunocompetent host: A rare entity. <i>Ear Nose Throat J.</i> 2014;93:265-8.	42/M	Rouquidão, febre, tosse produtiva	Fumo, abuso da voz	Lesão maligna
3.	Al-Ogaili Z, Chapeikin G, Palmer D. Primary aspergillosis of bilateral laryngoceles. <i>Case Rep Med.</i> 2014;2014:384271.	77 ^a /F	Dificuldade de deglutição e de fala, rouquidão	Fumo, uso de corticosteroides inalados para asma	Linfoma
4.	Doloi PK, Baruah DK, Goswami SC, Pathak GK. Primary aspergillosis of the larynx: a case report. <i>Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2014;66:326-8.	35/F	Rouquidão, tosse	Nenhum	Queratose de laringe
5.	Ran Y et al. 2013 ⁵	23/F	Rouquidão, tosse paroxística grave, taquipneia	Sexo oral	Nenhum
6.	Sundarray C, Panda S, Ray R. Primary vocal cord aspergillosis in a non-immunocompromised host. <i>J Indian Med Assoc.</i> 2011;109:200.	ND	ND	ND	ND
7.	Ran Y et al. 2011 ²	30/F	Rouquidão precedida por um episódio de resfriado comum (febre, cefaleia, tosse), mais tarde associada a fadiga vocal, expectoração e vômito ocasional	Abuso da voz, antibióticos orais (ampicilina, cefixima), repetiu injeção intralaringea de dexametasona	Laringite
8.	Liu YC et al. 2010 ⁴	30 ^a /F 32/F	Rouquidão	Abuso da voz, cisto em corda vocal verdadeira Abuso da voz, tratamento com antibióticos de amplo espectro	Nenhum
9.	Ran Y et al. 2008 ³	36/F	Rouquidão, fadiga vocal	Antibioticoterapia sistêmica (penicilina, cefotaxima) e tratamento com dexametasona para rinite e asma	Nenhum
10.	Wittkopf J, Connelly S, Hoffman H, Smith R, Robinson R. Infection of true vocal fold cyst with <i>Aspergillus</i> . <i>Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2006;135:660-1.	62/F	Rouquidão	Cisto em corda vocal verdadeira (? aspergiloma)	ND

Tabela 1 (Continuação)

Estudo Nº.	Citações	Idade (anos)/ Gênero	Apresentação	Fatores associados	Diagnóstico inicial
11.	Ogawa Y et al. 2002 ¹	73 ^a /M	Rouquidão	História de radioterapia para carcinoma de células escamosas de laringe; história de diabetes ^b	Lesão maligna
12.	Dean CM, Hawkshaw M, Sataloff RT. Laryngeal aspergillosis. Ear Nose Throat J. 2001;80:300. ^c	17/F	Rouquidão, fadiga vocal	Nenhum	NF
13.	Fairfax AJ et al. 1999 ^{7,c}	75 ^d /M	Rouquidão, terminando por causar afonia	Uso prolongado de esteroide inalatório (fluticasona) por meio de um inalador Diskhaler [®] , história de tabagismo crônico durante 40 anos, história pregressa de carcinoma de próstata tratado com orquidectomia bilateral	Nenhum
14.	Beust L, Godey B, Le Gall F, Grollier R, Le Clech G. Primary aspergillosis of the larynx and squamous cell carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998;107:851-4.	53/M	Rouquidão, angústia respiratória	Radioterapia para carcinoma de células escamosas de laringe	Nenhum ^e
15.	Nong D et al. 1997 ⁶	64/M 30-40 ^f /4M 4F	Rouquidão que causava afonia, leve dor de garganta, tosse ocasional (em casos graves)	Nenhum	Laringite aguda, tuberculose, lesão maligna
16.	Benson-Mitchell R, Tolley N, Croft CB, Gallimore A. Aspergillosis of the larynx. J Laryngol Otol. 1994;108:883-5.	62/M	Rouquidão	Nenhum	Lesão maligna
17.	Kheir SM, Flint A, Moss JA. Primary aspergillosis of the larynx simulating carcinoma. Hum Pathol. 1983;14:184-6.	50/M	Rouquidão	Doença pulmonar obstrutiva crônica	Lesão maligna
18.	Ferlito A. Primary aspergillosis of the larynx. J Laryngol Otol. 1974;88:1257-63.	76/M	Rouquidão	Nenhum	ND
19.	Rao PB. Aspergillosis of larynx. J Laryngol Otol. 1969;83:377-9.	48/M	Rouquidão	Nenhum	ND

Na maioria dos casos, o agente antifúngico de escolha foi itraconazol, a menos se mencionado em contrário.

^a Cirurgia foi a viga mestra do tratamento (excisão de laringoceles⁴, excisão de cisto de corda vocal⁸, cauterização com laser de CO₂¹).

^b De acordo com os autores, a prévia exposição à radiação foi o fator contributivo mais provável para a aspergilose de laringe nesse paciente, e não o diabetes.

^c Essas citações foram recuperadas como referências cruzadas dos artigos obtidos em seguida à estratégia de busca descrita no texto.

^d Tratado com pastilhas de anfotericina.

^e As lesões funcionaram como avisos de recorrência de câncer de laringe.

^f Tratamento com anfotericina B (um paciente), cetoconazol (três pacientes) e itraconazol (quatro pacientes).

M, masculino; F, feminino; ND, não disponível; NF, não fornecido.

Tabela 2 Fatores etiológicos sugeridos para aspergilose laríngea primária

GRUPO A	Condições que levam a um estado de imunocomprometimento	Aids Diabete não controlado Malignidade (especialmente hematológica) Anemia aplásica grave Neutropenia prolongada Consumo prolongado de esteroide sistêmico Tuberculose ativa Receptores de transplante Em tratamento com medicação citotóxica Doença hepática crônica Enfermidade debilitante crônica Doença terminal Hospitalização prolongada Em regime de nutrição parenteral
GRUPO B	Condições que levam à imunodeficiência sistêmica/local temporária em um indivíduo que, afora isso, podia estar assintomático no momento em que contraiu a doença	Infecção por HIV Diabete sob controle Spray oral de esteroide (em forma de pó) e lavagem bucal imprópria Tratamento com laser História pregressa de tuberculose Alcoolismo Doença pulmonar obstrutiva crônica Em diálise Futura recorrência de câncer de laringe Uso de antibióticos de amplo espectro
GRUPO C	Condições associadas apenas a uma explicação hipotética	Abuso da voz Cisto de corda vocal verdadeira Sexo oral Tabagismo Ocupacional (trabalho no campo, agricultura, carpintaria) Laringocele

na exposição prévia à irradiação e ao laser como parte do protocolo terapêutico para carcinoma de laringe.

Além disso, existem alguns fatores “locais” ou “laringotópicos” (tabela 2; Grupo C) cujo real papel na patogênese ainda se encontra no campo da conjectura. Muitos pacientes tinham histórico de abuso da voz (~14%), fumo (~11%) e exposição à radiação (~11%) (fig. 2; tabela 1). Acredita-se que esses fatores possam causar microtraumas na ultraestrutura das pregas vocais, embora de diferentes formas, alterar a fisiologia protetora e precipitar a infecção pelo fungo². O ambiente microbiano local também fica alterado pelo uso de antibióticos de amplo espectro. A aspergilose laríngea primária foi observada em pacientes com asma brônquica em uso crônico de esteroides por inalação em forma de pó (tabela 1). Os grânulos do pó ficam depositados sobre o epitélio da laringe e diminuem as defesas locais. Recentemente, Ran Y. et al. implicaram a prática do sexo oral entre mulheres como etiologia potencial.⁵ Com efeito, vem ocorrendo notável aumento na preponderância geral entre as mulheres – de 1,08 para 5 nos últimos 14 anos (tabela 1). A média de idade de incidência também diminuiu – praticamente todas as mulheres estavam em idade fértil. A razão para esse desvio em favor de mulheres e de indivíduos mais jovens não foi ainda esclarecida, mas talvez seja

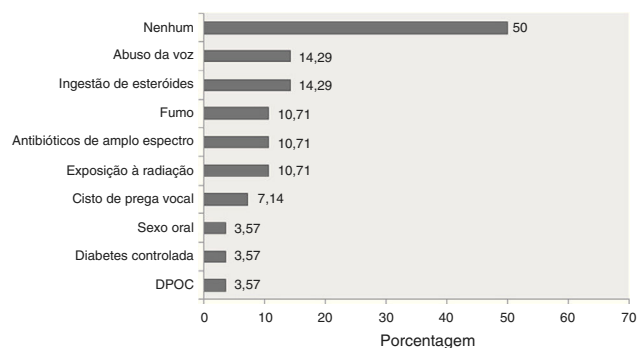


Figura 2 Envolvimento proporcional dos diferentes fatores associados à aspergilose laríngea primária em indivíduos imunocompetentes (expressado em porcentagens). Notar que em 50% dos pacientes não foi possível descobrir um fator contributivo. [Não havia dados disponíveis para um paciente.] DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

demasiadamente precoce implicar qualquer papel do sexo oral em casos de aspergilose laríngea primária.

Curiosamente, 50% dos indivíduos imunocompetentes com aspergilose laríngea primária não apresentavam fato-

res contributivos identificáveis que pudessem, de alguma forma, ter diminuído ou alterado a fisiologia protetora da laringe (fig. 2; tabela 1). Em consequência, o diagnóstico não é direto. Na maioria dos pacientes, inclusive na relatada no presente artigo, clinicamente, o problema tinha sido considerado, de forma equivocada, como malignidade (inclusive linfoma) e queratose da laringe. Na maior série já publicada, nenhum caso teve um diagnóstico pré-operatório correto.⁶ Nossa paciente se apresentou com rouquidão e exibia manchas leucopláquicas irregulares sobre as cordas vocais – a apresentação típica de aspergilose primária limitada à laringe, com extensões subglótica e supraglótica variáveis. Contudo, essa condição pode também se manifestar na forma de placas ulcerativas, cistos vocais e mesmo laringoceles bilaterais (tabela 1), o que complica o dilema clínico.

É essencial a histopatologia para o estabelecimento de um diagnóstico correto; esse estudo demonstra as hifas septadas com sua ramificação dicotômica característica em 45°. ^{2,4} Os padrões de cultura (Sabouraud Dextrose Ágar a 28°C) e, atualmente, a extração gênica com “*kit DNA*” pré-estabelecido e a subsequente amplificação por reação de polimerase em cadeia, seguida de sequenciamento em laboratório especializado, resultam na definição da espécie de *Aspergillus* envolvida.²⁻⁵ Há controvérsias com relação à decisão em favor da administração de antifúngicos sistêmicos, pois a aspergilose é principalmente colonizante, e não invasiva. No entanto, foram demonstradas evidências histológicas de invasão em indivíduos imunocompetentes que se apresentaram com rouquidão.

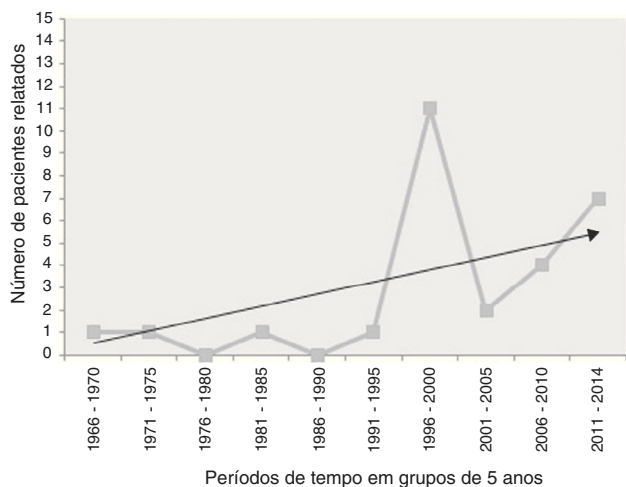


Figura 3 Linha de tendência do número de casos de aspergilose laríngea primária relatados em pacientes imunocompetentes nas últimas cinco décadas. A linha negra com a cabeça de seta representa a linha de tendência. Ocorreu aumento significativo nas comunicações, especialmente depois de 1995, embora oito dos 11 pacientes descritos de 1996-2000 tenham sido provenientes de uma série de casos com abrangência de 10 anos. Não obstante, é digna de nota a elevação da linha de tendência com o passar do tempo. Atualmente, a aspergilose laríngea primária é uma doença para a qual devemos ficar atentos em indivíduos imunocompetentes sintomáticos. (N.B.: O presente paciente foi incluído no grupo de 2011-2014.).

A situação é parecida com a rinossinusite fúngica, quando antifúngicos sistêmicos são preferencialmente administrados apenas em casos com envolvimento ósseo-neurovascular. Apesar disso, em casos de aspergilose laríngea primária, itraconazol oral durante 3-4 semanas tem sido o tratamento padrão na maioria dos artigos publicados, independentemente de invasão.²⁻⁵ O uso de pastilhas de cetoconazol e anfotericina B foi mencionado em alguns estudos mais antigos,^{6,7} mas, atualmente, o uso do itraconazol é preferido, por causar menos efeitos colaterais e apresentar um resultado satisfatório. Não existem dados de seguimento prolongado, mas, até a presente data, não tem havido recorrência após o tratamento completo com antifúngicos sistêmicos.

A inexistência de orientações definidas para o diagnóstico clínico, em função da raridade da doença, pode ter resultado em subnotificação, mas, hoje, a aspergilose laríngea primária em indivíduos imunocompetentes deve ser considerada como uma *entidade patológica emergente*. A análise da frequência de casos no lapso de tempo de cinco décadas desde sua primeira documentação demonstra que a linha de tendência vem se elevando abruptamente (fig. 3). Portanto, *essa doença pode não ser tão rara como em geral se considera*. Embora a interação entre hospedeiro-patógeno na causa da doença ainda seja desconhecida, atualmente, a aspergilose laríngea primária representa uma entidade que provavelmente será diagnosticada mais frequentemente pelos otorrinolaringologistas em indivíduos não imunocomprometidos.

Conclusão

Nos últimos anos, a incidência de aspergilose laríngea primária em indivíduos imunocompetentes tem apresentado crescimento contínuo. *Uma mancha branca de fácil remoção (leucoplasia), uma pequena úlcera coberta por resíduos ou um nódulo em corda vocal em um paciente saudável que se apresenta com rouquidão e sem aparente exposição a qualquer agente imunomodulador/ambiente deve levantar suspeita de aspergilose primária*. Com frequência, é difícil determinar quais são os fatores etiológicos e a imunidade pode não desempenhar um papel decisivo na causação. No entanto, o conhecimento dos fatores contributivos sugeridos, juntamente com uma forte suspeita por parte do clínico, ajudará na orientação dos exames diagnósticos de acordo com o quadro, para a exclusão dos diagnósticos diferenciais e, com isso, tornará possível a detecção em tempo dessa doença potencialmente curável, independentemente do estado da imunidade do hospedeiro.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Yuping Ran, MD, PhD, Professor de Dermatologia, Hospital da China Ocidental, Universidade Sichuan, Chengdu, China, e Chefe do Comitê de Dermatologia da Associação Médica de Sichuan, por sua ajuda com a revisão da literatura.

Referências

1. Ogawa Y, Nishiyama N, Hagiwara A, Ami T, Fujita H, Yoshida T, et al. A case of laryngeal aspergillosis following radiation therapy. *Auris Nasus Larynx*. 2002;29:73–6.
2. Ran Y, Li L, Cao L, Dai Y, Wei B, Zhao Y, et al. Primary vocal cord aspergillosis and scanning electron microscopical observation of the focus of infection. *Mycoses*. 2011;54:e634–7.
3. Ran Y, Yang B, Liu S, Dai Y, Pang Z, Fan J, et al. Primary vocal cord aspergillosis caused by *Aspergillus fumigatus* and molecular identification of the isolate. *Med Mycol*. 2008;46:475–9.
4. Liu YC, Zhou SH, Ling L. Aetiological factors contributing to the development of primary laryngeal aspergillosis in immunocompetent patients. *J Med Microbiol*. 2010;59 Pt 10:1250–3.
5. Ran Y, Lu Y, Cao L, Li C, Dai Y, Yang H, et al. Primary laryngeal aspergillosis related to oral sex? A case report and review of the literature. *Med Mycol Case Rep*. 2013;2:1–3.
6. Nong D, Nong H, Li J, Huang G, Chen Z. Aspergillosis of the larynx: a report of 8 cases. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110:734–6.
7. Fairfax AJ, David V, Douce G. Laryngeal aspergillosis following high dose inhaled fluticasone therapy for asthma. *Thorax*. 1999;54:860–1.