

## Candidiasis laríngea aislada. Descripción de 2 casos y revisión de la literatura

D. Alba, C. Perna\*, F. Molina, L. Ortega\* y J.J. Vázquez

Departamentos de Medicina Interna y \*Anatomía Patológica. Hospital La Paz. Madrid.

La infección laríngea por *Candida* es infrecuente y habitualmente secundaria a candidiasis pulmonar o diseminada.

La candidiasis laríngea aislada (CLA) es una entidad rara, aunque su incidencia puede estar infraestimada. Describimos 2 pacientes con CLA documentados en la necropsia: un varón de 45 años con fibrosis pulmonar y una niña de 4 años con leucemia aguda mieloblástica. Los síntomas más frecuentes de CLA son ronquera y disfagia. El método diagnóstico más eficaz es la laringoscopia con toma de muestras para cultivo y/o estudio histopatológico. La laringoscopia muestra habitualmente placas blanquecinas laríngeas. La mayoría de pacientes con CLA tienen alguna enfermedad asociada y/o otros factores predisponentes, con frecuencia terapia previa con antibióticos. El tratamiento más eficaz es la anfotericina B intravenosa, si bien son útiles otros antimicóticos. El reconocimiento y la terapia tempranos de la entidad limitan su morbilidad y, potencialmente, previenen la diseminación sistémica.

**Palabras clave:** *Candidiasis laríngea. Candidiasis aislada. Laringitis. Epiglottitis.*

*Arch Bronconeumol* 1996; 32: 205-208

### Introducción

*Candida* origina diversas entidades; las más comunes son la candidiasis de mucosas y la diseminada<sup>1</sup>. Una entidad más recientemente descrita es la afectación aislada de un órgano o sistema<sup>2,3</sup>. La candidiasis laríngea aislada (CLA) se ha reconocido y comunicado en 26 pacientes<sup>4-19</sup>.

Aportamos 2 casos de CLA que fueron documentados en la necropsia. Así mismo, revisamos la literatura disponible sobre el tema.

Correspondencia: Dr. D. Alba Martín.  
Isabel Rosillo, 8, 1.º C.  
28100 Madrid.

Recibido: 28-8-95; aceptado para su publicación: 11-10-95.

Isolated laryngeal candidiasis. Two cases and review of the literature

Infection of the larynx by *Candida* is rare and usually accompanies lung or disseminated candidiasis. The incidence of isolated laryngeal candidiasis (ILC) is low, although it may be underestimated. We describe 2 patients with ILC confirmed during autopsy: a 45-years-old male with pulmonary fibrosis and a 4-years-old girl with acute myeloblastic leukemia. Hoarseness and dysphagia are the most common symptoms of ILC. The most effective diagnostic technique is laryngoscopy with specimen culture and/or histopathology. Specimens usually show whitish plaques on the larynx. Most ILC patients have some associated disease and/or predisposing factors, with frequent antibiotic treatment prior to the advent of candidiasis. Intravenous amphotericin B provides the most effective therapy, although other antimycotics are also useful. Early diagnosis and initiation of therapy curtail the disease and can prevent systemic dissemination.

**Key words:** *Laryngeal candidiasis. Isolated candidiasis. Laryngitis. Epiglottitis.*

### Casos clínicos

#### Caso 1

Varón de 45 años con historia de 3 años de fibrosis pulmonar. Desde una semana antes del ingreso, el paciente presentaba fiebre, tos con expectoración y disnea progresiva. En la exploración estaba febril, con taquipnea, taquicardia y cianosis, auscultándose crepitantes bilaterales. Gasometría basal: pH 7,43, PCO<sub>2</sub> 54 mmHg, PO<sub>2</sub> 42 mmHg. En la analítica destacaba moderada leucocitosis con neutrofilia, fibrinógeno 9,49 g/l y LDH 1.300 U/l. Los hemocultivos, el Mantoux y la baciloscopia de esputo fueron negativos. Radiografía de tórax: patrón reticulonodular bilateral. La ecocardiografía mostró hipertensión pulmonar grave. No se realizaron pruebas de función respiratoria ni fibrobronoscopia por la grave insuficiencia respiratoria. En la gammagrafía con galio no hubo captación patológica ni mediastínica. Se administraron esteroides, anti-

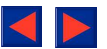


TABLA I  
Características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de 28 pacientes con candidiasis laríngea aislada

| Caso referencial | Edad (sexo) | Clínica   | Macroscopia                        | Microscopia   | Enfermedad base                            | Factores predisponentes               | Tratamiento                           |
|------------------|-------------|---|------------------------------------|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 (4)            | 59 (?)      | Dolor garganta, ronquera, disfagia                        | L: eritema, placas blanquecinas    |   | No   | A (aerosol nasal)                     | Nistatina                             |
| 2 (5)            | 42 (V)      | Ronquera recurrente                                       | L: tejido blanco, denso            | B: hiperqueratosis, hiperplasia epitelio, mononucleares | No   | No                                    | Nistatina + tetraciclina              |
| 3 (6)            | 0* (V)      | Disnea, obstrucción aérea                                 | L: exudado blanco grueso           |   | No   | Candidiasis vaginal madre             | Nistatina (oral-local)                |
| 4 (7)            | 3 (M)       | -   | L: exudado                         |   | Epiglotitis <i>H. influenzae</i>           | A, traqueotomía                       | Anfotericina B i.v. (dosis baja)      |
| 5 (7)            | 46 (M)      | -   | L: exudado                         |   | Postoperatorio neurinoma                   | A                                     | Anfotericina B i.v. (dosis baja)      |
| 6 (7)            | 61 (V)      | Dolor garganta, ronquera                                  | L: exudado blanco                  | B: infiltrado inflamatorio                              | No   | No                                    | Anfotericina B i.v. (dosis baja)      |
| 7 (7)            | 36 (M)      | -   | L: exudado                         |   | Tirotoxicosis Esplenectomía                | A                                     | Anfotericina B + intubación           |
| 8 (8)            | 65 (M)      | Ronquera, odinofagia, disfagia                            | L: eritema, hipertrofia, placas    | B: úlceras, hiperplasia epitelial                       | No   | A                                     | Nistatina                             |
| 9 (9)            | 17 (M)      | Ronquera  | L: placas blancas                  | B: característica                                       | CMC  | No                                    | Anfotericina B aerosolizada           |
| 10 (9)           | 15 (M)      | Ronquera  | L: placas blancas                  | B: característica                                       | CMC  | No                                    | Anfotericina B i.v.                   |
| 11 (10)          | 66 (V)      | Ronquera, fiebre  | L: nódulos                         | B: úlceras, membranas, mononucleares                    | LAM  | Neutropenia                           | Anfotericina B i.v. (dosis baja)      |
| 12 (11)          | 2,5* (M)    | Estridor, llanto ronco, rinorrea                          | L: edema, exudado blanco, papiloma | B: característica                                       | No   | No                                    | Anfotericina B i.v.                   |
| 13 (12)          | 75 (M)      | Dolor garganta, disfagia, obstrucción vía aérea           | L: eritema, parches blanquecinos   |   | No   | No                                    | Miconazol i.v. + ampicilina-nistatina |
| 14 (13)          | 70 (M)      | Ronquera, disfagia  | L: úlceras, exudado blanco grueso  |   | LAM  | A, citotóxicos                        | Nistatina + anfotericina B i.v.       |
| 15 (13)          | 34 (V)      | (Intubado)**  | N: úlceras                         | N: infiltrado inflamatorio                              | Quemado                                    | Intubación intratraqueal              | No                                    |
| 16 (13)          | 60 (V)      | Ronquera, disfagia  | N: úlceras, placa verde-grisácea   | N: mononucleares, neutrófilos                           | Hodgkin                                    | A, citotóxicos, neutropenia           | No                                    |
| 17 (13)          | 52 (M)      | (Comatoso)**  | N: úlceras, membranas grises       | N: neutrófilos  | LES, diabetes                              | A, corticoides, intubación            | No                                    |
| 18 (13)          | 55 (M)      | (Comatoso)**  | N: nódulo                          | N: neutrófilos linfocitos                               | Cáncer pulmón                              | A, citotóxicos, neutropenia, intubado | No                                    |
| 19 (13)          | 50 (V)      | (Desorientado)**  | N: exudado                         | N: necrosis mucosa, no neutrófilos                      | Quemado                                    | A, alcoholismo                        | No                                    |
| 20 (13)          | 8,5* (V)    | (Intubado)**  | N: erosiones                       | N: linfocitos   | Síndrome de Reyes                          | A, intubación traqueal                | No                                    |
| 21 (14)          | 40 (M)      | Dolor garganta, disfagia, fiebre                          | N: eritema, edema, exudado caseoso |   | LAM  | A                                     | Anfotericina B i.v. (dosis bajas)     |
| 22 (15)          | 31 (V)      | Odinofagia, disfagia, fiebre                              | L: eritema, placas blancas         |   | Cáncer testicular                          | A, citotóxicos neutropenia            | Nistatina                             |
| 23 (16)          | 3,5 (V)     | Estridor, fiebre  | L: edema                           | B: característica                                       | LAL  | A, citotóxicos, intubación            | Anfotericina B i.v.                   |
| 24 (17)          | 19* (V)     | Ronquera, estridor, disfagia, letargia, obstrucción aérea | L: eritema, parches blanquecinos   | B: infiltrado mixto                                     | Síndrome de Down, No hipogammaglobulinemia | No                                    | Pluconazol, reducción vestibular      |
| 25 (18)          | 9,5* (M)    | Estridor  | L: placas blancas gruesas          |   | Infección VIH                              | A                                     | Anfotericina B i.v. intubación        |

(Continúa)



TABLA I  
Características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de 28 pacientes con candidiasis laríngea aislada (Cont.)

| Caso referencial   | Edad (sexo) | Clínica                            | Macroscopia       | Microscopia                                  | Enfermedad base         | Factores predisponentes | Tratamiento |
|--------------------|-------------|------------------------------------|-------------------|--|-------------------------|-------------------------|-------------|
| 26 (19)            | 78 (V)      | Disnea, fiebre, (obnubilado)**     |                   | N: hiperqueratosis, infiltrado mixto         | Silicosis, tuberculosis | No                      | No          |
| 27 (presente caso) | 45 (V)      | Tos, expectoración, disnea, fiebre | N: placas blancas | N: úlceras, metaplasia escamosa, neutrófilos | Fibrosis pulmonar       | A, corticoides          | No          |
| 28 (presente caso) | 4 (M)       | Cefalea, fiebre (obnubilada)**     | N: úlceras        | N: infiltrado mixto                          | LAM                     | A, citotóxicos          | No          |

L: laringoscopia; N: necropsia; B: biopsia; CMC: candidiasis mucocutánea crónica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LES: lupus eritematoso diseminado; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; A: antibióticos.

\*Edad en meses. \*\*Síntomas no detectados por la razón indicada en el paréntesis.

bióticos (cefotaxima y eritromicina) y oxigenoterapia, con escasa mejoría. El paciente entró en coma hipercápnico y se produjo la muerte.

En la necropsia se objetivó fibrosis pulmonar (pulmón en panal), bronconeumonía bilateral y candidiasis de lengua en la microscopia. En la laringe existían placas blanquecinas. La microscopia laríngea mostró necrosis epitelial con áreas de metaplasia escamosa y cornificación, observándose en la lámina propia un infiltrado de predominio neutrófilo, esporas e hifas PAS positivas. En el cultivo laríngeo postmortem creció *C. albicans*.

#### Caso 2

Niña de 4 años diagnosticada de leucemia aguda mieloblástica (LAM). La paciente ingresó por presentar vómitos y cefalea, y se diagnosticó recidiva sistémica de LAM con afectación meníngea. Se trató con VP16 y ARA-C parenteral más metotrexato y ARA-C intratecal. A la semana de finalizada la reinducción presentó fiebre y hemorragia digestiva. En la analítica destacaba: leucocitos  $0,51 \times 10^9/l$  ( $0,26 \times 10^9$  neutrófilos/l) y  $19 \times 10^9$  plaquetas/l. Se transfundieron hematíes y plaquetas y se administraron antibióticos de amplio espectro durante 2 semanas, con desaparición de la fiebre y mejoría hematológica ( $5,3 \times 10^9$  leucocitos/l y  $56 \times 10^9$  plaquetas/l). Una semana después presentó fiebre y cefalea. Se objetivó obnubilación, signos de insuficiencia cardíaca y múltiples puntos de sangrado, produciéndose la muerte. La analítica premortem mostró intensa plaquetopenia.

En la necropsia, en la laringe existían lesiones macroscópicas úlcero-necróticas y, microscópicamente, se observaron levaduras e hifas de *Candida* (PAS y metenamina argéntica de Gomori) con infiltrado inflamatorio mixto, fundamentalmente en la lámina propia del ventrículo. Otros hallazgos necrópsicos fueron infiltración multisistémica de LAM (incluida laringe), neumonía lobar, hemorragia digestiva y tromboembolismo pulmonar.

#### Discusión

La infección laríngea por *Candida* no es común. Así, una serie amplia de pacientes con enfermedad micótica mostró un 14% de afectación laríngea, ninguno de ellos fue por *Candida*<sup>20</sup>. La candidiasis laríngea es habitualmente secundaria a candidiasis pulmonar o diseminada<sup>10,13</sup>. También se observa en pacientes con candidiasis esofágica y candidiasis mucocutánea crónica<sup>21</sup> (CMC).

La CLA, sin afectación esofágica, pulmonar ni de otros órganos, ha sido comunicada en 8 niños y 20 adultos, incluidos los casos que aquí presentamos (tabla I). En un estudio<sup>16</sup> se objetivaron placas blancas en laringe, sospechosas de candidiasis, con alta frecuencia, si bien no se probó su origen candidiásico. Esto sugiere que la frecuencia de CLA puede ser mayor de lo estimado. Los síntomas de CLA dependen de la edad del paciente y la situación clínica. La ronquera es más común, seguido de fiebre, disfagia y dolor de garganta. En niños pequeños, el estridor inspiratorio y/u obstrucción aérea superior son habituales<sup>6,11,17</sup> debido al edema laríngeo acompañante, no tolerado por su estructura anatómica. En pacientes obnubilados, en fallo respiratorio o intubados puede no ser posible detectar síntomas<sup>13</sup>. Así ocurrió en los 2 casos que presentamos. Ocasionalmente, existe candidiasis oral<sup>6,9,13,16,18</sup> que permite sospechar la afección laríngea. En uno de los 2 casos presentados no se objetivó clínicamente candidiasis oral, que sólo se demostró en la microscopia de la necropsia. La CLA puede ser una infección menor asintomática en un paciente con otra enfermedad más importante, causar distrés respiratorio, con peligro vital<sup>13</sup>.

La laringoscopia indirecta con procesamiento de especímenes para cultivo y/o estudio histológico es el procedimiento diagnóstico más eficaz de CLA. Una biopsia positiva es diagnóstica<sup>13</sup>. En niños pequeños es necesaria la laringoscopia directa<sup>6,11,16</sup>. Los hallazgos laringoscópicos son: placas blanquecinas (el más común), edema, eritema, úlceras, hiperqueratosis, nódulos, y lesiones papilomatosas. El diagnóstico temprano de CLA evita la formación de cicatrices laríngeas con ronquera permanente<sup>9</sup> y el compromiso de la vía aérea debido al edema, potencialmente fatal. Además, la CLA puede ser fuente de diseminación sistémica, especialmente en pacientes inmunocomprometidos<sup>10</sup>. Se recomienda realizar radiografía de tórax para excluir afectación pulmonar primaria<sup>8</sup>.

Los hallazgos histopatológicos de CLA son variables: úlceras, fibrosis, hiperplasia epitelial, hiperqueratosis, necrosis y metaplasia escamosa. Las cuerdas vocales son las más frecuentemente afectadas<sup>8,11</sup>. Se visualizan hifas y/o esporas de *Candida* en todos los casos, mientras la reacción inflamatoria asociada varía en-



tre escasos neutrófilos y linfocitos a numerosos neutrófilos o exudado inflamatorio mixto<sup>13</sup>.

La mayoría de los pacientes con CLA se asociaron a otra enfermedad (tabla I). Se han comunicado también 2 niños con sida y candidiasis laríngea<sup>22</sup>, si bien no se dan datos para incluirlos en la tabla I. Más del 60% de pacientes con CLA recibieron antibióticos previos al diagnóstico de CLA<sup>13</sup>. Otros factores predisponentes son: terapia corticoide y citotóxica, neutropenia, intubación intratraqueal, quemaduras y candidiasis vaginal materna. La administración de antibióticos suprime las bacterias orales, permitiendo que emerjan otros patógenos como los hongos. El uso de corticoides y la intubación intratraqueal alteran la barrera mucosa. Existen casos de CLA en individuos sanos y sin factores predisponentes.

Se ha comunicado epiglotitis candidiásica aislada en 2 niños<sup>6,18</sup> y 3 adultos<sup>12,14-15</sup>. Su clínica puede ser inespecífica, sin estridor ni la grave apariencia esperada en la epiglotitis aguda<sup>14</sup>. Otras veces, la epiglotitis candidiásica cursa con estridor y episodios de obstrucción aérea paroxística<sup>12</sup>. La epiglotitis por *Candida* ocurre en pacientes con y sin inmunosupresión, siendo menos virulenta que la epiglotitis bacteriana<sup>12</sup>. Sin embargo, puede tener riesgo vital, lo que aconseja tomar medidas de precaución para mantener la vía aérea permeable.

Se aisló *Candida albicans* en 12 casos de CLA (incluido el caso 1)<sup>4,6,7,11-15</sup>, coexistiendo en un paciente con *T. glabrata*<sup>13</sup>. No se determinó la especie en el resto de casos.

Respecto a la terapia, se han utilizado con éxito anfotericina B intravenosa, anfotericina B aerosolizada, nistatina oral, miconazol intravenoso, aplicación directa de nistatina con laringoscopia<sup>6</sup> y dosis bajas de anfotericina B intravenosa<sup>7</sup>. Todos los pacientes tratados tuvieron evolución favorable, excepto un caso<sup>13</sup> que falleció en insuficiencia respiratoria, objetivándose infiltrado pulmonar bilateral en la necropsia. Un paciente<sup>5</sup> no mejoró con nistatina oral y sí con violeta genciana más tetraciclina. La anfotericina B aerosolizada puede ser útil en la CLA, especialmente en pacientes proclives a toxicidad o con enfermedad renal o hepática<sup>9</sup>. Retirar los factores predisponentes es una medida adyuvante. La reducción quirúrgica de los pliegues vestibulares afectados alivió la obstrucción en un caso<sup>17</sup>. La epiglotitis por *Candida*, si no responde a anfotericina B y hay obstrucción, precisa intubación intratraqueal<sup>15</sup>. Habitualmente, se ha utilizado nistatina en casos moderados y anfotericina B en los graves. Sin embargo, la toxicidad de esta última aconseja su gradual reemplazamiento por nuevos antifúngicos como miconazol y fluconazol<sup>14</sup>.

En niños con CMC<sup>9</sup> se desarrolla laringitis por *Candida* a pesar del tratamiento con nistatina oral. Estos pacientes requieren de 2-4 semanas de terapia con anfo-

tericina B, para continuar con antimicóticos orales periódicos.

Por el momento, no se ha comunicado que la CLA sea la causa directa de muerte en ningún caso.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards JE Jr, Lehrer RI, Stiehm ER, Fisher TJ, Young LS. Severe candidal infections: clinical perspective, immune defense mechanisms, and current concepts of therapy. *Ann Intern Med* 1978; 89: 91-106.
2. Tashjian LS, Abramsam JS, Peacock JE Jr. Focal hepatic candidiasis: a distinct clinical variant of candidiasis in immunocompromised hosts. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 689-703.
3. Lipton SA, Hickey WF, Morris JH, Loscalzo J. Candidal infection in the central nervous system. *Am J Med* 1984; 76: 101-108.
4. Lees JJ. Moniliasis of the larynx and hypopharynx. *J Laryngol* 1959; 73: 619-620.
5. Tedeschi LG, Cheren RV. Laryngeal hyperkeratosis due to primary monilial infection. *Arch Otolaryngol* 1968; 87: 100-102.
6. Perrone JA. Laryngeal obstruction due to *Monilia albicans* in a newborn. *Laryngoscope* 1970; 80: 288-291.
7. Medoff G, Dismukes WE, Meade RH, Moses JH. A new therapeutic approach to *Candida* infections. *Arch Intern Med* 1972; 130: 241-245.
8. Yonkers AJ. Candidiasis of the larynx. *Ann Otolaryngol* 1973; 82: 812-815.
9. Kobayashi RH, Rosenblatt HM, Carney JM, Byrne WJ, Ament ME, Mendoza GR et al. *Candida* esophagitis and laryngitis in chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatrics* 1980; 66: 380-384.
10. Lawson R, Bodey G, Luna M. *Candida* infection presenting as laryngitis. *Am J Med Sci* 1980; 280: 173-177.
11. Jacobs RF, Yasuda K, Smith AL, Benjamin DR. Laryngeal candidiasis presenting as inspiratory stridor. *Pediatrics* 1982; 69: 234-236.
12. Haberman II RS, Becker ME, Ford CN. *Candida* epiglottitis. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 770-771.
13. Tashjian LS, Peacock JE. Laryngeal candidiasis. Report of seven cases and review of the literature. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 806-809.
14. Cole S, Zawin M, Lundberg B, Hoffman J, Bailey L, Ernstoff MS. *Candida* epiglottitis in an adult with acute nonlymphocytic leukemia. *Am J Med* 1987; 82: 662-664.
15. Walsh TJ, Gray WC. *Candida* epiglottitis in immunocompromised patients. *Chest* 1987; 91: 482-485.
16. Hass A, Hyatt AC, Kattan M, Weiner M, Hodes DS. Hoarseness in immunocompromised children: association with invasive fungal infection. *J Pediatr* 1987; 111: 731-733.
17. Fisher EW, Richards A, Anderson G, Albert DM. Laryngeal candidiasis: a cause of airway obstruction in the immunocompromised child. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 168-170.
18. Balsam D, Soriano D, Barax CH. *Candida* epiglottitis presenting as stridor in a child with HIV infection. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 235-236.
19. Alba D, Molina F. Candidiasis laríngea aislada en paciente con tuberculosis diseminada. *Rev Clin Esp* 1993; 192: 410.
20. Lyons GD. Mycotic disease of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1966; 75: 162-175.
21. Dudley JP, Kobayashi R, Rosenblatt HM, Byrne WJ, Ament ME, Stiehm ER. *Candida* laryngitis in chronic mucocutaneous candidiasis: its association with candida esophagitis. *Ann Otol* 1980; 80: 574-575.
22. Williams MA. Head and neck findings in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Laryngoscope* 1987; 97: 713-716.