

Associação entre Criptococose e Paracoccidiodomicose Laríngea: Relato Inédito de Caso

Trabalho apresentado sob a forma de pôster no IV
Congresso Triológico de Otorrinolaringologia

São Paulo, Novembro de 2005

Autores:

Krishnamurti Sarmiento Junior

Antônio Sampaio Bem Neto

Carla Mendes Bellizzi

Roberto Luiz Teixeira de Carvalho

Afonso Vieira Cardoso

Domingos Sérgio Braga



krishnamurti.sarmiento@gmail.com

Associação entre criptococose e paracoccidioidomicose laríngea: relato inédito de caso

Resumo

A Paracoccidioidomicose ou Blastomicose sulamericana é uma micose profunda, sistêmica, causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. Acomete mais frequentemente o sexo masculino, sendo mais comum entre trabalhadores rurais. As lesões extra-pulmonares são mais comuns em mucosa (palato, nariz, lábio, gengiva e língua), sendo menos frequente as manifestações laríngeas. A Criptococose é uma doença granulomatosa causada pelo *Criptococcus neoformans*, frequentemente encontrado em dejetos de pombo, sua evolução é subaguda e limitada, sendo a forma pulmonar a mais comum e o acometimento laríngeo de extrema raridade, havendo apenas 6 casos na literatura mundial. Neste trabalho apresentamos um relato inédito de associação entre as duas doenças, ambas com manifestações laríngeas, em um mesmo paciente HIV positivo. Discute-se as dificuldades na investigação diagnóstica e a necessidade de perseguir mais de um diagnóstico nos pacientes com evolução clínica insatisfatória.

Palavras-chave: Blastomicose. Paracoccidioidomicose. Paracoccidioides. Criptococose. *Cryptococcus neoformans*. Doenças da Laringe. Laringe. Doença Granulomatosa Crônica.

Cryptococcosis and paracoccidioidomycosis of the larynx: a previously unreported association.

Abstract

Paracoccidioidomycosis or Brazilian Blastomycosis is a systemic mycosis caused by *Paracoccidioides brasiliensis*. It is more common in males and in the population of rural areas. Extra-pulmonary lesions predominates in the mucosa (palate, nose, gums, tongue), being less frequent in the larynx. Cryptococcosis is a granulomatous disease caused by *Criptococcus neoformans*, found in pigeons excrements. It has a sub-acute and limited presentation, with pulmonary symptoms as a rule and larynx involvement extremely rare, with only 6 cases reported in the literature so far. We present a case of a previously unreported association between these two diseases in the larynx of a HIV patient. We discuss the difficulties in clinical investigation as well as the need of pursuing a second diagnosis in patients with unfavorable clinical outcome.

Key words: Blastomycosis. Paracoccidioidomycosis. Paracoccidioides. Cryptococcosis. *Cryptococcus neoformans*. Laryngeal Diseases. Larynx Granulomatous Disease, Chronic.

Associação entre Criptococose e Paracoccidioidomicose Laríngea: Relato Inédito de Caso

Introdução

A Paracoccidioidomicose ou Blastomicose sul-americana é uma micose profunda, sistêmica, causada por um fungo dimórfico e assexuado, saprófito, de aspecto microscópico similar a uma roda de leme de navio: o *Paracoccidioides brasiliensis*. Foi descrita pela primeira vez por Adolfo Lutz em 1908.^{1,2}

A doença acomete todas as faixas etárias, sendo mais comum dos 30 aos 50 anos, tendo maior incidência no sexo masculino na proporção de 15:1.^{3,4} Clinicamente, apresenta a forma aguda ou sub-aguda, que acomete indivíduos jovens, sendo de curso rápido e agressivo, representando 3 a 5% dos casos; e a forma adulta (crônica), mais localizada, acometendo frequentemente os pulmões.^{1,5,6,7,8,9}

O acometimento extrapulmonar na forma crônica é mais comum em pele seguida de gânglios cervicais e mucosa oral.^{1,5,6,8,9,10} A presença de lesões laríngeas é relativamente rara, manifestando-se por disfonia na maioria das vezes.³

A Criptococose é uma infecção micótica, causada pelo *Cryptococcus neoformans*, um fungo leveduriforme, monomórfico, encontrado nas fezes de pássaros, em especial de pombos.^{11,12,13,14} O fungo é patogênico em indivíduos imunocompetentes ou imunodeficientes, sendo que em pacientes sadios a infecção pulmonar é subclínica, tipo gripal, com manifestações inespecíficas; e em pacientes imunodeprimidos a doença adquire caráter sistêmico de alta gravidade com sintomas como dor torácica, tosse produtiva, dispnéia, febre e perda ponderal.¹¹

A infecção primária é geralmente pulmonar após inalação dos esporos. Disseminação hematogênica, linfática ou por contigüidade pode levar ao acometimento de múltiplos órgãos. A criptococose laríngea foi inicialmente descrita em 1975 e é de extrema raridade, havendo apenas seis casos relatados na literatura mundial.^{13,27}

Neste trabalho apresentamos um relato inédito de associação entre blastomicose e criptococose, ambas com manifestações laríngeas.

Relato de caso

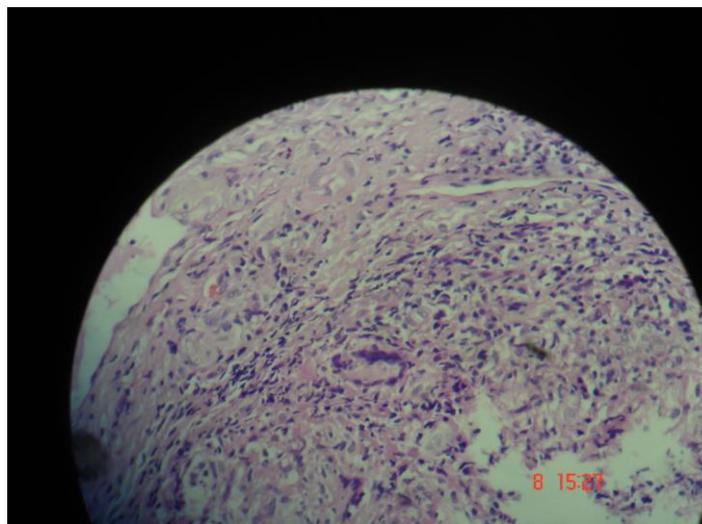
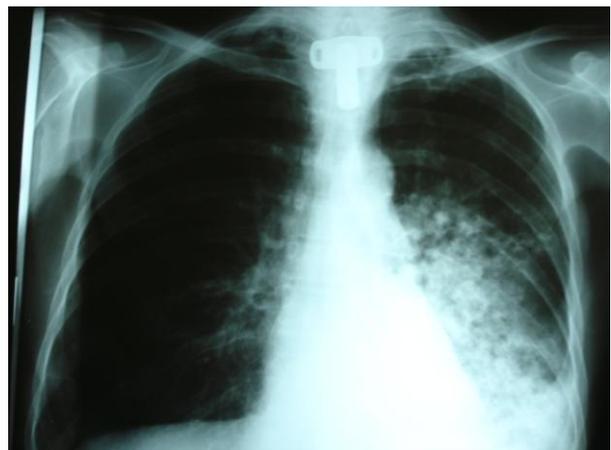
J.R.C, 56 anos, HIV positivo, procurou o Serviço de Otorrinolaringologia com queixa de dispnéia progressiva há 6 meses, com piora importante na última semana, associada a disfonia progressiva e disfagia leve para sólidos. História de etilismo social e tabagismo pesado. Ao exame, o paciente apresentava-se consumido, hipohidratado, taquicárdico, com tiragem intercostal e sinais de fadiga respiratória. À laringoscopia observou-se lesão vegetante infiltrativa transglótica com

mobilidade preservada de ambas as cordas vocais, porém com importante diminuição do espaço glótico. Ausência de linfonodomegalias cervicais.

A suspeita inicial foi de neoplasia laríngea. Em virtude do quadro de insuficiência respiratória alta aguda, foi realizada traqueostomia de urgência seguida de biópsia da lesão em 2 pontos distintos.

O laudo histopatológico constatou doença granulomatosa difusa com ausência de malignidade, identificando nas colorações específicas germes diferentes em cada um dos materiais enviados: *Paracoccidioides brasiliensis* e *Criptococcus neoformans*. Os resultados foram confirmados pelas culturas.

A radiografia de tórax mostrou infiltrado ácino-nodular em lobo inferior esquerdo e segmentos linguares de lobo superior, compatível com doença granulomatosa pulmonar. Hiperinsuflação de pulmão direito. O paciente está em tratamento com cotrimoxazol e acompanhamento ambulatorial, com remissão parcial dos sintomas.



Discussão

Paracoccidioidomicose

A Paracoccidioidomicose ou Blastomicose sulamericana é causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. O paracoco é conhecido por causar doença pulmonar primária no homem.^{1,3} Possui uma distribuição geográfica restrita ao continente americano, principalmente América do Sul e Central, exceto Chile, apresentando maior prevalência na Colômbia, Venezuela, Brasil e Argentina. O centro da endemia localiza-se nas florestas subtropical e tropical.^{4,15}

A maior prevalência da doença no sexo masculino deve-se às atividades exercidas pelos homens no campo, com contato direto com o solo, enquanto que as mulheres estão mais voltadas às atividades domésticas.^{1,5,6} Outra justificativa está no fato da proteção conferida à mulher pela ação do estrogênio, que inibe a transformação de conídeos em micelas, sendo este o ponto crítico da patogênese.^{3,16}

Moradores de zona rural, etilistas e tabagistas estão mais propensos a desenvolverem a blastomicose. Outros fatores predisponentes são poluição industrial, exposição à radiação e papiloma laríngeo.^{15,17}

Apesar da SIDA representar a principal causa pela qual se observa um aumento nas infecções oportunistas em geral, a baixa incidência de blastomicose neste grupo de pacientes pode ser explicada pelo uso de cotrimoxazol (trimetopim + sulfametoxazol) na profilaxia de pneumonias por *Pneumocystis carinii*. Esta é uma medicação também eficiente contra o paracoco.^{3,18}

A blastomicose pulmonar começa gradualmente com febre, calafrios e sudorese profusa. O indivíduo pode apresentar tosse produtiva ou não, dor torácica e dificuldade respiratória.¹ Apesar da infecção pulmonar normalmente piorar lentamente, algumas vezes ela melhora sem tratamento. Na radiografia de tórax predominam as lesões bilaterais em terço médio e base com nódulos, infiltração e fibrose.^{1,2}

Dentre as manifestações extra-pulmonares, observa-se com certa frequência lesões cutâneo-mucosas, caracterizadas por ulcerações com fundo granuloso acompanhadas de pontilhado hemorrágico típico. Podem estar acometidas as mucosas nasal e oral (lábios, gengiva, mucosa jugal, palato, úvula, pilares amigdalíneos e assoalho da boca). Também não é raro o acometimento de linfonodos cervicais. A presença de lesões laríngeas é mais rara.^{1,10}

Criptococose

A Criptococose é uma infecção causada pelo *Cryptococcus neoformans*, um fungo de morfologia arredondada, com 4-20 micra de diâmetro, envolto por cápsula monossacarídica evidenciada como halo claro quando corado por hematoxilina-eosina.^{11,12,19}

Indolente em pacientes imunocompetentes, a criptococose assume apresentação mais grave em pacientes debilitados, tais como politraumatizados, diabéticos, portadores de linfoma, leucemia, usuários crônicos de corticoesteróides ou citostáticos.^{11,27,20}

A infecção primária é geralmente pulmonar, após inalação dos esporos.^{12,14,21} A radiografia de tórax mostra mais freqüentemente lesão nodular unilateral, mas pode ainda apresentar lesões de aspecto miliar ou nódulos semelhantes a lesões tumorais. As adenomegalias para-hilares também são comuns.^{11,12,21,22,23}

O acometimento extra-pulmonar pode ocorrer por disseminação hematogênica, linfática ou por contigüidade, atingindo múltiplos órgãos.^{13,14,27,24,25,26} Sistema nervoso central, seios paranasais, baço, fígado, rins e próstata estão entre os mais acometidos.^{13,14,27,28,29,30} Envolvimento isolado de pele, linfonodos, ossos e olhos já foi reportado.¹⁴ Manifestações orais, encontradas nas formas disseminadas, são descritas em gengivas, palato, faringe e pilares amigdalianos. As lesões mucosas são em geral granulomatosas, nodulares, violáceas ou ulcerativas.¹¹

A criptococose laríngea foi inicialmente descrita em 1975,^{13,27} identificada em homens mais velhos, com doença pulmonar obstrutiva crônica, onde o uso de altas doses de corticoesteróides pode ser apontado como fator de contribuição importante.¹² Permanece como órgão de acometimento excepcional pelo criptococo.

Lesões granulomatosas da laringe

As doenças granulomatosas da laringe são em geral manifestações secundárias de doenças pulmonares, mais freqüentes em pacientes imunossuprimidos. O acometimento primário da laringe é mais raro, mas pode ocorrer.^{4,3,15}

Vários são os agentes etiológicos capazes de infectar a laringe causando estes tipos de lesão, com aspecto clínico indiferenciável, dentre os quais citamos tuberculose, sífilis, blastomicose, *Cândida albicans*, *Aspergillus*, leishmaniose, histoplasmose, rinoscleroma, criptococose, hanseníase, cromomicose, esporotricose, actinomicose, nocardiose, e leptotricose.^{14,31}

Dentre as doenças não infecciosas que podem causar lesões granulomatosas na laringe destacam-se o lúpus eritematoso, a sarcoidose e a granulomatose de Wegener.

O diagnóstico das doenças granulomatosas da laringe, incluídas as blastomicoses e criptococoses, é portanto dificultado não só pelo aspecto inespecífico das lesões como também do

quadro clínico.³ Muitas vezes os pacientes se apresentam apenas com disфонia ou com sintomas de infecção do trato respiratório superior, com salivação abundante e odinofagia. Queixas pulmonares e sistêmicas também estão presentes na maioria dos casos, como tosse produtiva, hemoptise ocasional, febre baixa, astenia e perda ponderal. Da mesma forma, os achados radiológicos pulmonares são heterogêneos e inespecíficos.^{11,21,23}

Em nosso caso a presença de imagens pulmonares unilaterais sugere a etiologia criptocócica, já que o acometimento pulmonar do paraco costuma ser bilateral e simétrico.

Além da dificuldade de diferenciação dentre as granulomatoses, há também a dificuldade em excluir na investigação doenças não granulomatosas, em especial a neoplasia maligna da laringe. Dada a prevalência do câncer de laringe e ao aspecto endoscópico bastante semelhante, esta costuma ser a primeira hipótese diagnóstica da grande maioria dos pacientes posteriormente diagnosticados como portadores de doenças granulomatosas da laringe. Além disso, ambas as doenças apresentam fatores predisponentes em comum (como tabagismo e etilismo).

A concomitância de sintomas laríngeos e pulmonares aumentam a suspeita de doença granulomatosa.^{3,115} Entretanto, é preciso lembrar que não são raros os casos de tumores sincrônicos de laringe e pulmão, bem como os cânceres de laringe com metástase pulmonar, ou ainda os cânceres de laringe complicados com pneumonia, o que justificaria sintomas de ambos os órgãos no mesmo paciente.

O raciocínio clínico se torna ainda mais complexo na medida em que se considera a possibilidade de associação entre doenças em um mesmo paciente. São vários os relatos de casos de coexistência entre neoplasia laríngea e doença granulomatosa.¹⁵

Considerando o exposto, o diagnóstico na maioria dos casos só é possível apenas pela biópsia com laudo histopatológico e cultura. Mesmo assim, muitas vezes depende de múltiplas biópsias e culturas.^{21,23}

No caso de haver lesões pulmonares, deve-se também perseguir o diagnóstico através da cultura de escarro ou secreção brônquica. A biópsia pulmonar não está descartada da investigação. No caso da criptococose, o acometimento do SNC deve ser excluído pela análise do líquido em todos os pacientes.¹³

Nas espécimes histopatológicas, os exames tanto da blastomicose como da criptococose revelam hiperplasia pseudo-epiteliomatosa, células inflamatórias e células gigantes multinucleadas. Colorações específicas como o ácido periódico de Schiff (P.A.S.), mucicarmina ou Grocott permitem uma melhor diferenciação por evidenciarem aspectos morfológicos específicos da cápsula de ambos os agentes.^{13,14,31}

A cultura do paracoco pode confirmar o diagnóstico, mas o *P. brasiliensis* cresce extremamente devagar, mesmo em ágar-sangue.⁴ Recomenda-se o meio de Sabouraud. A cultura para criptococo também apresenta dificuldades técnicas, sendo negativa em boa parte dos casos.^{11,13}

Outros métodos diagnósticos promissores, embora ainda pouco disponíveis, são a reação de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) para o paracoco e a titulação de antígenos séricos na criptococose.^{13,13}

As drogas atualmente disponíveis para o tratamento são as sulfonamidas, anfotericina B e os derivados imidazólicos (cetoconazol, itraconazol), as quais quando corretamente empregadas têm efeito semelhante. As sulfas são a primeira opção pois em geral trata-se de população com baixos recursos financeiros, a anfotericina B é muito tóxica e requer hospitalização, sendo indicada em casos muito graves ou de intolerância às sulfas e os derivados imidazólicos, comparados às sulfas, apenas levam a melhora mais rápida das lesões, mas não diminuem o índice de recidivas, sendo indicado nas formas crônicas.^{12,13,19,23}

Associação entre criptococose e paracoccidiodomicose laríngea

Após levantamento bibliográfico em bases de dados eletrônicas não encontramos nenhum relato entre a associação de ambas as doenças produzindo lesões laríngeas. Acreditamos ser achado de extrema raridade. As lâminas preparadas com mais de uma coloração específica e as culturas que felizmente foram positivas em nosso caso nos permitiram firmar o diagnóstico.

Há relatos de paracoccidiodomicose laríngea com co-infecções por tuberculose, sífilis e hanseníase. Entretanto nem todos os trabalhos encontrados deixam claro se havia manifestações laríngeas de ambas as doenças ou apenas manifestação laríngea do paracoco associada a doença pulmonar de outro agente.^{3,4}

Este caso ilustra a possibilidade de concomitância de mais de um agente, o que deve ser levado em conta nos casos de falha de tratamento em pacientes imunossuprimidos.

Conclusão

Relatamos caso inédito de associação entre blastomicose e criptococose laríngea. Chamamos atenção para a possibilidade da coexistência de patógenos em uma mesma lesão.

¹ Neto FXP, Moreira JSM, Martins ACC, Cruz FJC, Gomes ER, Palheta ACP. Estudo de 26 casos de paracoccidiodomicose avaliados no serviço de otorrinolaringologia da

Fundação Oswaldo Cruz. 2003; 69(5)

- ² Fernandes PD, Fernandes LT. Paracoccidioidomicose. Rev Bras Otorrinolaringol. 1986; 52: 23-25
- ³ Garcia RID, Cecatto SB, Mendonça RR, Barcelos CEM, Santos RO, Rapoport PB. Tuberculose e blastomicose laríngeas: relato de três casos e revisão de literatura. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004; 70(2)
- ⁴ Sant'anna GD, Mauri M, Arrarte JL, Camargo HJ. Laringeal manifestations of paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis). Otolaryngol head and neck surg. 1999; 125: 1375-1378
- ⁵ Oliveira PT, Yurgel LS, Lorandi CS, Moraes ACS. Estudo de 54 casos de paracoccidioidomicose diagnosticados no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS 1997; 7 (4): 161-6.
- ⁶ Hassessian A, Ishikawa EM, Alencar FI, Marcucci G. Estudo da prevalência de lesões bucais em pacientes portadores de paracoccidioidomicose na região de Campo Grande – Mato Grosso do Sul. RPG Ver Pós Grad 2000
- ⁷ Souza KM, Paiva MCP, Rodrigues EM, Quintão EF, Passomani LFC. Paracoccidioidomicose de Laringe. Ver Soc Otorrinolaringol Rio de Janeiro 2002; 2(1): 37-9
- ⁸ Ronquillo TEF. Contribuição ao estudo da Paracoccidioidomicose na República do Equador. Rev Pat Trop 1983; 12(3):345-419
- ⁹ Sortino AMF, Guariglia CC, Stabenow E, Lopes JMA, Khouri Z, Paciullo VH. Paracoccidioidomicose: revisão bibliográfica e discussão da terapêutica através do relato de um caso tratado com fluconazol. Ver Med São Paulo 1998; 77(1): 55-64
- ¹⁰ Tomita S, Paracoccidioidomicose laríngea: estudo retrospectivo de 21 anos. Rev Bras Otorrinolaringol. 2001; 67(1): 84-88
- ¹¹ Campana DR, Sampaio AAL, Cundari MC, Prado MVFA, Galuppo MTG. Criptococose :comprometimento laríngeo- apresentação de um caso. Rev Bras Otorrinolaringol. 1987; 53: 56-59
- ¹² Isaacson JE, Smith-Frable MA. Cryptococcosis of the larynx. Otolaryngol head and neck surg. 1996 ; 114 : 106-9
- ¹³ Kerschner JE, Ridley MB, Greene JN. Laryngeal Cryptococcus : treatment with oral fluconazole. Otolaryngol head and neck surg. 1995 ; 121 : 1193-1195
- ¹⁴ Frisch M, Gnepp DR. Otolaryngol head and neck surg. 1995 ; 113:477-480
- ¹⁵ Arganaraz MM, Luque AG, Tosello MEA, Perez J. Paracoccidioidomycosis and larynx carcinoma – case report. Blackwell synergy. 2003; 46: 229-233

-
- ¹⁶ Restrepo A. The Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: A puzzle still unsolved. *Sabouraudia* 1985;23:323-34
- ¹⁷ Thawley SE, Paparella MH, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyer HWL. Quistes y tumores de laringe. *Otorrinolaringologia Buenos Aires* : Editorial Medica Panamericana. 1994 : 2701- 60.
- ¹⁸ Goldani LZ, Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: An overview. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1275-81
- ¹⁹ Drouhet E, Dupont B. Cryptococcosis (1st ed) In : Jacobs PH, Nall L, eds *Antifungal drug therapy*. New York: Marcel Dekker, Inc 1990: 143- 160
- ²⁰ Lewis JL, Rabinovich S. The wide spectrum of cryptococcal infections. *Am J Med.* 1972 ; 53 : 315-322
- ²¹ Roberts SOB, Hay RJ, Mackenzie DWR. *A clinician's guide to fungal disease* (1st ed) New York : Marcel Dekker, Inc 1984 : 180-185
- ²² Wanke, B. Micoses pulmonares. *Ans Curandi – outubro* 1984.
- ²³ Chandler FW, Watts JC. *Pathological diagnosis of fungal infections* (1st edition) Chicago: ASCP Press 1987:161-163
- ²⁴ Haugen R, Baker R Pulmonary lesions of cryptococcosis. *Am J Clin Pathol.* 1954; 24: 1381-1390
- ²⁵ Briggs DR, Barney PL, Bahu RM. Nasal Cryptococcosis. *Arch Otolaryngol.* 1974;100: 390-392
- ²⁶ Choi SS, Lawson W, Bottone EJ, Biller HF. Cryptococcal sinusitis : a case report and review of literature. *Otolaryngol head and neck surg.* 1998 ; 99 : 414-417
- ²⁷ Reese MC, Colclasure JB. Cryptococcosis of the larynx. *Arch Otolaryngol* 1975 ; 101 : 698-701
- ²⁸ Haugen R, Baker R Pulmonary lesions of cryptococcosis. *Am J Clin Pathol.* 1954; 24: 1381-1390
- ²⁹ Briggs DR, Barney PL, Bahu RM. Nasal Cryptococcosis. *Arch Otolaryngol.* 1974;100: 390-392
- ³⁰ Choi SS, Lawson W, Bottone EJ, Biller HF. Cryptococcal sinusitis : a case report and review of literature. *Otolaryngol head and neck surg.* 1998 ; 99 : 414-417
- ³¹ Friedman L, Ferlito A. *Granulomas and neoplasms of the larynx*. New York: Churchill Livingstone 1988