

Vellosidades placentarias terminales filiformes en la anemia drepanocítica

Drs. Olivar C Castejón S*, María P Molinaro V**, Alba E Rivas***, María G Scucces M****

RESUMEN

Describir las vellosidades placentarias filiformes, descritas anteriormente como vellosidades intermedias maduras con deficiencia de vellosidades terminales, en la hemoglobinopatía ss, con técnicas de microscopia de luz y electrónica de barrido, es el propósito de nuestro trabajo.

Cincuenta láminas de hematoxilina-eosina fueron observadas de regiones marginales, centrales e intermedias próximas a la placa basal de la placenta y especímenes fueron tomados para su observación con el microscopio electrónico de barrido. Los resultados indican la presencia de vellosidades terminales filiformes, que sobresalen del conglomerado con un eje longitudinal muy alargado diferente a las vellosidades terminales normales. Se destacan por la ausencia de citotrofoblastos, trofoblasto sincisial de grosor variable y reducción de membranas vasculosincisiales. La distancia del centro de la luz del capilar a la superficie del trofoblasto es relativamente grande. Este último carácter y el estancamiento de eritrocitos en los capilares alargados dañan la superficie de intercambio de gases y nutrientes que pronostican retardo del crecimiento intrauterino.

Palabras clave: Vellosidades placentarias filiformes. Anemia drepanocítica.

SUMMARY

To describe filiform placental villi, before described as terminal villi deficiency in the mature intermediate villi, found in ss hemoglobinopathy with light microscopy and scanning electron microscopy is our proposal in this work.

Fifty hematoxilin eosine slides were observed in marginal, central or intermediate regions near to basal plate and specimens were taken to their observation with the scanning electron microscope. The findings indicate the presence of filiform villi in the conglomerate villi with elongated axis different to normal terminal villi. They show absent cytotrophoblast, variable trofoblast thickness and reduction of vasculosyncytial membranes. The distance from center of capillar lumen to the surface of trofoblast is large. This last feature and the stasis of erithrocytes into extremely elongated capillar damage the surface of interchange of gases and nutrients which predict intrauterine growth restriction.

Key words: Filiform placental villi. Sickle cell disease.

INTRODUCCIÓN

Las vellosidades terminales son las unidades histofuncionales que permiten el intercambio de gases, electrólitos o nutrientes en el espacio intervilloso originadas de una vellosidad intermedia madura (vim). Las vellosidades placentarias terminales filiformes se corresponden morfológicamente con lo que fue mal interpretado como vellosidad intermedia madura en “la deficiencia de la vellosidad placentaria terminal”, una anomalía del desarrollo de la vellosidad terminal caracterizada por escasos citotrofoblastos, reducido diámetro capilar, pocos lazos capilares, reducido número de membranas

*Coordinador General del CIADANA Prof. Titular en biología celular, Fac. Cs. de la Salud, Universidad de Carabobo.

**Médico Obstetra-Ginecólogo, Hospital Central de Maracay.

***Estudiante del cuarto año de la escuela de medicina, Fac. de Cs. de la Salud, UC. Beca servicio del CIADANA.

****Médico Obstetra-Ginecólogo, Patóloga de la reproducción humana. Profesora contratada de Morfología Microscópica de la Escuela de Medicina, Facultad de Cs. de la Salud UCNA, investigadora asociada al CIADANA.

vasculo-sinciciales o nódulos que al asociarse a las vim, en la parte periférica del árbol vellosa, en un número reducido con respecto al patrón normal, conformaban un patrón anómalo que se observó con las técnicas de microscopia electrónica de barrido (MEB) como vim que carecían de vellosidades terminales o se expresaron como vellosidades rectas, sin ramificaciones laterales, o sea, lisas (1). Esta deficiencia se entendió como la región periférica del árbol vellosa que presenta vim con escasas vellosidades terminales.

Estas vellosidades filiformes o alargadas son comunes en caso de asfixia fetal inminente, embarazo prolongado, hipoxia periparto agudo, restricción del crecimiento intrauterino y función anormal de la tiroides. Esta anomalía del desarrollo de las vellosidades filiformes han sido notorias en la anemia drepanocítica (2) y suponemos que han contribuido notablemente como agentes causales del retardo del crecimiento fetal recientemente así reportado.

La observación de este tipo de vellosidad filiforme con las técnicas de microscopia de luz puede llevar al patólogo, no familiarizado con la actualización de la patología placentaria, a confundir la sección histológica de éstas con las de vellosidades terminales normales. Es por esto que se requiere de la MEB para distinguir este tipo de vellosidad terminal en su aspecto tridimensional que la distinguiría fácilmente del resto de las vellosidades.

Como este patrón anómalo ha sido también encontrado en embarazos complicados con disritmia cerebral (3) y ahora en este caso de anemia drepanocítica (2) es posible que sea común a los estados donde el embarazo cursa con sufrimiento fetal agudo o crónico. En este estudio nos proponemos identificar las vellosidades terminales filiformes, en la anemia drepanocítica, empleando simultáneamente técnica de microscopia de luz y electrónica de barrido.

MATERIAL Y MÉTODOS

La placenta monocorial-biamniótica, se obtuvo de primigesta de 22 años con embarazo gemelar de 25s, el cual presentó muerte fetal en uno de los fetos y sobrevivencia del otro a las 24s de gestación. Esta paciente que mostró anemia de las células falciformes desde los seis meses de edad y antecedente similar paterno exhibió un cuadro clínico materno-fetal que ha sido descrito en trabajo previo (2).

• Microscopia de luz

Diez secciones de tejidos fueron tomados del plato coriónico según se indica en el trabajo anterior y procesadas con la técnica de hematoxilina-eosina (2). Evaluación cualitativa de la aparición de vellosidades filiformes terminales fue realizada según el criterio de reducida formación de nódulos sinciciales, ausencia de puentes intersinciciales, escasos citotrofoblastos y membranas vasculo-sincisial. Cortes transversales y longitudinales fueron microfotografiados. Con el uso de este tipo de microscopia es difícil distinguir los cortes de vellosidades terminales normales de los cortes transversales de vellosidades filiformes.

• Microscopia electrónica de barrido

Después del desecado de punto crítico, zonas de infartación roja o de agregados de vellosidades que todavía no han alcanzado la etapa de infartos blancos, fueron minuciosamente micromanipulados, utilizando una lupa estereoscópica Zeiss SV8. Esta micromanipulación permite la separación de las vellosidades que suelen estar íntimamente aglomeradas y obtener una visión tridimensional completa. Con la microscopia de luz en base a secciones de tejido de 3 a 5 μm esta panorámica no se obtiene y el principiante, poco familiarizado con la terminología de esta malformación vellositaria, confundiría la anomalía con ramificaciones de vellosidades normales a término.

RESULTADOS

En casi todas las secciones de tejido observadas aparecieron las vellosidades terminales alargadas. Su evaluación cuantitativa es problemática por su similitud con vellosidades intermedias maduras. Las últimas vellosidades troncales, próximas a la placa basal de la placenta (Figura 1), dan origen a vim que producen vellosidades terminales donde se habrá de efectuar el intercambio de gases y nutrientes. La visión tridimensional con MEB permite observar vellosidades alargadas en el extremo de una vim (Figura 2). En el conglomerado de vellosidades se observan vellosidades terminales filiformes, alargadas, con la apariencia de una vellosidad con estroma fibroso (Figura 3). Su disposición se nota como formando líneas paralelas a veces con ramificaciones dicotómicas.

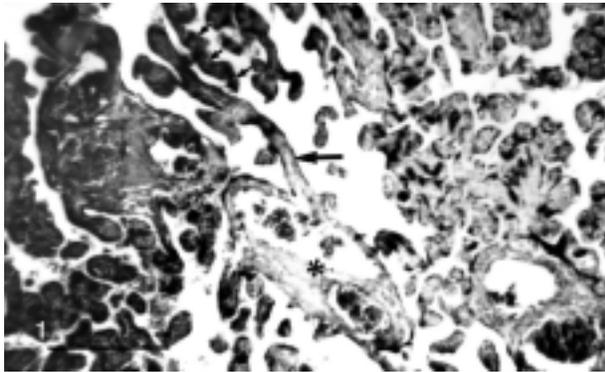


Figura 1. El asterisco señala una vellosidad troncal de la cual sobresale una vim (flecha) con vellosidad terminal alargada indicada por flechas cortas. Barra: 70 μ m.

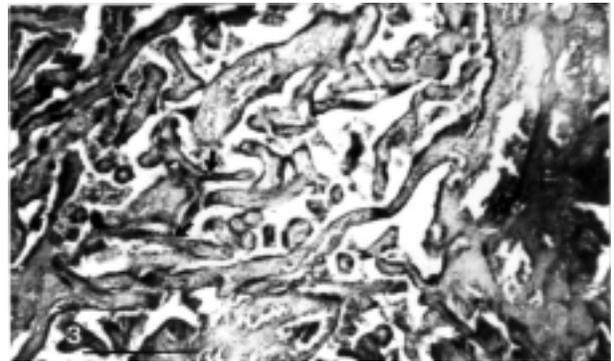


Figura 3. Corte transversal o longitudinal de numerosas vellosidades agregadas. Las flechas señalan las terminales filiformes. Note el diverso grosor del trofoblasto. Barra: 350 μ m.

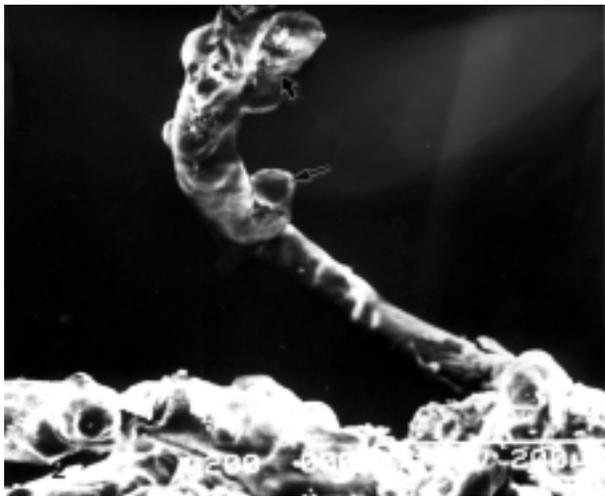


Figura 2. MEB de una vim que presenta vellosidad terminal esférica (flecha). En el extremo las vellosidades se notan alargadas (flecha corta).



Figura 4. Una vellosidad terminal extremadamente alargada cruza la micrografía.

El trofoblasto que rodea estas vellosidades alargadas terminales es de un grosor no uniforme: delgado en algunos sitios, engrosado en otros. Los capilares estromales se exhiben sin amplias dilataciones sinusoidales, cuya luz suele estar aplastada. Debajo del trofoblasto no se observaron citotrofoblastos. Acumulaciones de vellosidades filiformes, a veces, suelen verse en determinadas regiones. Con frecuencia algunas sufren deposición de fibrinoide. El trayecto con la MEB (Figura 4) es lo que permite distinguirla de las vellosidades esféricas u ovoides normales (Figura 2).

En estas vellosidades terminales, extremadamente largas, los capilares son casi rectos (Figura 5) sin formar lazos, o con escasos lazos estromales y es una constante en este tipo de vellosidades lisas alargadas. La longitud de los capilares estromales se corresponde con la longitud de la vellosidad. En otras palabras, el crecimiento longitudinal del capilar no excede el crecimiento longitudinal de la vellosidad. La distancia del centro de la luz del capilar a la superficie del trofoblasto es relativamente grande.

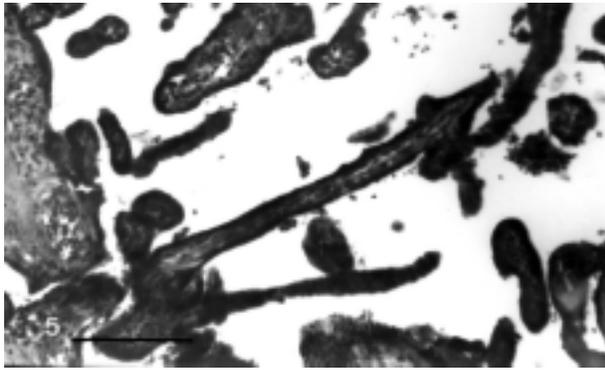


Figura 5. Varias vellosidades filiformes se observan en disposición paralela. Barra: 400 μ m.

Las imágenes de MEB muestran (Figura 6) vellosidades de trayecto recto dobladas en V o U pobremente ramificadas, con escasas protrusiones trofoblásticas, en una visión mucho más completa que las imágenes observadas con la microscopia de luz. Cada evaginación trofoblástica que ocasionalmente sobresale de la vellosidad corresponde a la presión provocada por el crecimiento del capilar ubicado en la región estromal (Figura 7).



Figura 6. Depresiones y deposición de fibrinoide perivelloso se observan sobre la superficie de la vellosidad doblada en V.

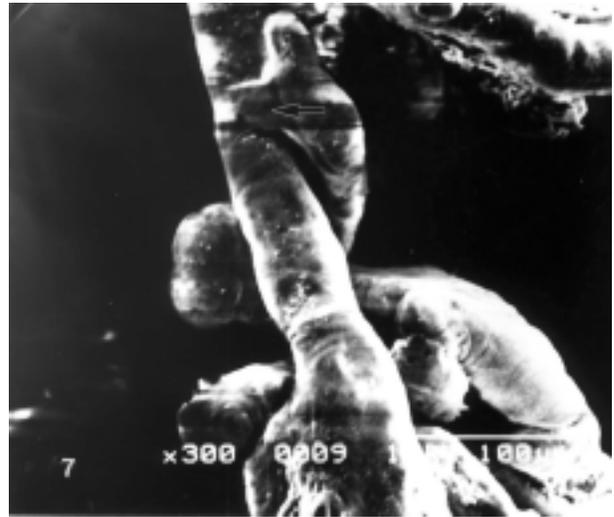


Figura 7. La vellosidad alargada presenta una evaginación (flecha) irregular que bordea su eje longitudinal.

DISCUSIÓN

A las partes periféricas del árbol velloso compuesto principalmente de vim cuyas ramas de lado o vellosidades terminales estaban ausentes se denominó “deficiencia de la vellosidad terminal” (1,4). Posteriormente se comprobó con el uso de una mezcla de polímeros formada por metilmetacrilato y Mercox CL-2B, una resina básica, cuando se perfundieron cotiledones placentarios con dicha mezcla por vía venosa, que las vellosidades intermedias maduras en realidad eran vellosidades terminales muy alargadas con su trayecto de capilares estromales rectos, con escasos lazos (5). Ahora el nuevo término empleado es el de vellosidades terminales filiformes, con un calibre uniforme, grosor trofoblástico variable, disposición paralela en algunos casos y ramificación dicotómica (1).

La vellosidad terminal normal tiene un diámetro que oscila entre 40 μ m y 70 μ m; la región de unión a la vim es más reducida con un promedio de 34 μ m y se denomina cuello. En su estroma suelen verse de dos a seis capilares sinusoidales dilatados. En las terminales aquí descritas, el alargamiento capilar de diámetro uniforme, realmente, provoca estasis de los eritrocitos. No es raro encontrar una velocidad de flujo diastólica ausente en la arteria umbilical antes del parto, mediante ultrasonografía (5-7), en estos casos donde el feto presenta retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) lo que es

consistente con un aumento de la impedancia vascular fetoplacentaria que a nivel capilar daña la transferencia de gases y nutrientes.

Los dos fetos mantenidos por una placenta monocorial biamniótica, de este embarazo de alto riesgo complicado con anemia drepanocítica, resultaron con RCIU falleciendo uno de ellos. La evaluación cuantitativa de estas vellosidades sería útil ya que aparecen en numerosas complicaciones del embarazo. Los cortes transversales de ellas observados, por microscopia de luz con el objetivo de 40X, dificulta su distinción con respecto a las terminales normales. Nuestras biopsias son tomadas en la sala de parto y el componente vascular sufre inmediata contracción después del colapso del cordón umbilical.

La reducción del diámetro del vaso capilar por este factor añadiría una condición favorable para el recuento de esta anomalía del desarrollo vascular. Hacer la cuantificación con técnicas de MEB donde las vellosidades están íntimamente agregadas se dificulta aún más y la cantidad de material a observar sería extremadamente pequeña.

La condición en el espacio intervilloso que rodea a una vellosidad filiforme que no está tomando oxígeno, como normalmente debería hacerlo, porque los vasos troncales de la placa coriónica están trombosados o por la muerte fetal que acompaña a este caso, crea un ambiente de hiperoxia. La mala perfusión de estas vellosidades lleva a una presión parcial de oxígeno intravilloso aumentada (7). Este incremento impide que el citotrofoblasto prolifere. A su vez los factores que influyen en la vasculogénesis (8) originados del trofoblasto disminuyen provocando que la vellosidad no origine nuevos lazos capilares.

Esta teoría de la obliteración que explicaría el RCIU provocado por estas vellosidades ha sido desafiada por la presencia de mecanismos vasodilatadores en los vasos de vellosidades troncales (5). Pero los estudios de microscopia electrónica y observaciones inmunohistoquímicas indican una elevación crónica de oxígeno en el espacio intervilloso (7).

La observación de un gradiente de oxígeno arteriovenoso umbilical reducido, en los casos de prematuros con RCIU y velocidad de flujo diastólico terminal ausente, confirma que el feto está hipóxico e incapaz de extraer oxígeno del espacio intervilloso (9). Normalmente los lugares de la placenta, cercanos al sitio de salida de las arterias helicinas de la placa

basal de la placenta crean zonas donde la presión de oxígeno del espacio intervilloso es elevada. Esto quiere decir que las zonas periféricas del árbol velloso alejadas de la hiperoxia son las que desarrollan las vellosidades terminales normales. En la anemia drepanocítica (10) las alteraciones del eritrocito y la vasooclusión de la circulación placentaria provocan hipoxia local la cual se verifica por los estudios de microscopia electrónica de transmisión que evidencian áreas de necrosis, engrosamiento de la membrana basal y reduplicación de la lámina elástica interna en la vena umbilical que reflejan hipoxemia tisular integrada a la vasooclusión

Es posible que la placenta, en anemia drepanocítica, en determinados períodos o momentos origina en el espacio intervilloso áreas de hiperoxia según sea el estado de saturación de oxígeno de la sangre cuando esta permanece por más tiempo, sin intercambiarse, en dicho espacio. Esta condición provocaría la formación de las vellosidades filiformes que fisiológicamente tienen un menor intercambio de gases y nutrientes con el consecuente RCIU y bajo peso del recién nacido (11,12).

Las vellosidades presentadas como vim con deficiencia de vellosidades en trabajo precedente (2) sobre la anemia drepanocítica en realidad constituyen las vellosidades alargadas aquí observadas que hemos descrito, por primera vez, en esta complicación del embarazo.

REFERENCIAS

1. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4ª edición. New York: Springer-Verlag; 2000:449-457.
2. Castejón OC, Molinaro MP, Rivas AE, Scucces MG, Quiroz VY, Graterol IJ. La vellosidad placentaria en caso de anemia drepanocítica. Rev Obstet Ginecol. En prensa.
3. Castejón OC, Robles N, De Castejón VC, Pacheco I. La vellosidad placentaria en caso de disritmia cerebral o epilepsia. Gac Med Caracas 1999;107:352-357.
4. Kaufmann P, Luckhardt M, Shweikhart G, Cantie SJ. Cross-sectional features and three-dimensional structure of human placental villi. Placenta 1987;235-347.
5. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JCP. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental

- terminal villous tree. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1534-1542.
6. Jackson MR, Walsh AJ, Morrow RJ, Mullen BM, Lye SJ, Ritchie J WK. Reduced placental villous tree elaboration in small for gestational pregnancies: Relationship with umbilical artery Doppler waveforms. Am J Obstet Gynecol 1995;172:518-525.
 7. Macara LM, Kingdom J PC, Kaufmann P, Kohnen G, Hair J, More I AR, et al. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. Placenta 1996;17:37-48.
 8. Castejon OC, Scucces MG, Rivas AE, Vilchez RM. Vasculogénesis en la vellosidad placentaria de nueve semanas. Gac Med Caracas. En prensa 2002.
 9. Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Schaffer KH, Gregg A, Weiner C P. Growth deficient fetuses with absent or reversed umbilical artery end-diastolic flow are metabolically compromised. Early Hum Dev 1995;41:1-9.
 10. Decastel M, Leborgne-Samuel Y, Alexandre L, Merault G, Berchel C. Morphological features of the human umbilical vein in normal, sickle cell trait, and sickle cell disease pregnancies. Hum Pathol 1999;30:13-20.
 11. Billett HH, Langer O, Regan OT, Merkatz I, Anyaegbunam A. Doppler velocimetry in pregnant patients with sickle cell anemia. Am J Hematol 1993;42:305-308.
 12. Anyaegbunam A, Mikhail M, Axioitis C, Morel M, Merkatz IR. Placental histology and placental/fetal weight ratios in pregnant women with sickle cell pregnancy outcome. J Assoc Acad Minor Phys 1994;5:123-125.

Agradecimientos

A los técnicos de anatomía patológica Carmen Espinoza y Dolores Madera del Hospital Central de Maracay por el procesamiento de muestras para microscopia de luz. A la coordinación administrativa de la Fac Cs de la Salud por el fondo fijo institucional para el CIADANA.

Correspondencia: Prof. Olivar C Castejón, Coordinador General del CIADANA Prof. Titular en Biología celular. Laboratorio de Microscopia electrónica, Fac. Cs de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay. Apdo. 4944.

...viene de pág. 16.

8. La devaluación de nuestra moneda y más recientemente las limitaciones impuestas en el mercado cambiario, habrá de encarecer considerablemente la prestación de salud, toda vez que el componente importado de los insumos y equipos indispensables, es extremadamente elevado. Por otra parte, recientemente, entró en vigencia la aplicación del IVA al sector salud, lo cual en algunos casos simplemente impedirá la atención médica oportuna o en todo caso complicará de manera innecesaria la prestación de un servicio absolutamente vital, que previamente ya estaba demasiado deteriorado.
9. La introducción fortuita de algunos elementos, públicamente señalados por la Asociación Venezolana de Distribuidores de Equipos Médicos, Odontológicos, de Laboratorio y Afines (AVEDEM), tales como el desvío hacia otros puertos del Caribe de algunas importaciones, el aumento del riesgo país, lo cual ha dificultado las relaciones comerciales con las transnacionales que manejan los insumos médicos, así como también la negativa a dar los créditos necesarios. Todo esto coloca, actualmente el alcance de los inventarios en muy pocas semanas. Además, existen restricciones en la producción de los insumos médicos fabricados en el país.
10. La disminución notoria, de las reservas de los Bancos de Sangre, tanto públicos como privados.
11. El incremento manifiesto de la violencia y de hechos de sangre en actos públicos por parte de algunos sectores de la población, que nos hace presumir que en estos no pareciese estar claro, el aprecio y la dignidad que debe tenerse por la vida.
12. La ausencia de una adecuada y necesaria planificación nacional en lo relativo a la medicina del desastre, lo que aunado a la escasez de expertos en esa área y la falta de cultura, en cuanto prevención de enfermedades y endemias se refiere, indefectiblemente nos hace recordar la triste experiencia de recientes tragedias como la ocurrida en el Estado Vargas.

Continúa en pág. 45...