

Microscopia electrónica de barrido de la vellosidad placentaria hidrópica. Caso clínico

Drs. *Olivar C. Castejón S**, *Rafael Molina Vílchez***

*Laboratorio de Microscopia Electrónica de Barrido. CIADANA. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay, Edo. Aragua**

*Hospital "Manuel Noriega Trigo" del Seguro Social, San Francisco, Maracaibo, Estado Zulia***

RESUMEN

Objetivo: Visualizar las características histológicas de la degeneración hidrópica de la vellosidad placentaria, con técnica de microscopia electrónica de barrido, en caso de amenaza de parto prematuro durante el tercer trimestre del embarazo y compararla con la vellosidad normal.

Método: Técnicas convencionales de microscopia electrónica de barrido fueron aplicadas a la superficie externa e interna de la vellosidad hidrópica después de ser analizados los especímenes con lupa estereoscópica, técnica de hematoxilina-eosina y previa orientación diagnóstica mediante ultrasonografía.

Ambiente: Laboratorio de Microscopia Electrónica de Barrido, CIADANA, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Maracay, Edo. Aragua.

Resultados: Se demostró la vesícula, no molar, con un trofoblasto atenuado, sin hiperplasia, con aislados brotes sincitiales y originando parte de las nuevas vellosidades. El estroma demostró cisterna central similar a la observada en mola hidatidiforme y una organización estromal tridimensional semejante que afectó a vellosidades troncales e intermedias inmaduras.

Conclusión: Se muestra una nueva visión tridimensional del trofoblasto y de la citoarquitectura estromal de la vellosidad hidrópica.

Palabras clave: Degeneración hidrópica vellosidad placentaria humana. Microscopia electrónica de barrido.

SUMMARY

Objective: To observe the histopathological features of the placental hydropic degeneration of villi with scanning electron microscopy in a case of threat of preterm birth during the third trimestre of pregnancy in order to compare it with normal villi.

Method: Scanning electron microscopy conventional stains were applied to external and internal surface of hydropic villi after being analyzed the specimens with stereoscopic light, H&E stain and ultrasound scan.

Setting: Laboratorio de Microscopia Electronica de Barrido, CIADANA, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Maracay, Edo. Aragua.

Results: Attenuated trophoblast without hyperplasia and with syncytial sprouts isolated originating new villi were seen. The stromal core had a central cistern similar to the observed in hydatidiform mole and the same three dimensional structure seen in it which was noted in stem and immature intermediate villi.

Conclusion: A new three dimensional vision of the trophoblast surrounding stromal cytoarchitecture of hydropic villi was show.

Key words: Hydropic degeneration human placental villi. Scanning electronic microscopy.

INTRODUCCIÓN

La vellosidad placentaria hidrópica es aquella cuyo estroma está notablemente afectado por edema sin formación de cisterna, rodeada por un trofoblasto

atenuado que si logra proliferar lo hace de forma polarizada, centrífuga y sin atipia nuclear (1). Esta anomalía histológica de la vellosidad es de patogénesis desconocida. Los términos más comunes a los cuales hace referencia esta patología son los de cambio hidrópico, degeneración hidrópica, trans-

Recibido: 16-01-02

Aceptado para publicación: 01-02-02

formación hidatidiforme y distensión vellosa.

La degeneración hidrópica de la vellosidad representa un hallazgo histológico común en placentas que proceden de abortos espontáneos del área existente entre el corión leve y corión frondoso en condiciones normales y como rasgo histológico resaltante de la mola hidatidiforme (2). Las observaciones son descritas aquí en una placenta a término, de 37 semanas, obtenida de una paciente que presentó amenaza de parto prematuro a las 33 semanas e inserción velamentosa de vasos en la placa coriónica placentaria. El grado de variabilidad entre observadores y la ausencia de valor predictivo de la evaluación microscópica, en el esfuerzo por hacer un diagnóstico diferencial de la vellosidad hidrópica con respecto a la mola hidatidiforme ha llevado a algunos expertos (3), por ejemplo, a concluir que la clasificación de la vesícula hidrópica sobre bases morfológicas es un ejercicio invalidado. Por otro lado, solamente por evaluación histológica, la enfermedad proliferativa trofoblástica puede ser diagnosticada (4) y a medida que causas no cromosómicas expliquen la degeneración hidrópica; los métodos de diagnóstico basados en la histología pueden ser mucho más importantes. Nuestro propósito en este trabajo es el de dar a conocer las características de la vellosidad hidrópica con especial referencia al componente estromal, con técnicas de microscopia de luz y electrónica de barrido (MEB), previamente orientada con análisis ultrasonográfico, en un esfuerzo para identificar los rasgos de esta vellosidad en ese caso clínico que se presentó con amenaza de parto prematuro e inserción velamentosa de vasos en la placa coriónica placentaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

La placenta se obtuvo de una paciente de 25 años cuyo embarazo terminó a las 37 semanas, tuvo amenaza de parto prematuro a las 33 semanas y recién nacido que pesó 1 200 g. Se realizó previamente evaluación prenatal de la placenta mediante ultrasonografía obtenida en el Hospital "Noriega Trigo" del Instituto Venezolano del Seguro Social (IVSS), Maracaibo, Edo. Zulia, desde cuyo laboratorio de anatomía patológica fue enviada la muestra para estudios en nuestro laboratorio.

Los especímenes fueron analizados en su aspecto macroscópico con lupa estereoscópica Zeiss SV8 y en su aspecto microscópico usando tejidos incluidos en parafina para su investigación histológica con la microscopia de luz. Parte del material fijado al

10 % en formalina se llevó para su observación con el microscopio electrónico de barrido. El material vesicular así observado tiene sus limitaciones al no ser obtenido en las mejores condiciones de fijación para la microscopia electrónica. Las estructuras a observarse son tan solo de valor para el diagnóstico estructural y no para el detalle de superficie a elevada resolución (5). Secciones de tejido teñido con hematoxilina-eosina (H-E) fueron disponibles en más de cien vesículas hidrópicas no molares observadas con el objetivo de inmersión. El diagnóstico de vellosidades hidrópicas estuvo basado sobre el criterio morfológico ya establecido (6), como controles se tomaron vellosidades a término con un diámetro veloso promedio por debajo de 0,4 mm; diámetro capilar promedio debajo de 0,03 mm; hipocelularidad estromal y presencia de macrófagos estromales según lo reportado en la literatura (7). Todo el aspecto morfológico alcanzado durante el desarrollo de las regiones aquí analizadas, serán comparadas con las etapas del desarrollo ya conocidas y establecidas por Kaufmann (8). Salvo las indicaciones arriba señaladas y de que la cobertura iónica se realizó con platino-paladio (Pt-Pd) el procedimiento técnico para la microscopia electrónica de barrido es similar al realizado por nosotros en trabajo previo (9). Se entenderá por edema hidrópico el fluido que al entrar al estroma desorganiza su estructura. Por edema no hidrópico al observado en los canales estromales de una vellosidad intermedia, inmadura, incrementando el diámetro de estos y su volumen (6).

RESULTADOS

Análisis ultrasonográfico

La ultrasonografía reveló áreas placentarias ecolúcidas, con apariencia de un corte de "queso suizo", que se corresponde histológicamente con vellosidades hidrópicas dando una visión similar a las de vesículas de mola hidatidiforme.

Análisis macroscópico

Vesículas blanquecinas similares a la de mola hidatidiforme de 0,5 a 1,3 cm de tamaño se observaron formando parte de una placenta cuyo grosor fue de 3 cm. La placenta presentó zona de grandes coágulos intervillosos que se desprenden fácilmente bajo manipulación. El cordón umbilical con un grosor de 9 mm, mostró vasos arteriales umbilicales congestionados y trombosados. La placa coriónica presentó inserción velamentosa de vasos.

Las vesículas suelen contener uno o dos vasos prominentes oscuros que corren a veces superficialmente, destacándose sobre la superficie blanquecina de la vesícula, alcanzando estos un grosor hasta de 600 μm . Ramificaciones dicotómicas de los vasos suelen verse. El pedículo conjuntivo que separa a dos vesículas, puede contener dos vasos paralelos que comunican ambas.

Análisis microscópico

Microscopia de luz

Se observaron vellosidades terminales edematizadas de aspecto bulboso asociado a vellosidades intermedias maduras. Se notaron, con frecuencia, vellosidades mesenquimales asociadas a vellosidades intermedias inmaduras que están sufriendo notable edema (Figura 1).

Vellosidades troncales (Figura 2) de diversos tamaños suelen verse sufriendo transformación hidatidiforme. Los vasos de éstas se observaron congestionados y trombosados con una capa media muscular bien desarrollada. Otros se notan vacíos. Es notable con frecuencia la observación de vellosidades intermedias inmaduras afectadas por edema hidrópico o no hidrópico. En general el edema observado no está uniformemente disperso. Se aprecian regiones donde las vellosidades en su etapa de inmadurez alcanzada se notan normales, diferenciándose notablemente de las hidrópicas. Se observó la formación de cisterna central sobre todo en las vellosidades troncales (Figura 2) Vasos con una capa media muscular bien desarrollada se observan en algunas vesículas ocupando el centro o la periferia del estroma. Todo este cuadro morfológico se correspondió con el presentado entre la etapa de 21 y 24 semanas del embarazo según la última fecha de menstruación (8) referido a vellosidades normales no hidrópicas. Las vellosidades no presentaron vacuolización de células del estroma ni del trofoblasto cuando fueron vistas con el objetivo de 100x.

Algunas exhibieron cambios fibrinoide a nivel del sincitio y ocasionalmente trombos intervellosos parecen empotrar regiones terminales de vellosidades. El trofoblasto se presentó normal sin hiperplasia (Figuras 1, 2, 3). Prominentes citotrofoblastos suelen verse en algunas regiones. Núcleos de sincitio, a veces, protruyen sobre la superficie del mismo. En algunos casos membranas vasculares sinciciales levantan al trofoblasto.

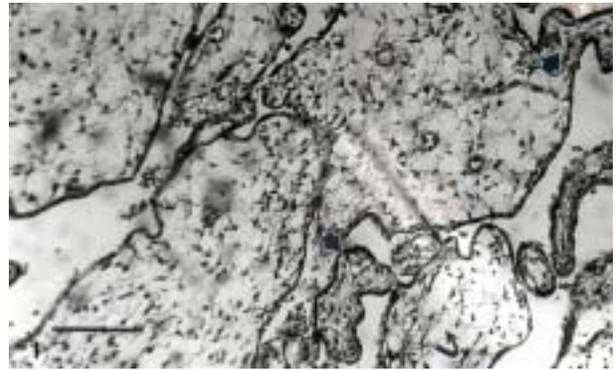


Figura 1. Las cabezas de flechas muestran vellosidades mesenquimales. Vellosidad intermedia inmadura (flecha) mostrando hipocelularidad estromal y desarreglo de las células estromales bajo el efecto del edema. Se observa un canal estromal dilatado (flecha curva) Barra:105 μm . HE.

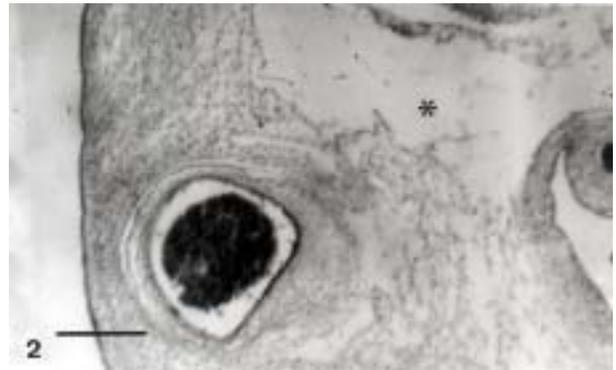


Figura 2. Vellosidades troncal terciaria con parte de la cisterna central (asterisco). El estroma está severamente edematoso. La capa media muscular del vaso se observa degenerada por edema hidrópico. Barra 105 μm . H-E.

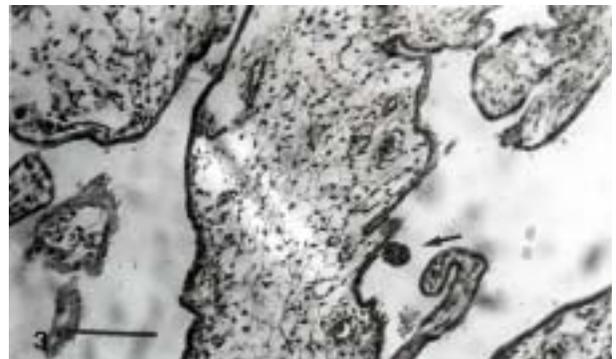


Figura 3. Vellosidad en la cual el estroma se separa del trofoblasto (flecha curva) no hiperplásico y brotes sinciciales se observan sobre la superficie de éste (flecha). Barra:105 μm H-E.

Microscopia electrónica de barrido

La superficie del trofoblasto mostró brotes de vellosidades mesenquimales en las vellosidades intermedias inmaduras indicando el nacimiento de nuevas vellosidades (Figura 4). Además se observaron proyecciones del trofoblasto en forma de cilindro o mazo evidenciando brotes sinciciales pero nunca la hiperplasia notada en la mola hidatidiforme.



Figura 4. Parte de la superficie lisa trofoblástica (flecha) de una región de la vellosidad intermedia inmadura con ramificaciones (flecha curva) probablemente mesenquimales.

El estroma formado por el tejido conjuntivo (Figura 5), en las vellosidades con cisterna central, se apreció replegado hacia la superficie de la membrana basal del trofoblasto. El tejido conjuntivo estromal arrastra los vasos hasta la periferia. Estos vasos fueron vistos ocasionalmente perforados. Unas veces se observan comprimidos y congestionados en la periferia vesicular (Figura 6) y otras veces vaciados de su contenido (Figura 7). Se observó una trama tridimensional desorganizada conformada por células del tejido conjuntivo estromal que se conectan mediante sus prolongaciones citoplasmáticas dejando notables espacios. Estos se llenan de fluido cuando el material no está todavía deshidratado (Figura 8). A veces, la membrana basal que sostiene el trofoblasto se retrae del mismo (Figura 9) y se adosa al estroma, quedando un espacio ahora vacío, que se corresponde con el edema. Se apreciaron en los lugares de gran contenido de fluido, paquete de fibras estromales, en diversas direcciones asociados a restos de tejido estromal (Figura 10).

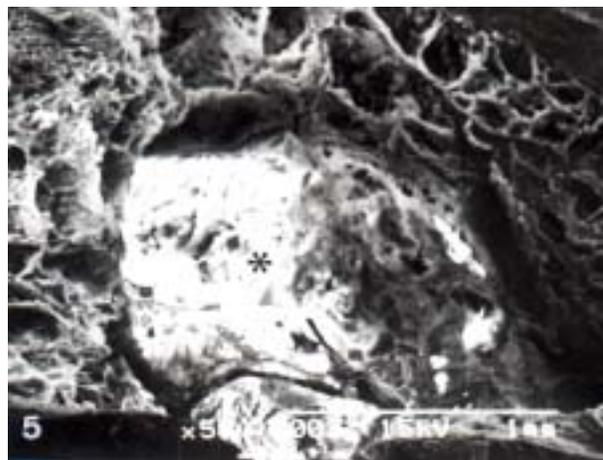


Figura 5. Panorámica de la visión tridimensional del estroma. El asterisco señala el lugar de la cisterna.

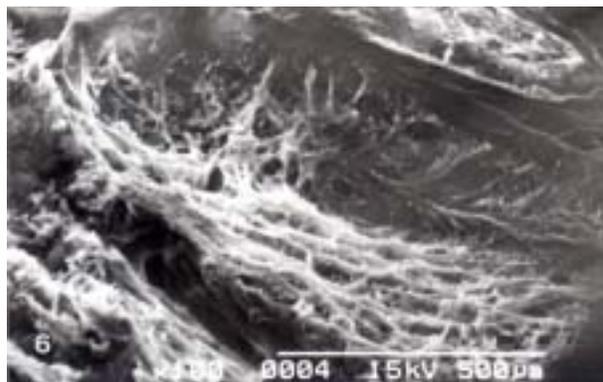


Figura 6. Detalle del estroma periférico que muestra un vaso medianamente comprimido y congestionado en la esquina superior derecha.

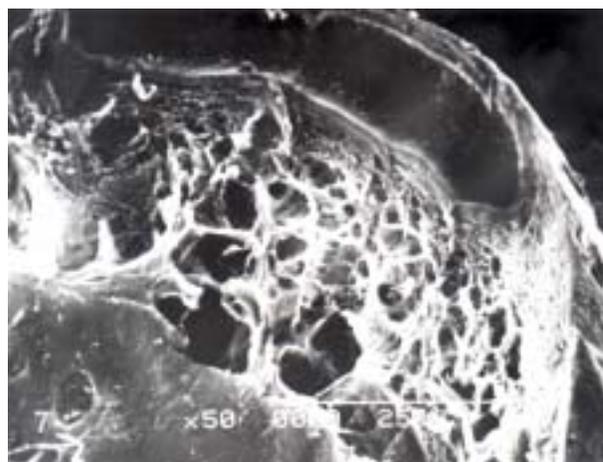


Figura 7. Un sector de la vellosidad hidrópica con el esqueleto estromal mostrando un vaso vacío en la parte superior de la micrografía.

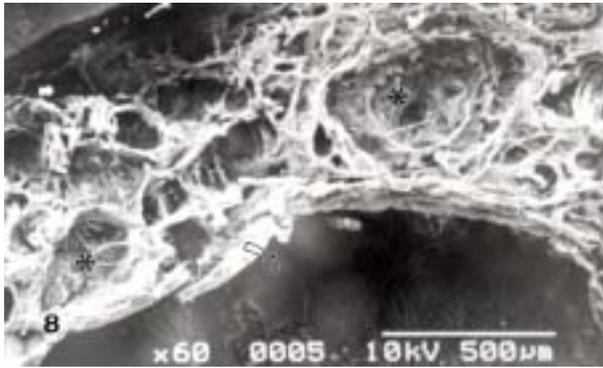


Figura 8. Región estromal de vellosidad hidrópica en la cual los asteriscos señalan zonas donde hubo edema. La flecha curva señala el espacio cisternal. En la esquina superior izquierda se localiza el trofoblasto.

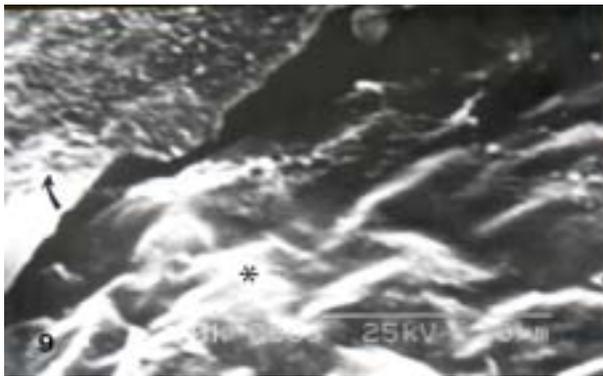


Figura 9. Zona de vellosidad hidrópica en la cual se observa la membrana basal del trofoblasto (asterisco) con aspecto de papel arrugado. Un espacio, producido por edema, se observa entre el trofoblasto (flecha) y dicha membrana.



Figura 10. Detalle de la composición irregular del estroma en la cual paquetes de fibras colágenas se orientan en diversos sentidos ocupando los espacios donde hubo edema.

DISCUSIÓN

La patogénesis de esta anomalía de la vellosidad aquí estudiada se desconoce. Los hallazgos reportados como la presencia de vasos bien notorios, hacen inadecuada la teoría de que la acumulación de fluido en la vesícula hidrópica, es producto de la falta de drenaje por la ausencia de vasos (2). Algunas de las vellosidades descritas, en realidad, no resisten la definición de vellosidad hidrópica, mencionada al inicio de la introducción, debido a la presencia de la cisterna central ubicándose morfológicamente en una posición intermedia entre la verdadera vellosidad hidrópica del aborto espontáneo y la de mola hidatidiforme. El cambio hidrópico, en este caso, afectó a grandes porciones de la placenta, con vasos velamentosos, que mantuvo al feto hasta un nacimiento viable originando un pequeño para la edad de gestación.

Las vellosidades hidrópicas observadas coexisten con muchas vellosidades intermedias inmaduras afectadas o no por edema. Esta porción de placenta analizada que mostró una coexistencia de vellosidades inmaduras con las ya descritas vesículas hidrópicas, es indicativa de una maduración retardada en la placenta. En otras palabras, todas las vellosidades observadas no alcanzaron su total madurez como correspondería a la semana 37.

La observación de vellosidades de gran parte del árbol veloso, en general, con vasos muy bien organizados afectados por severo edema, correspondió a la etapa de 21-24 semanas, según las etapas características del desarrollo normal placentario que han sido ya establecidas en la clásica patología placentaria (8); entre este estándar observado a las 21 semanas y el que debería observarse a las 37 hay una diferencia que indica el grado de inmadurez.

No sabemos exactamente cuándo se inició la causa del edema. Si el edema hubiese comenzado al final del primer trimestre del embarazo con vasos vellositarios sin conexión con la circulación fetal, los resultados del desarrollo hubiesen sido mucho más adversos. La patofisiología de la transformación hidrópica no está claramente entendida. Se ha sugerido, en caso de mola hidatidiforme (9), que las miles de vesículas en condiciones de hipoxia tienen la tendencia de engrosar la membrana basal por la actividad de células trofoblásticas y posiblemente, la entrada de plasma materno desde el exterior de la vesícula o la acumulación de mucosustancias secretadas por células estromales (2) desorganizan la citoarquitectura del componente estromal

conformando una cisterna llena de fluido que hidrodinámicamente hace presión sobre una membrana basal impermeable. La membrana basal aquí demostrada la observamos plegada, debido a los procesos de deshidratación y desecado de punto crítico empleados, pero en condiciones fisiológicamente normales estaría distendida por la elevada presión de fluido contenido en la cisterna. El contenido cisternal de la vesícula está probablemente constituido por hormonas secretadas por el sincicio y sustancias procoagulantes, que al salir hacia el espacio intervelloso promueven procesos de coagulación (6); lo que confirma los coágulos intervellosos observados por nosotros macroscópicamente. Además pudiera contener una acumulación de agua, mucosustancias sulfatadas (2) y elevada concentración de sodio, potasio y cloruros como las encontradas en la mola completa (10). Así, el mecanismo fisiológico envuelto en la distensión vellosa tiene que considerar estas sustancias. Además la interesante posibilidad de que cambios estromales que llevan a una degeneración mucinosa como expresión de una displasia mesenquimal por mal desarrollo embrionario, en una fertilización aneuploide, ha sido también considerada (2).

Estas lesiones del estroma de la vellosidad coriónica han despertado una controversial discusión, considerando la definición y prevalencia del edema velloso placentario aun y cuando éste sea un término patológico común (7). Estudios de corioamnionitis y desprendimiento de placenta, por ejemplo, el edema velloso placentario ha sido confundido con los canales estromales normales donde se localizan los macrófagos o células de Hofbauer (11). El edema velloso no hidrópico representa una exageración o distensión (12) de estos espacios vistos en vellosidades intermedias inmaduras y el edema velloso hidrópico representa un desarreglo de la citoarquitectura estromal provocada por el fluido (6,8), que es capaz de separar la membrana basal de las células trofobásticas, como es demostrado en la Figura 9. En este estudio hemos observado los dos tipos de edema mostrándose, simultáneamente, vellosidades con retardo en su maduración. Se ha postulado que el edema estromal es una lesión primaria de la vellosidad intermedia inmadura por su estrecho parecido con los canales estromales de Kaufmann y su significativa asociación con prematitud y dismadurez vellosa (12). Los resultados aquí obtenidos son similares a los descritos en el síndrome de Beckwith-Wiedemann

(13) y en placentomegalia con displasia mesenquimal, trofoblasto normal y malformación del mesénquima extraembrionario sin hiperplasia (10). Estos cambios hidrópicos fueron encontrados, con aproximadamente igual frecuencia, en placentas con cariotipo normal y anormal (4) por lo que las anomalías cromosómicas no parecen estar afectando directamente al edema estromal. La patogénesis de estos cambios dependen de factores fetales y maternos (12). Una hiperplasia adrenal congénita fetal origina cambio hidrópico de la vellosidad troncal placentaria (14). De igual manera malformaciones de la pared abdominal anterior fetal con cariotipo normal, se asocian con vellosidades troncales principales hidrópicas que exhiben cisterna central pero sin evidencia de hiperplasia trofoblástica (15). Probablemente la causa del edema observado está en la trombosis de los vasos umbilicales del cordón, que asociada a la inserción velamentosa de vasos en la placa coriónica, incrementaría aún más el edema. La observación de vellosidades troncales con vasos trombosados confirmaría esta posibilidad. Estudios considerando la importancia de los capilares o vasos de la vellosidad en el edema serían de interés (16).

La histoarquitectura estromal que soporta la hidrodinamia provocada por el edema, en una visión tridimensional, es lo realmente nuevo en este trabajo. Los resultados aquí reportados solamente permiten distinguir los rasgos fenotípicos de una vellosidad hidrópica no molar, de los reportados en mola hidatidiforme. Bajo la observación de estas imágenes no podemos predecir el carácter benigno o maligno (6) del cambio hidrópico, aun cuando los cambios observados, han sido, hasta la fecha, considerados en la literatura como benignos. Es muy difícil, por ejemplo, distinguir el inicio o comienzo del desarrollo de una mola parcial de la vellosidad no molar, vista en este caso, utilizando estos métodos. Solamente la hiperplasia trofoblástica no observada en este estudio es un rasgo esencial que nos permite separar la mola parcial de la aquí reportada. Recientes estudios de inmunohistoquímica también han evaluado esta distinción (17,18).

En conclusión, una nueva visión tridimensional de la vellosidad hidrópica mostrando un trofoblasto no vacuolado y no proliferativo, conjuntamente con su estroma distinto al patrón normal (19) ha sido demostrado por primera vez con técnicas de MEB. Una evaluación de la ultraestructura con técnicas de microscopia electrónica de transmisión que analice las uniones endoteliales de los capilares, así como la

membrana basal que los sostiene sería de importancia para el mejor entendimiento del cambio hidrópico.

Agradecimientos

Al fondo fijo institucional de la Fac. Cs de la Salud para el CIADANA; a la Br. Alba Rivas estudiante beca servicio del tercer año de medicina por mecanografiar el manuscrito; al Dr. Bernardo Lista por el material enviado desde el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Manuel Noriega Trigo, IVSS, Maracaibo-Edo. Zulia.

REFERENCIAS

- Rosal J. Ackerman's surgical pathology. 8ª edición. San Luis: Mosby; 1995.p.1540-1563.
- Suster S, Robinson MJ. Placental intravillous accumulation of sulfated mucosubstances. A reevaluation of so-called hydropic degeneration of villi. *Ann Clin Lab Sci* 1992;22:175-181.
- Fox H. Histological classification of tissue from spontaneous abortion. A valueless exercise? *Histopathology* 1993;22:599-600.
- Novak R, Agamanolix D, Dasu S, Igel H, Plat M, Robinson H, et al. Histologic analysis of placental tissue in first trimester abortions. *Pediatr Pathol* 1988;8:477-482.
- Burton GJ, Ingran SC, Palmer ME. The influence of mode of fixation on morphological data derived from terminal villi in the human placenta at term: A comparison of immersion and perfusion fixation. *Placenta* 1987;8:37-51.
- Lewis SH, Perrin E. Pathology of the placenta. New York: Churchill Livingstone; 1999.
- Kamat BR, Kaufmann P. The prevalence of true villous edema in near term placentas. *Placenta* 1999;20:A36.
- Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of human placenta. 3ª edición. New York: Springer-Verlag, 1995.p.151-166.
- Castejon OC, Belouche CR, Morett de Castejon V. Microscopia electrónica de barrido del estroma de la vellosidad molar. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1998;58:17-22.
- Jauniaux E. Partial moles: From postnatal to prenatal diagnosis. *Placenta* 1999;20:379-388.
- Altshuler G. Pathology of the placenta. En: Barness-Gilbert E, editor. Pother's pathology of the fetus and infant. Vol I. San Luis: Mosby-Year book; 1997.p.262.
- Shen-Schwarz S, Ruchell E, Brown D. Villous oedema of the placenta. A clinicopathological study. *Placenta* 1989; 10:297-307.
- Hillstrom MM, Brown DL, Wilkins-Haugh L, Genest DR. Sonographic appearance of placental villous hydrops associated with Beckwith-Wiedemann Syndrome. *J Ultrasound Med* 1995;14:61-64.
- Furuhashi M, Oda H, Nakashima T. Hidrops of placental stem villi complicated with fetal congenital adrenal hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:101-104.
- Pridmore BR, Kong TY, Wells WA. Ultrasound placental cysts associated with massive placental stem villous hydrops, diploid DNA content, and exomphalos. *Am J Perinatol* 1994;11:14-18.
- Naeye RL, Maisels MJ, Lorenz RP, Botti JJ. The clinical significance of placental villous edema. *Pediatrics* 1983;71:588-594.
- Schammel DP, Bocklage T. p.53, PCNA, aNd Ki-67 in hydropic molar and non molar placentas: An immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:158-166.
- Ostrzega N, Phillipson J, Liiu P. Proliferative activity in placentas with hidropic change and hydatidiform mole as detected by Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen immunostaining. *Am J Clin Pathol* 1998;110:776-781.
- Castellucci M, Kaufmann P. A three-dimensional study of the normal human placental villous core: II. Stromal architecture. *Placenta* 1982;3:269-286.

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