

Paracoccidioidomicosis del cuello uterino. Presentación de un caso

Drs. Rincón Morales F, Esteves JA, Suárez JA, García Tamayo J, Caleiras E

Instituto de Oncología "Luis Razetti", Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Instituto de Anatomía Patológica, Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

Se presenta un caso de paracoccidioidomicosis de cuello uterino; el primer caso descrito en nuestro medio, tal vez el segundo caso publicado a nivel mundial. Se hacen comentarios desde el punto de vista clínico, de microscopia de luz y de microscopia electrónica de transmisión.

Palabras clave: Cuello uterino. Paracoccidioidomicosis. Paracoccidioides brasiliensis. Clínica. Histopatología. Ultraestructura.

SUMMARY

A case of paracoccidioidomycosis of uterine cervix is presented. This is the first reported case in our country, perhaps it is the second published case in the world. The clinical, histopathologic and ultrastructural aspects of this disease are discussed.

Key words: uterine cervix. Paracoccidioidomycosis. Paracoccidioides brasiliensis. Clinical. Histopathologic. Ultrastructure.

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomicosis (PCM) es una micosis sistémica humana causada por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis* (PB) cuya distribución geográfica se restringe a América Latina, desde México (20° latitud norte) hasta la Argentina (35° latitud sur). Es endémica en países como Brasil, Colombia y Venezuela. La afección, una de las micosis profundas de mayor prevalencia, fue descrita por primera vez por Lutz (1908) en Brasil y posteriormente por O'Daly (1937) en Venezuela, según cita de San Blas (1).

La enfermedad activa se localiza con preferencia en hombres (2), lo cual ha sugerido un papel desempeñado por las hormonas sexuales en el desarrollo de la enfermedad (3). La distribución por sexos es igual en el período prepuberal. Estudios experimentales en animales evidencian una mayor sensibilidad de los machos a la PCM. La presencia de las hormonas femeninas parece ser fundamental en la protección contra la enfermedad blastomycótica. Aparentemente, los estrógenos estimulan las actividades linfocítica y macrófaga y propician una mejor capacidad de defensa contra la afección, según demostrado por experimentos *in vitro* (4).

En la mujer, la localización genital de la enfermedad no ha sido descrita en nuestro medio y existen muy escasos informes al respecto, en la literatura universal (1,2,5-8).

Descripción del caso

Paciente de 62 años, costurera de oficio, natural de Zaraza y residiendo en Caracas, fue referida al Instituto de Oncología Luis Razetti por presentar dos citologías cérvico-vaginales “sospechosas” y el diagnóstico presuntivo de cáncer de cuello uterino. El motivo fundamental de consulta había sido metrorragia posmenopáusica. Vista por nosotros el 18 de febrero de 1991, constatamos: paciente emaciada, febril, en muy malas condiciones generales. Adenopatías espinales, yugulares superiores y axilares, bilaterales; las cervicales izquierdas con tendencia a confluir (Figura 1) y las axilares no adheridas a los planos vecinos (Figura 2). Opacificación de cristalinos. Cicatriz de tiroidectomía. Pulmones: estertores crepitantes en ambos campos pulmonares y estertores sibilantes aislados. Los hallazgos de la radiografía pulmonar correspondiente pueden verse en la Figura 3. La paciente se queja de tos persistente. Peso: 32,5 kg, talla 1,45 m, presión arterial 100/60, pulso: 90 por minuto. En el examen ginecológico, la inspección fue normal, en el tacto la vulva no presentaba lesiones aparentes, la vagina era estrecha, corta, infundibular, su elasticidad estaba disminuida y cerca de los fondos de saco la superficie era rugosa y parecía infiltrada. El orificio externo y el labio posterior del cuello uterino eran identificables, en cambio el labio anterior se confundía con lo previamente descrito en la vagina. No pudieron precisarse las características del cuerpo de la matriz. Las regiones anexiales no presentaban lesiones aparentes. Colposcopia: el cérvix estaba reemplazado en su totalidad por una masa mamelonante con alteraciones evidentes del contorno de la superficie y del color, grandes campos avasculares, todos estos hallazgos similares a los observados en los procesos malignos del cuello uterino (Figura 4). Se tomaron muestras para estudio citopatológico cérvicovaginal y biopsia de la lesión. El 19 de febrero de 1991 se practicó extirpación de un ganglio axilar izquierdo, enviando la mitad para estudio histopatológico y la otra mitad para estudio micológico; por el examen directo se determinó la presencia de PB. No hubo confirmación en cultivo por contaminación de la muestra.

El 20 de febrero de 1991 se inicia tratamiento con una combinación de trimetoprim (80 mg) y sulfametoxazol (400 mg) (TMP/SMX) a razón de 2 tabletas b.i.d. El 23 de marzo de 1991 se evidencia mejoría clínica con persistencia de las adenopatías cervicales y desde el punto de vista ginecológico se



Figura 1. Plastrón adenopático cérvico-lateral izquierdo.

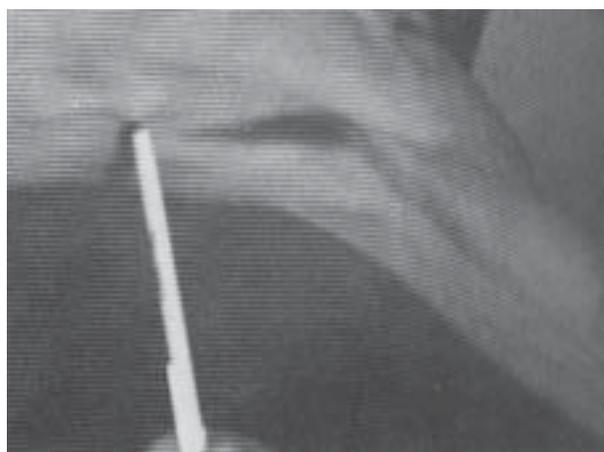


Figura 2. Adenopatías axilares izquierdas.

aprecia, al tacto, sinequia vaginal tipo vaginitis plástica adhesiva, en el tercio posterior del órgano; se logró separar las paredes. Al examen bajo espéculo: sinequia de las paredes vaginales que imposibilita la visualización del cérvix, pero es evidente la mejoría clínica con desaparición de los mamelones (Figura 5).



Figura 3. Hallazgos característicos de la PCM pulmonar. Obsérvese la clásica distribución de las lesiones en “alas de mariposa”.

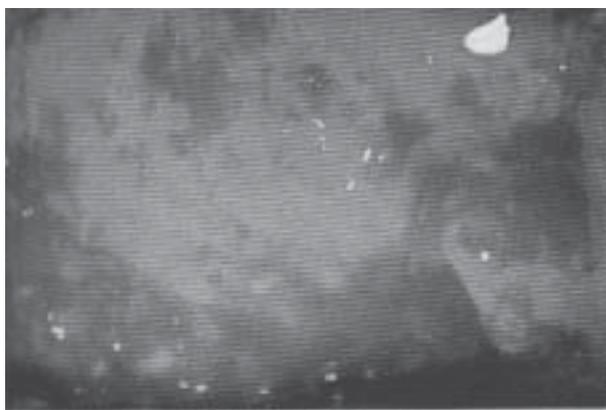


Figura 4. Obsérvense los mamelones y la necrosis reinantes. También pueden verse vasos atípicos y grandes campos avasculares. Debe plantearse el diagnóstico diferencial con cáncer del cuello uterino.



Figura 5. Aspecto colposcópico al mes de iniciado el tratamiento. Desaparición de la masa mamelonante. Epitelio atrófico con petequias y equimosis sub-epiteliales, producidas por el trauma al colocar el espéculo.

La paciente continuó mejorando progresivamente y al considerar su curación clínica, desde el punto de vista ginecológico, fue transferida al Servicio de Tórax para los controles correspondientes. Para el 3 de junio de 1991 se había constatado notable disminución de tamaño del plastrón cervical izquierdo, el cual en una oportunidad presentó drenaje espontáneo de material necrótico. El 20 de noviembre de 1991 se apreció la desaparición de las adenopatías axilares y las auscultación pulmonar fue normal. El último control con nosotros fue el 6 de octubre de 1992 y en esa oportunidad, al tacto vaginal, pudimos apreciar brida cicatricial en fondo de vagina, que ocultaba parcialmente el cérvix, el cuerpo de la matriz era pequeño y se encontraba en posición intermedia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Procesamiento para histología

Las biopsias del cuello uterino y del ganglio linfático fueron fijadas en formalina al 10% en solución amortiguada a pH 7,2. El material se deshidrató e incluyó en parafina. Se obtuvieron preparados histológicos y se colorearon con hematoxilina y eosina. Además se realizaron coloraciones especiales: ácido periódico de Schiff (PAS) metenamina-plata (Grocott) y Ziehl Neelsen.

Procesamiento para microscopia electrónica de transmisión

El estudio ultraestructural se realizó en material previamente incluido en parafina, para lo cual se seleccionó un fragmento de tejido al cual se le extrajo la parafina y luego se hidrató. Este material fue posteriormente fijado con tetraóxido de osmio, deshidratado en gradientes ascendentes de alcohol etílico y óxido de propileno y fue incluido en una mezcla de resina Lx 112 y araldita, que se polimerizó durante 48 horas a 60°C. Los cortes gruesos fueron coloreados con azul de toluidina y los finos se obtuvieron con un ultramicrotomo Porter Blum con cuchillos de vidrio o de diamante. Los cortes finos fueron contrastados con acetato de uranilo y citrato de plomo y observados con un microscopio electrónico Hitachi 500 (H500).

DISCUSIÓN

El PB invade al huésped preferentemente por la ruta nasal y da luego lugar a las diferentes formas clínicas de la enfermedad que hoy se clasifica según puede verse en el Cuadro 1. La PCM compromete con frecuencia a los pulmones y las glándulas suprarrenales.

La historia natural de la enfermedad no ha sido aún definida. Se estima que en la mayoría de los casos, el hongo alcanza el tracto respiratorio por

inhalación de partículas infectadas; la infección se inicia entonces en el pulmón y se disemina posteriormente a otros órganos y sistemas. Ha sido demostrado que más de 80% de los pacientes que consultan por lesiones extrapulmonares de la afección presentan algún tipo de patología pulmonar radiológicamente demostrable y que en más del 50% los esputos son positivos para PB. Puesto que los pacientes consultaron por sintomatología pulmonar sugestiva de afección respiratoria, los hallazgos anteriores revelan que el compromiso pulmonar silente es frecuente en esta micosis. Lo dicho, señala al pulmón como el órgano de afección primaria en la PCM.

La fuente de infección se encuentra en la naturaleza y el hongo invade al huésped preferentemente por la ruta nasal. Las plantas parecen ser un vehículo para las infecciones humanas (7,9). El PB vive como saprofito en el suelo y en los vegetales, puede penetrar en el organismo a través de pequeñas heridas de las mucosas o de la piel. La enfermedad no es transmitida por el contacto directo de humano a humano, sin embargo puede auto-inocularse. Se señaló inicialmente como puerta de entrada la mucosa bucal, nasal, laríngea y la piel que rodea a estos orificios naturales. Es frecuente hallar entre los antecedentes el uso de astillas de diferentes plantas, como escarbadientes. No es raro ver la parodontosis con abundantes parásitos. Son muchas las observaciones de aparición de úlceras gingivales a PB, después de la extracción de piezas dentales con caries. Sin embargo, varios hechos cuestionan la mucosa orofaríngea como puerta de entrada principal para estas infecciones como son: la elevada frecuencia de lesiones pulmonares concomitantes (> 80% de casos) muchos de los cuales muestran sólo manifestaciones clínicas ligeras, la ausencia de un síndrome "chancriforme" típico, similar a lo observado en otras micosis profundas, y el hecho que las lesiones orofaríngeas son múltiples, polimórficas y no están acompañadas por adenopatías satélites, las cuales aparecen simultáneamente pero en territorios diferentes (7).

La mucosa rectal ha sido incriminada como puerta de entrada en pacientes con hábito de usar hojas y piedras en la limpieza anal. La ruta de penetración cutánea ha sido ilustrada, habiéndose observado inclusive el síndrome "chancriforme" (7). Sin embargo, la mayoría de las lesiones cutáneas no muestran el aspecto linfangítico propuesto por Wilson para las lesiones cutáneas primitivas y constituyen

Cuadro 1

Nueva clasificación de la paracoccidioidomicosis (12)

-
1. Paracoccidioidomicosis-infección
 2. Paracoccidioidomicosis-enfermedad
 - 2.1. Forma aguda o sub-aguda (tipo juvenil)
 - 2.1.1. Moderada
 - 2.1.2. Severa
 - 2.2. Forma crónica (tipo adulto)
 - 2.2.1. Unifocal
 - Suave
 - Moderada
 - Severa
 - 2.2.2. Multifocal
 - Suave
 - Moderada
 - Severa
 3. Formas residuales (secuelas)
-

claramente manifestaciones de formas diseminadas y progresivas del PCM (7).

La ruta inhalatoria parece estar apoyada por un mayor número de hallazgos clínicos y experimentales, a saber la reproducción experimental de PCM en ratones inoculados por vía intranasal, la existencia de infecciones asintomáticas o subclínicas y el período de incubación prolongado unido a la demostración de lesiones pulmonares involutivas en el hombre. Ha sido observado un complejo primario pulmonar con linfangitis y adenopatías satélites en el espécimen quirúrgico de un paciente con carcinoma pulmonar que había recibido quimioterapia antineoplásica (Severo y col., según cita de Negroni (7).

Revisiones con paracoccidioidina (PCD) parecen señalar claramente la existencia de PCM infección, sin enfermedad; similar a lo que ocurre en otras micosis sistémicas (10,11). Aunque los porcentajes de positividad varían entre las series, hubo un número significativo de reacciones positivas a la PCD en todas las áreas endémicas estudiadas.

Los estudios experimentales de PCM en ratones, apoyan de manera definitiva la ruta de infección inhalatoria (Mackinnon, citado por Negroni (7). Más de 200 ratones fueron inoculados por diferentes vías, la inoculación intranasal produjo de manera repetida broncoalveolitis y eventual diseminación de la infección, primero a través de linfáticos y luego por la corriente sanguínea. El autor citado observó el comienzo tardío de lesiones mucosas en la cavidad oral de los animales infectados a través de la ruta nasal o la intravenosa. La preferencia de tales lesiones por estas áreas parece ser debida a la abundancia de tejido linfático, músculos estriados y la temperatura relativamente baja de la orofaringe. Ha sido confirmada la presencia de capilaritis y miositis subyacentes a las lesiones de las membranas mucosas, en biopsias de PCM humana (12,13).

La inoculación experimental cutáneo-mucosa ha conducido a la producción de granulomas locales. Se han observado lesiones cutáneas de la nariz, región perianal y escroto de cobayos inoculados por la ruta intracardíaca. También se observaron lesiones oculares, testiculares, musculares y miocárdicas en estos animales. Se encontró que la extensión y severidad de las lesiones estaba relacionada con la temperatura a la cual se mantuvieron los animales; se observaron lesiones severas a 10-15°C, mientras que ocurrieron lesiones a 35-37°C. También se demostró la presencia de úlceras y granulomas

rectales, un hallazgo en favor de la ruta hematogena en el desarrollo de estas lesiones en PCM (7).

Definitivamente, la ruta principal de ingreso al organismo es por inhalación. La diseminación ulterior se realiza por contigüidad, siguiendo rutas transluminales, el flujo linfático o la corriente sanguínea.

Se ha hecho hincapié en la elevada frecuencia de compromiso linfático en esta micosis y señalado el papel desempeñado por los ganglios linfáticos en la patogénesis de la enfermedad. El ataque linfático precedería a la diseminación hematogena llegando a estar los ganglios linfáticos en diferentes territorios posteriormente infectados por la ruta hematogena, y sirven, por lo tanto, como foco para la diseminación secundaria. De manera que los ganglios linfáticos desempeñan un papel importante en la progresión de la enfermedad y en la incidencia de recaídas. Ha sido demostrada la existencia de adenopatías subclínicas que contienen PB viable (Padilla-Goncalves, 1987, citado por Negroni (7).

La implicación de los ganglios linfáticos intertráqueo-bronquiales y del hilio pulmonar ha sido confirmada experimentalmente, en ratones inoculados por la vía intranasal. La invasión linfática sigue a la neumonitis inicial; también se observó invasión secundaria del parénquima pulmonar a partir de estos linfáticos (14). Tuder y col. (15) demostraron la existencia de diseminación linfática retrógrada, a partir de los ganglios del hilio pulmonar, hacia la periferia del pulmón, siguiendo los vasos linfáticos intersticiales. Esto explicaría la naturaleza intersticial del compromiso pulmonar en las formas crónicas de la afección, al igual que las imágenes radiológicas semejantes a las alas de mariposa, características de PCM.

La diseminación hematogena ha sido confirmada por la evidencia experimental, la naturaleza miliar de algunas lesiones pulmonares, la multiplicidad de órganos comprometidos, la presencia de trombos, anguitis específica y fungemia (7,12,13). Por la tendencia a la diseminación sistémica, la afección presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas lo cual impide el establecimiento de un diagnóstico basado en un cuadro clínico definido. La PCM no siempre es sospechada y a veces puede establecerse un diagnóstico inicial errado, como lo demuestra el caso aquí presentado. Los pacientes generalmente se presentan con malestar general, anorexia, pérdida de peso (a veces tan intensa que puede conducir a la caquexia).

La fiebre es observada raras veces y puede ser considerada como un signo de enfermedad severa (8).

La enfermedad puede localizarse en cualquier órgano; sin embargo, después de una amplia revisión de la literatura sólo hemos encontrado un caso de localización en cuello uterino, reportado por Ocaña en 1931, según cita de Del Negro y col. (6), donde también fue establecido el diagnóstico previo de neoplasia. Han sido reportados casos de PCM en pacientes con SIDA; se ha recomendado la inclusión de la enfermedad en la lista de infecciones oportunistas que pueden ser observadas en dicho síndrome (Goldaniet y col. citados por San Blas (16).

El compromiso uro-genital usualmente ocurre en pacientes con lesiones de otros órganos, pulmones en particular, y es encontrado casi exclusivamente en hombres; son relativamente frecuentes las localizaciones en testículo, epidídimo y próstata (6,5). Son raros los casos en los cuales las manifestaciones urogenitales representan la queja principal o única. Desde el punto de vista ginecológico propiamente dicho, han sido descritas localizaciones vulvares (Vasconcellos y Camargo, 1978, según Del Negro (6)), cervicales [Ocaña, 1931, según cita Del Negro (6)], endometrio, trompa uterina y ovario (2), mamas (Castro y col. 1948, Nohmi y col., 1981); citados por Del Negro (6) y placenta [Haberfeld y Lordy 1916, citado por Del Negro (6)].

La PCM es, en la mayoría de los casos, una infección de curso crónico que causa diversos procesos reactivos, de acuerdo a la naturaleza del tejido invadido.

Para establecer la verdadera prevalencia de PCM, tanto enfermedad como infección, el diagnóstico clínico y las pruebas serológicas ayudan mucho para no incurrir en equívocos (16,17). La enfermedad requiere la demostración de levaduras multigemantes en fluidos biológicos o secciones de tejido; la infección requiere la existencia de antígenos específicos para tener resultados confiables.

En el examen citológico cérvico-vaginal, teñido con la técnica de Papanicolaou (Figura 6), se encontraron, en escasa cantidad, esférulas de aproximadamente 30 micrómetros y cápsulas relativamente gruesas en las que no pudimos observar exo-esporulación. Sólo en el frotis teñido con la técnica de Grocott (plata-methenamina) se encontraron algunas de ellas con gemación que dan la imagen característica en timón de barco. La mayoría

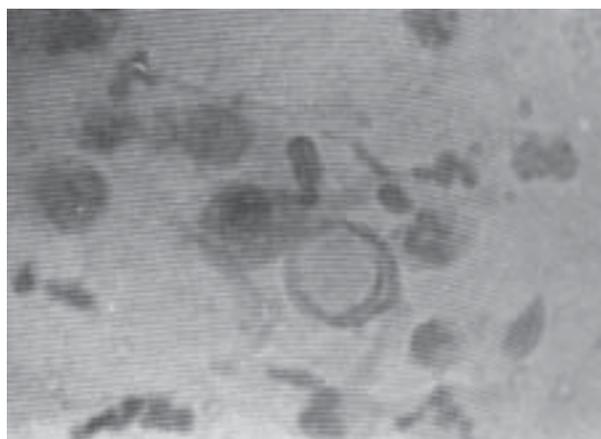


Figura 6. Frotis vaginal teñido con la técnica de Papanicolaou. Se observan células epiteliales escamosas parabasales, escasos granulocitos y la presencia de unas estructuras esféricas con cápsula gruesa compatible con PB. Papanicolaou 400 X.

de esas esférulas estaban aisladas o bien rodeadas por histiocitos, algunos multinucleados. Células pavimentosas sin atipias y exudado inflamatorio intenso e inespecífico, formaban el componente principal de extendidos.

En la biopsia correspondiente al cuello uterino (Figura 7) se aprecia una pequeña porción de epitelio escamoso, delgado, aparentemente metaplásico; el resto de la superficie estaba ulcerada con tejido de granulación. Además se observaron los cambios característicos similares a los descritos en otras mucosas, los cuales consisten en una respuesta granulomatosa alternando con otra piogénica; nidos o conglomerados de células epitelioides, mezcladas con plasmocitos y linfocitos, al igual que microabscesos, dominan el aspecto histológico. Para el diagnóstico de PCM es necesario encontrar la estructura levaduriforme, la cual con la coloración de rutina puede pasar desapercibida; pero con impregnación de plata es fácilmente demostrable viéndose su característica multiesporulación.

Alrededor de la célula madre se observan varias estructuras más pequeñas (de 2-5 micrómetros de diámetro) que están adheridas a la estructura principal por un cuello corto y delgado. En algunos campos microscópicos pueden observarse esférulas jóvenes pequeñas (2-15 micrómetros) las cuales pueden ser confundidas con otros hongos princi-

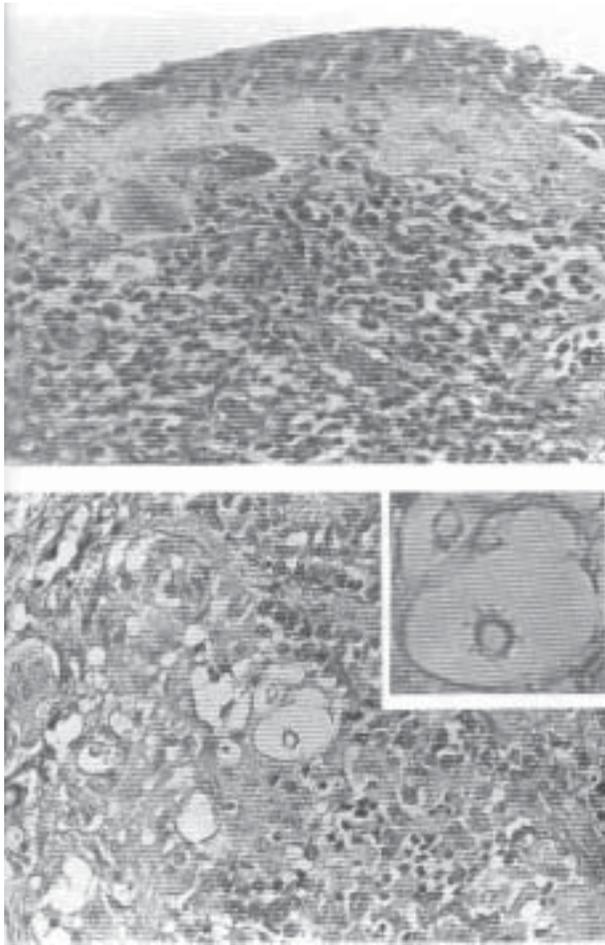


Figura 7. Cuello uterino: en la Figura 7A se aprecia epitelio de revestimiento delgado, debajo del cual se encuentran granulomas con células gigantes tipo cuerpo extraño conteniendo en su citoplasma estructuras compatibles con PB, e infiltrado inflamatorio con tendencia a formar microabscesos (HE, 100X). En la figura 7B: en campos más profundos del cuello uterino se aprecian histiocitos o macrófagos que contienen, algunos, las esférulas características de PB. A mayor aumento en el ángulo superior derecho se observan dos estructuras con su apariencia de timón de barco.

palmente histoplasma. Algunos granulomas con células multinucleadas pueden presentar focos de necrosis y originar confusión con tuberculosis; sin embargo, todas estas dudas se disipan mediante la impregnación de plata-methenamina.

En la muestra ganglionar (Figura 8) apreciamos borramiento de la estructura general con reemplazo por granulomas, con células gigantes multinucleadas

proliferación fibroblástica con fibrosis de intensidad variable, reemplazando el parénquima ganglionar.

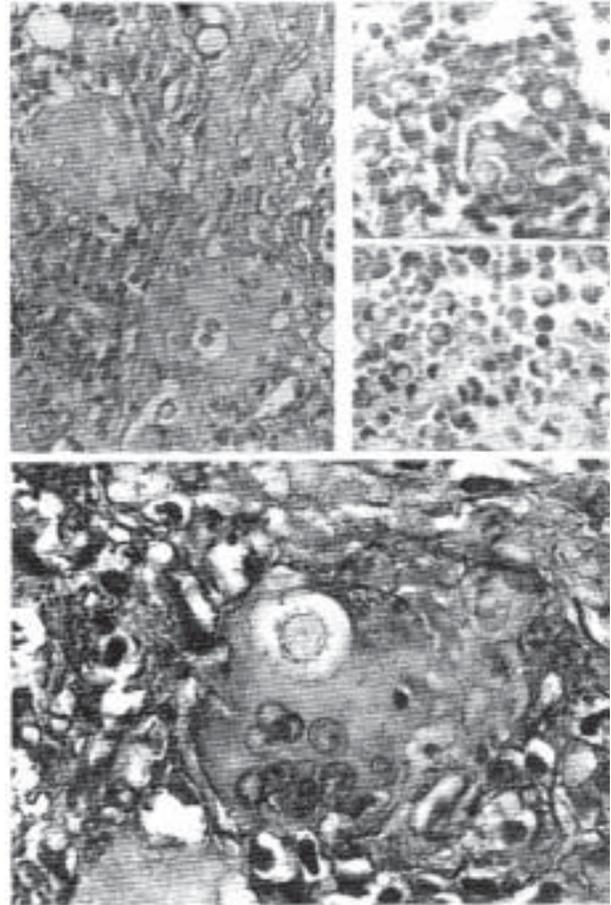


Figura 8. Cortes histológicos de diferentes campos del ganglio linfático con granulomas y microabscesos y múltiples microorganismos, algunos contenidos en las células gigantes.

o sin ellas y presencia de microabscesos con focos de necrosis. Además se observan numerosas esférulas multibrotantes, características de PB, y proliferación fibroblástica con fibrosis de intensidad variable, que reemplazan el parénquima ganglionar.

Cuando observamos la biopsia proveniente del cuello uterino, con el microscopio electrónico de transmisión, vimos que la lesión estaba constituida

esencialmente por células epitelioides, células gigantes, neutrófilos, linfocitos y plasmocitos. Las células epitelioides histiocíticas tenían núcleo redondo u ovalado, algunos con leves irregularidades en su contorno, la eucromatina predominaba sobre la heterocromatina y esta última se disponía, sobre todo, cerca de la envoltura nuclear, dando en general el aspecto de núcleo claro el cual a veces mostraba un nucléolo pequeño generalmente excéntrico muy cercano a la envoltura nuclear (Figura 9). El citoplasma de estas células era abundante, con retículo endoplasmático rugoso, aparato de Golgi, lisosomas y algunas mitocondrias. En estos macrófagos se observaron vacuolas fagocíticas mal definidas en cuyo interior existían estructuras redondeadas, que medían de 3 a 12 micrómetros, únicas o múltiples, algunas con gemaciones y estaban delimitadas por una pared electrónicamente densa en su porción externa y más clara en la capa interna. El espesor de la pared fue variable, midió de 150-1 000 nanómetros, su superficie externa era filamentososa y mostraba gemaciones. La superficie interna de la pared era lisa y más clara. En el interior de estas estructuras inmediatamente después de la pared, se observaba una zona clara de espesor variable y la membrana citoplasmática, la cual en la mayoría de los microorganismos evaluados estaba mal definida (Figura 9 A y B). El citoplasma contenía vacuolas claras que podían ocupar gran tamaño. Algunas de estas estructuras levaduriformes presentaban ruptura de la pared con un contenido de densidad electrónica similar al citoplasma de la célula epitelioides (Figura 9 C). Los resultados descritos corresponden a un hongo cuya apariencia multigemante y sus características de forma y tamaño corresponden al PB.

Se sabe que en ratones inoculados experimentalmente se pueden observar lesiones en el corazón, el cerebro, la pulpa blanca del bazo, el pulmón, el hígado, el riñón y las suprarrenales (18). En los tejidos, el hongo se caracteriza por producir una reacción granulomatosa, la cual con el microscopio electrónico, mostró en el material examinado proveniente de las lesiones en el cuello uterino las diferentes células que conforman la respuesta tisular granulomatosa. Para el PB los granulomas son similares a los producidos por otros agentes etiológicos como el *Blastomyces dermatitides* y el *Coccidioides immitis*, consistiendo en una reacción inflamatoria mixta granulomatosa y purulenta que forma microabscesos (19).

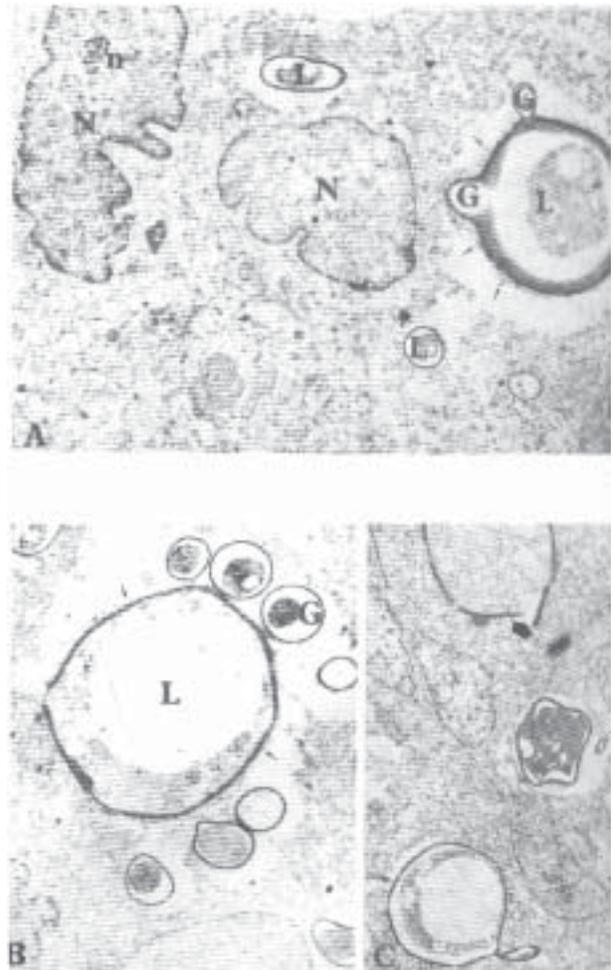


Figura 9. Las micrográficas electrónicas muestran detalles de un granuloma en la biopsia del cuello uterino. En A: se observan células epitelioides, con núcleo (N) redondo u ovalado, nucléolo (n) pequeño y citoplasma abundante, con levaduras (L) y algunas gemaciones (G). En B y C: la pared del hongo presenta filamentos en la superficie (→), la cual puede observarse discontinua (⇨). Aumentos: A: 12 000 X; B: 6 000 X; C: 4 800 X).

En el material proveniente del cuello uterino se identificaron las levaduras del PB, localizadas sobre todo en el interior de vacuolas fagocíticas de las células epitelioides y algunas veces dejaban un espacio claro entre la membrana y la superficie de la pared del hongo, la cual se observó con apariencia fibrilar en la superficie externa al igual que lo descrito en otras estructuras micóticas levaduriformes (20). Estas fibrillas son solubles en álcalis y están

constituidas por α -1-3-glucan (21), su presencia en la superficie de la levadura ha sugerido que podría estar relacionada con la patogenia y virulencia (22,23). Nosotros encontramos alteraciones en la pared de los hongos probablemente debidas al tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol de una semana de evolución, aunque pudieran ser también producidas por una respuesta del hospedero. Se ha propuesto que la superficie de la pared del hongo podría estar relacionada con la patogenia de la PCM (23) y otros autores la han asociado a deficiencias fungicidas en los neutrófilos y los macrófagos de los pacientes (24,25). Sabemos que la hipersensibilidad tardía está disminuida en más de la mitad de estos enfermos (26). Se han reportado anomalías en las subpoblaciones de linfocitos en pacientes de Brasil (27) y parece existir susceptibilidad genética a la afección (28). Nuestros resultados señalan la importancia del estudio ultraestructural en la investigación de la patogenia de esta micosis.

El armamentario químico para tratar la PCM se ha enriquecido con el paso de los años. En la década de los 40 se usaron la sulfapiridina y otros sulfamidados. La introducción de los antibióticos poliénicos (1950) y de los derivados azólicos (1970-1980) ha conducido a tratamientos más exitosos.

Estudios de la efectividad *in vitro* de las drogas antifúngicas contra PB se han correlacionado con la eficacia *in vivo*; un objetivo no siempre logrado cuando se prueban las susceptibilidades antifúngicas *in vitro*. Las sulfas y sus derivados son drogas bacteriostáticas con uso limitado en micología, restringido a PCM. Deben ser administradas por períodos largos de tiempo, no menos de 2 años. Se obtienen respuestas adecuadas en aproximadamente 70% de los casos sometidos a tratamiento continuo y prolongado; ocurren recaídas en aproximadamente 10% de los pacientes, tal vez debido a la resistencia adquirida durante el curso de un tratamiento inadecuado o por infección con cepas resistentes a las sulfas (16). Aun con estas limitaciones dichos medicamentos son todavía las drogas de elección por su buena tolerancia, buena absorción gastrointestinal, baja toxicidad y particularmente bajo costo, aspecto este último a considerar tomando en cuenta la actual situación económica del país.

El tratamiento tradicional con sulfas ha sido sobrepasado en un éxito terapéutico por la combinación TMP/SMX, usada a causa del efecto sinérgico de ambas drogas contra el PB.

La combinación TMP/SMX tiene un mecanismo de acción que compromete el metabolismo del ácido fólico. La sulfa por inhibición competitiva de la incorporación del ácido p-aminobenzoico dentro de la molécula del ácido fólico y el trimetoprim al bloquear la conversión del ácido dihidrofólico a su estructura tetrahydro, por inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa. Los inhibidores de la síntesis del ácido fólico son bacteriostáticos porque la bacteria sintetiza su propio ácido fólico, el cual es requerido como un cofactor esencial en su metabolismo. Las células de los organismos superiores no son capaces de sintetizarlo y deben obtenerlo del ambiente externo; ésta es la razón de la acción selectiva de la combinación sobre las bacterias y parece ser que el mecanismo de acción sobre el PB es similar el descrito para las bacterias (19).

REFERENCIAS

1. San Blas G. Paracoccidioides brasiliensis, agente causal de micosis sistémica de alta prevalencia en América Latina. Gac Méd Caracas 1993;101:218-226.
2. Campos EP, Torchio LN, Lima PRL, Gomes FCB, Feracin ACM, Schellini RC, Bacchi CE. Paracoccidioidomicose genital femenina. Descrição de um caso clínico. Rev Inst Med Trop São Paulo 1986;28:56-60.
3. Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus Paracoccidioides brasiliensis: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. Infect Immun 1984;46:346-353.
4. Muchmore HG, McKown BA, Mohr JA. Efectos de las hormonas esteroides sobre la proliferación de Paracoccidioides brasiliensis. Bol Ofic Sanit Panam 1974;77:55-60.
5. Ocaña T. Blastomicosis primitiva del cuello uterino. Rev Med Rosario 1931;21:797-805.
6. Del Negro G. Formas de ocurrencia rara e associações com outros processos. En: Del Negro G, Da Silva C, Fiorillo AM, editores. Paracoccidioidomicose Blastomicose sul-americana São Paulo: Sarvier-EDUSP; 1982.p.229-243.
7. Negroni R. Pathogenesis. En: Franco M, da Silva Lacaz C, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editores. Paracoccidioidomycosis. Boca Raton FL: CRC Press, Inc.; 1994.p.203.
8. Mendes RP. The gamut of clinical manifestation. En: Franco M, Da Silva Lacaz C, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editores. Paracoccidioidomycosis. Boca Raton FL: CRC Press, Inc.; 1994.p.233.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS DEL CUELLO UTERINO

9. Angulo-Ortega A. Paracoccidiodomicosis. Cartilla Micológica. 2ª edición. Caracas: Fundación Eugenio Mendoza; 1959.p.21-32.
10. Conti-Diaz IA. Skin tests with paracoccidiodin and their importance. PAHO Scient Publ 1972;254:197-202.
11. Furtado T. Infection versus disease in paracoccidiodomycosis. PAHO Scient Publ 1972;254:271-277.
12. Robledo VW. Myositis in paracoccidiodomycosis. PAHO Scient Publ 1972;254:168-169.
13. Robledo VM. Disseminated paracoccidiodomycosis with arteritis. PAHO Scient Publ 1972;254:139-144.
14. Mc Ewen JG, Bedoya V, Patiño MM, Salazar ME, Restrepo A. Experimental murine paracoccidiodomycosis induced by inhalation of conidia. J Med Mycol 1987;25:165-175.
15. Tuder RM, El Ibrahim R, Godoy CE, De Brito T. Pathology of the human pulmonary paracoccidiodomycosis. Mycopathologia 1985;92:179-188.
16. San-Blas G, San-Blas F. Immune and chemical responses to paracoccidiodomycosis. En: Jacobs PH, Nall L, editores. Biomedical Mycology. New York: Marcel Dekker Inc.; (En prensa) 1996.p.219-235.
17. Montenegro MR, Franco M. Pathology. En: Franco M, da Silva Lacaz C, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editores. Paracoccidiodomycosis. Boca Raton FL: CRC Press Inc.; 1994.p.131.
18. Miyagi M, Nishimura K. Granuloma formation and killing functions of granuloma in congenitally athymic nude mice infected with *Blastomyces dermatidis* and *Paracoccidiodis brasiliensis*. Mycopathologia 1983;82:129-141.
19. Ackerman AB. Nodular and diffuse and dermatitis. En: Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. London: Lea & Febiger; 1978.p.454-465.
20. Poon NH, Day AW. Fungal fimbriae. I. Structure origin and synthesis. Can J Microbiol 1975;21:537-546.
21. Carbonell LM, Kanestsuna F, Gil F. Chemical morphology of glucan and chitin in the cell wall of yeast phase of *P. brasiliensis*. J Bacteriol 1970;101:636-642.
22. San-Blas G, San-Blas F. *Paracoccidiodis brasiliensis*: Cell wall and virulence. Mycopathologia 1977;62:77-86.
23. San-Blas G. The cell wall of fungal human pathogens: its possible role in host parasite relationships: a review. Mycopathologia 1982;79:159-184.
24. Gohman-Yahr M, Essensfeld-Yahr E, Albornoz MC, Yarzabel L, de Gómez MH, San Martín B, Ocanto A, Gil F, Convit J. Defect of in vitro digestive ability of polymorphonuclear leukocytes in paracoccidiodomycosis. Infect Immun 1980;28:557-566.
25. Brummer E, Hanson LH, Restrepo A, Stevens DA. In vivo and in vitro activation of pulmonary macrophages by INF-gamma for enhanced killing of *Paracoccidiodis brasiliensis* or *Blastomyces dermatidis*. J Immunol 1988;140:2786-2789.
26. Mendez E, Raphael A. Impaired delayed hypersensitivity in patients with South American blastomycosis. J Alerg 1971;47:17-22.
27. Mota NG, Peracoli MT, Mendes RP, Gattass CR, Marques SA, Soares AM, Izatto IC, Rezkallah-Iwassa MT. Mononuclear cell subsets in patients with different clinical forms of paracoccidiodomycosis. J Med Vet Mycol 1988;26:105-111.
28. Lacerda GB, Arce-Gómez B, Telles-Filho FQ. Increased frequency of HLA-B40 in patients with paracoccidiodomycosis. J Med Vet Mycol 1987;26:253-256.

Agradecimiento a la Dra. Gioconda San Blas (IVIC, Centro de Microbiología y Biología Celular, Laboratorio de Micología), por su valiosa ayuda y recomendaciones.