

Observaciones en la hiperplasia mesenquimal placentaria con el microscopio electrónico de barrido

Dr. Olivar C Castejón S *, Marisol de Yeguez **, Marianela Rivas ***, Daniel Quiroz ****, Alba E Rivas A*****, Francisco Yeguez *****

RESUMEN

Material de una placenta de embarazo con diagnóstico de enfermedad mesenquimatosa placentaria, a las 27 semanas de gestación y dolicocefalia fetal fue obtenido para ser procesado con las técnicas de microscopía electrónica de barrido previo análisis macro y microscópico del mismo. El examen macroscópico mostró placentomegalia, vellosidades troncales hidrópicas de tamaño entre 2 y 35 mm, placa coriónica comprimida, hematoma retroplacentario, infartos, vasos fetales trombosados e inserción marginal del cordón. El examen microscópico exhibió invaginaciones de la superficie de un trofoblasto hipotrófico, ocasionalmente hiperplásico aunque de forma ligera. Proliferación de células en el estroma semejantes a miofibroblastos, vasos aneurismales rodeados por regiones claras de edema, sin macrófagos. Además escasos brotes sincitiales, cambios degenerativos del trofoblasto, membrana basal perforada, vasos estromales con diferente calibre, región cisternal limitada por células semejantes a miofibroblastos. Esta nueva imagen tridimensional de la hiperplasia mesenquimal contribuye con el diagnóstico posnatal de una malformación vascular de origen mesodérmico.

Palabras clave: Hiperplasia mesenquimal placentaria. Microscopía electrónica de barrido.

SUMMARY

Material of a placenta from pregnancy with diagnostic of placental mesenchymal dysplasia at 27 gestation's week and fetal dolicocephaly was obtained to be processed by scanning electron microscopy previous macroscopic and microscopic analysis. The macroscopic analysis showed placentomegaly, hydropic stem villi between 2 and 35mm of size, chorionic plate compressed retroplacental hematoma, infarcts, thrombosed fetal vessels and marginal insertion of umbilical cord. The microscopic analysis exhibited invaginations of hypotrophic trophoblast occasionally hyperplasic. Proliferation of cells like to myofibroblast and aneurysmal vessels surrounding of clear stromal regions without macrophages. Besides scanty syncytial sprouts, degenerative changes of the trophoblast, basal membrane fenestrated, stromal vessels with different diameters, cisternal region limited by cells like to myofibroblasts. This new three-dimensional vision of placental mesenchymal hyperplasia contributes with the morphologic post natal diagnostic of this vascular malformation of mesodermic origin.

Key words: Placental mesenchymal hyperplasia. Scanning electron microscopy.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia mesenquimal placentaria es una entidad de la patología placentaria, que puede ser confundida con mola parcial, provocada por edema

*Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA).Facultad de Ciencias de la Salud. Laboratorio de Microscopía Electrónica.

**Unidad de Perinatología de la Universidad de Carabobo, Hospital Central de Valencia.

***Dpto.de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Carabobo, Hospital "Prince Lara" de Pto.Cabello.

****Laboratorio de Anatomía Patológica, Clínica "La Coromoto", Maracay-Aragua.

*****Laboratorio de Microscopía Electrónica, CIADANA.

*****Departamento de Salud Pública, Universidad de Carabobo.

de la vellosidad troncal, originando una placentomegalia pero con desarrollo normal del trofoblasto, sin relación con desorden trofoblástico gestacional (1). Esta anomalía es una malformación limitada al mesénquima extraembrionario que envuelve al mesodermo y los vasos de la vellosidad troncal de varios cotiledones (2). Ha sido encontrada asociada al síndrome de Beckwith-Wiedemann (3), hamartoma mesenquimal hepático fetal (4), retardo del crecimiento intrauterino (5), muerte fetal intrauterina (6), placenta previa (7), feto anatómicamente normal, asociado con cariotipo 46xx (8), hiperplasia adrenal congénita fetal (9) y malformación de la pared abdominal anterior fetal (10). Una de las principales características de esta anomalía es la presencia de vasos vellosos troncales aneurismales los cuales en cortes de 4-5 μm , como los empleados en las preparaciones rutinarias de hematoxilina-eosina (H-E), pudieran ser confundidos con otras alteraciones vasculares como corangioma, corangiosis o corangiomasosis originadas en la misma región de la placa coriónica. La dificultad para el patólogo se incrementaría cuando estas últimas alteraciones se presentan simultáneamente con esta hiperplasia mesenquimal como ocurre en casos muy raros (11). Una imagen tridimensional con microscopia electrónica de barrido (MEB) aclara el panorama.

La incidencia de esta anomalía vascular se desconoce, un estudio aislado realizado en Japón indica una cifra de 0,02 % (12). En vista de la importancia en delinear los rasgos histopatológicos de esta entidad con la MEB nos hemos propuesto evaluar la placenta de un nuevo caso de displasia mesenquimal aparecido acá en Venezuela mediante su estudio macro y microscópico, haciendo énfasis en estas técnicas de utilidad para el diagnóstico posnatal de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

El material procede de una placenta de paciente de 22 años, referida al Hospital "Ángel Larralde" de Valencia, como embarazo de alto riesgo, primigesta, con historia clínica de hemorragia del tercer trimestre, a las 27 semanas de gestación, que muestra los parámetros obstétricos, biometría fetal, anatomía fetal, variables biofísicas, perfil hemodinámico fetoplacentario, parámetros placentarios, edad ecográfica según biometría, sin determinación de cariotipo.

La anatomía fetal describe una dolicocefalia, un perfil hemodinámico feto placentario normal, grado I de madurez placentaria, cordón umbilical normal, índice de relación feto placentario de 1,3 al nacimiento el cual ocurre a las 33 semanas de gestación según la ultrasonografía y 35 según Capurro. Después de realizar el examen macroscópico, toda la placenta fue disecada con especial atención al trayecto de los vasos umbilicales y sus ramificaciones. La trayectoria desde la placa coriónica hasta la región basal en el espesor de los placentomas o cotiledones fue seguida para la observación de trombos. La variabilidad del grosor de los vasos es notada hasta su desaparición en regiones de infartos.

Especímenes fueron examinados macroscópicamente con lupa estereoscópica Zeiss SV8 y con la microscopia de luz los tejidos incluidos en parafina para su investigación histológica. Se dispuso de 25 láminas de secciones de tejidos con H-E y cortes seriados de 3 a 5 μm de cinco regiones que abarcan la zona desde placa coriónica hasta la placa basal, una cercana al cordón umbilical y cuatro periféricas. El diagnóstico de displasia mesenquimal estuvo basado en los criterios señalados por Paradinas y col. (14). Parte del material fijado al 10 % en formalina *bufferada* se llevó para su observación con el MEB. El material vesicular así observado tiene sus limitaciones al no ser obtenido en las mejores condiciones de fijación. Las estructuras a observarse son tan sólo de valor para el diagnóstico estructural y no para el detalle de superficie a elevada resolución (13).

RESULTADOS

Análisis macroscópico

Placenta de pre-término, con placentomegalia, que pesó 1400 g al momento del nacimiento, con inserción marginal del cordón umbilical y parcialmente velamentosa. Estructuras parénquimales quísticas de tamaño entre 2 y 35 mm. Placa coriónica totalmente comprimida, con vellosidades degeneradas con aspecto de monedas que se desprenden fácilmente de la superficie como si fueran escamas.

La placa basal mostró una región de coágulo rojo oscuro, del tamaño de 4x2x2cm. Áreas extensas de color amarillo claro se observan en la superficie materna de la placenta. Las dos arterias en la

inserción del cordón tienen paredes de irregular grosor y alteraciones de la capa más interna. Trombos se observan con frecuencias. Los vasos pierden su estructura y aspecto tubular para transformarse en fibras amarillentas cercanas a la región de infartos. Aquí las vellosidades troncales pueden verse infladas como globos en sus ramas, estos abultamientos exhiben el paso de un vaso. Al finalizar esta trayectoria se observan vesículas redondeadas u ovals, hidrópicas, confundidas en regiones infartadas.

Análisis microscópico

1. Microscopia de luz.

La superficie del trofoblasto en algunos casos se muestra ondulada, con evaginaciones e invaginaciones que se internan en la región estromal recordándonos la superficie de una vesícula en caso de mola parcial. El trofoblasto delgado, hipotrófico o hipoplásico, a veces, muestra nódulos sincitiales o regiones de hiperplasia con vacuolas. Se notaron prolongaciones del sincitio en forma de dedos o con aspecto de hongos.

La región estromal presenta vasos formados por una delgada lámina endotelial, rodeadas por fibras musculares lisas o células semejantes a miofibroblastos dispuestas en un área clara provocada por edema. No se observan células semejantes a macrófagos. Algunos vasos suelen verse degenerados. No hay cambios corioangiomasitoides en la superficie de las vellosidades. Se observaron vasos aneurismales.

2. Microscopia electrónica de barrido.

La superficie de la vesícula se observa en algunas regiones notablemente lisa, con escasas microvellosidades, generalmente cortas o romas. La mayor parte de la superficie presenta ondulaciones (Figura 1). Sobre esta en algunas vellosidades se comienzan a dibujar figuras tridimensionales de diferentes aspectos hasta llegar a dar una imagen similar al de un epitelio conformado por células individuales que confundiría a quienes no están familiarizados con la naturaleza sincitial del trofoblasto (Figura 2). Estas figuras se expanden en las tres dimensiones del espacio adoptando la forma de prolongaciones fungiformes, gotas o tocón (Figura 3). Es una reacción de hiperplasia. En ciertas zonas la huella dejada por la trombosis intervellosa se dibuja sobre la superficie trofoblástica como un relieve en panel

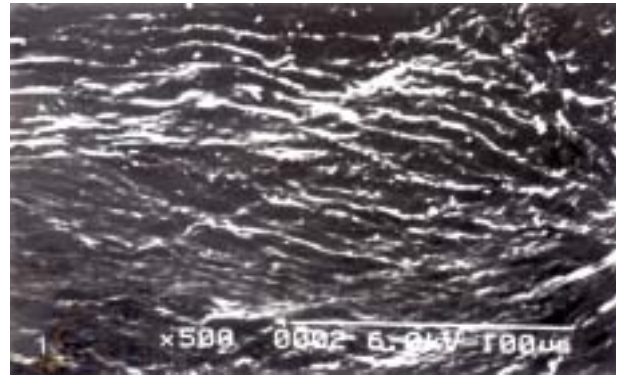


Figura 1. Región de la superficie externa del trofoblasto mostrando ligeras elevaciones y depresiones de su membrana celular.

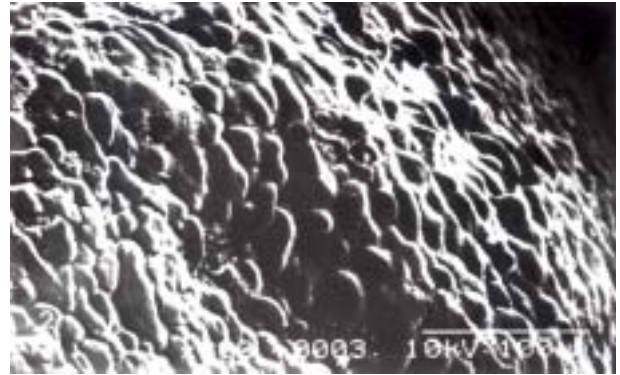


Figura 2. Superficie similar a un epitelio pluricelular pero que en realidad corresponde a la hiperplasia inicial del trofoblasto.



Figura 3. Nódulos sincitiales se observan sobre la superficie del trofoblasto con cambios degenerativos o interrupciones y microvellosidades cortas o romas.

HIPERPLASIA MESENQUIMAL PLACENTARIA

de abeja, cuya superficie cóncava corresponde al molde dejado por el eritrocito constituido por una malla de fibrina de origen materno (Aquí no mostrada). Cuando la superficie del trofoblasto se separa de su membrana basal o viceversa se puede notar la presencia de orificios en ella la cual se presenta como en tejido textil con pliegues (Figura 4). Vasos de diferentes calibre se observaron en el interior de un estroma complejo de fibras y células. En el trayecto de los vasos se observó una diversidad en el diámetro de su calibre (Figura 5). Dilataciones aneurismales se notan en ellos (Figura 6). En vesículas que poseen cisterna, el borde de esta puede



Figura 4. A la izquierda se observa el trofoblasto (flecha), al lado un área de edema (*) y orificios (flecha ancha) sobre la membrana basal que se separa recubriendo el estroma subyacente.



Figura 5. Vasos de diversos calibres (flechas) se observan en el interior de un estroma complejo.



Figura 6. Dilatación aneurismal (flecha) se observa en la continuidad de la pared del vaso estromal.

estar constituido por una malla de células semejantes a los miofibroblastos que se observan en la vellosidad normal. (Figura 7). Todo el estroma se constituye como una trama muy compleja de fibras ramificadas y células. Los manojos de fibras corren por el interior del tejido conjuntivo laxo y parecen asociarse con las células (Figura 8). Estas suelen reunirse en mallas cercanas a la membrana basal del trofoblasto (Figura 9).

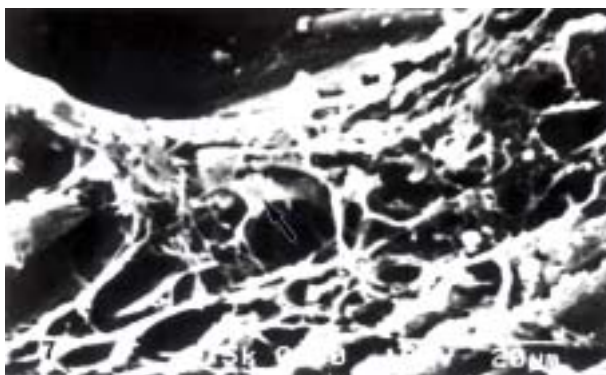


Figura 7. Células semejantes a miofibroblastos (flecha) se observan en el límite de la cisterna que se nota en la parte superior izquierda de la micrografía.

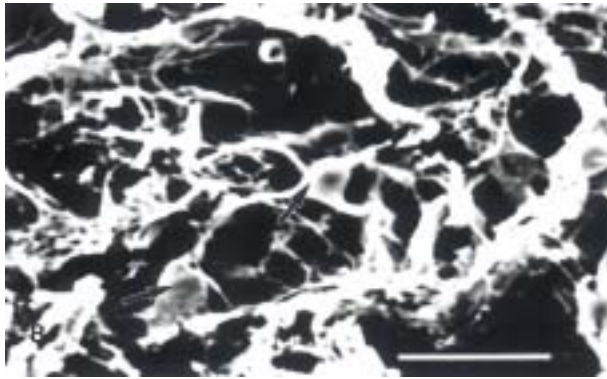


Figura 8. El interior del estroma de la vesícula mesenquimal exhibe células (flechas) interconectadas por paquetes de fibras, probablemente de colágeno. Barra: 20 μ m.



Figura 9. Células semejantes a miofibroblastos se observan en el centro de la micrografía, cercanas al área donde se localiza la membrana basal.

DISCUSIÓN

Conocer los factores que en este caso contribuyeron con la formación de la hiperplasia mesenquimal es de interés para el entendimiento de la patofisiología de la transformación hidrópica; independientemente de una anomalía cromosómica, el edema de la vellosidad sigue a daños en el embrión o feto. La inserción marginal del cordón crea una desigual distribución de vasos con zonas del cotiledón mal profundidas. Los vasos alejados de la

inserción, que recorren casi toda la placa coriónica, llegan al margen de la placenta presentándose éxtasis del flujo sanguíneo que contribuye con la formación de trombos y por tanto crearán zonas isquémicas o de infartos. El recorrido por debajo del amnios de los vasos carentes de gelatina de Wharton al insertarse en el disco coriónico están propensos a ser sometidos a una elevada compresión. La placentomegalia que se origina en este caso crea un mecanismo de compresión porque la placenta creció o se expande en un espacio cada vez más pequeño. Esto ha sido evidenciado por la presencia de vellosidades aplastadas como monedas y por la observación de huellas dejadas por los eritrocitos en las estructuras de panal de abeja sobre la superficie del trofoblasto.

La trombosis ya creada por esclerosis de la pared de arterias umbilicales en el sitio de inserción impide que el suministro sanguíneo llegue a las zonas amarillentas o de infartos. El resultado es la necrosis de los vasos que corren por las vellosidades troncales.

La presencia del hematoma retroplacentario es indicativo de un accidente deciduo-vascular o ruptura de vasos a nivel de la zona basal lo que disminuiría aun más la perfusión placentaria creando más zonas de infartos. Esta contribución materno fetal a una irrigación del placentoma cada vez menor crea trombos en la trayectoria de los vasos que provocarían la transformación hidrópica del estroma de la vellosidad troncal.

Las primeras observaciones publicadas en la literatura sobre esta entidad con el MEB fueron presentadas en otro caso de displasia en placenta a término, de 37 semanas de desarrollo, de paciente que presentó amenaza de parto prematuro a las 33 semanas con inserción velamentosa de vasos placentarios. Posteriormente, esta entidad fue distinguida microscópicamente, con técnica de microscopia de luz y electrónica de barrido, de la mola hidatidiforme parcial (15). Si bien en estos dos últimos trabajos la ultraestructura de la displasia ha mostrado tan sólo algunos aspectos en este caso nuevas micrografías con rasgos diferentes del trofoblasto y el estroma permiten un mejor entendimiento en su diferenciación con la mola parcial.

Los resultados con MEB indican el inicio de la hiperplasia que también se observa en la mola parcial. Esto sería de interés al estar atento a las valoraciones de gonadotrofina coriónica tipo β porque hay cierto

riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente. Si no fuera por los aspectos fetales normales observados a una edad avanzada de gestación este caso se hubiese confundido con mola parcial, con las consecuencias derivadas tanto para la madre como para el feto en el manejo clínico. En la mola parcial la hiperplasia del trofoblasto conforma una red, mucho más compleja de tubos o bandas anastomosados irregularmente que encierran espacios intervillosos donde pueden encontrarse eritrocitos maternos (15).

Acá los eritrocitos han quedado, en algunas regiones, comprimidos, por disminución del espacio intervilloso, sobre la superficie del trofoblasto al provocarse la transformación hidrópica. En una placenta sometida a un exagerado crecimiento por la hipoxia originada, entre las vesículas se originan fricciones provocando cambios degenerativos sobre la superficie del mismo.

Los orificios de la membrana basal indican la acción producida, probablemente, por corrientes de fluidos una vez que la trombosis se establece en el interior de las vellosidades troncales. Estas discontinuidades de la membrana basal han sido observadas en otros sistemas como mucosa del intestino delgado (16). Estas fenestraciones pudieran estar participando en el cambio hidrópico.

Las dilataciones aneurismales observadas son propias de la displasia las cuales pueden ser distinguidas, sin confusión, con hemangiomas o cualquier malformación vascular del mismo origen. (11). La malla de células semejantes a miofibroblastos organizada en el borde de la cisterna se corresponde con lo encontrado en mola parcial (17). Las cercanas a la membrana basal posiblemente estén participando en su construcción (16).

La gran cantidad de células semejantes a los miofibroblastos de la vellosidad normal es lo que ha permitido que la entidad se conozca también como hiperplasia mesenquimal (1,4,5,11).

Glucosaminoglucanos del tipo del hialuronano, constituyen parte de la matriz extracelular en la cual están introducidas estas células (11). La disolución o degeneración de estas macromoléculas es lo que origina la región de la cisterna (18), aquí demostrada por un espacio vacío. Grandes macrófagos conteniendo material positivo al azul alción dentro de vacuolas citoplasmáticas han sido observados por otros autores indicando que tales células participan en este proceso (1). La no observación de macrófagos en nuestro caso puede ser debido a que

su aparición se realizó en etapas más tempranas del embarazo. Fibroblastos han sido considerados en la producción de metaloproteinasas (19) que pueden iniciar la digestión de la matriz extracelular originando así el inicio de la cisterna. Por otro lado, una compresión sostenida entre las vesículas, como la aquí reportada, es posible que genere un mecanismo de disolución de la matriz estromal similar al que ocurre en el cordón umbilical cuando la gelatina de Wharton disminuye por un efecto mecánico de compresión del mismo. Este hialuronano sería el responsable de la compresibilidad de la vesícula al igual que lo ocurrido en los cartílagos y puede alcanzar 20 μm de longitud, que son polianiones que se unen a policationes como Na y K (2). Esta propiedad atrae agua la cual queda atrapada en los dominios de esta macromolécula pero como hay la posibilidad de que se asocie a proteoglucanos que interactúan con las fibras colágenas del estroma, el resultado es un complejo que puede tener una gran masa molecular de hasta cientos de millones de daltons, produciendo el estado de gel de la matriz, aquí observada en parte, reteniéndose así una gran proporción de agua. No sabemos si el trofoblasto induce a los elementos similares a miofibroblastos del estroma a sintetizar cantidades masivas del hialuronano o si la organización submicroscópica de la membrana celular del trofoblasto está impidiendo el paso de fluidos desde el espacio intervilloso. Todas estas especulaciones requieren de posterior estudio. La fisiopatología de la transformación hidrópica apenas comienza a entenderse. Algunos mecanismos y factores que intervienen han sido descritos en trabajos previos con relación a la vellosidad hidrópica o vellosidad molar (13,15,20).

Es importante identificar y documentar, con estas técnicas de MEB, esta entidad para diferenciarla, por ejemplo, de la observada en otras anomalías como la presentada por la trisomía del cromosoma 16 que muestra numerosos brotes sincitiales similares a los observados en la Figura 3 (21). Si bien, en nuestro caso, esta observación, fue ocasional, pensamos que pudiera ser la expresión inicial de una cromosopatía. De aquí la importancia de enviar para la determinación del cariotipo todas las muestras de casos de displasia. En conclusión: hemos descrito las observaciones que conforman una nueva visión tridimensional de la hiperplasia mesenquimal placentaria que contribuye con el diagnóstico morfológico posnatal de una malformación vascular de origen mesodérmico.

REFERENCIAS

1. Moscoso G, Jauniaux E, Hustin J. Placental vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia. A new clinico-pathological entity? *Pathol Res Pract.* 1991;187:324-328.
2. Jauniaux E. Partial moles: From postnatal to prenatal diagnosis. *Placenta.* 1999;20:379-388.
3. McCowan LME, Bencroft DMO. Beckwith-Wiedemann syndrome, placental abnormalities, and gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol.* 1994; 83:813-817.
4. Kytano Y, Ruchelli E, Weiner S, Adzick NS. Hepatic mesenchymal hamartoma associated with mesenchymal stem villous hyperplasia of the placenta. *Fetal Diagn Ther.* 2000;15:134-138.
5. Kuwabara Y, Shima Y, Araki T, Shin S. Mesenchymal stem villous hyperplasia of the placenta and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2001;98:940-943.
6. Ohyama M, Kojyo T, Gotoda H, Sato T, Ijiri R, Tanaka Y. Mesenchymal dysplasia of the placenta. *Pathol Int.* 2000;50:759-764.
7. Matsui H, Litsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, et al. Placental mesenchymal dysplasia initially diagnosed as partial mole. *Pathol Int.* 2003;53:810-813.
8. Jauniaux E, Nicolaides KH, Hustin J. Perinatal features associated with placental mesenchymal dysplasia. *Placenta.* 1997;18:701-706.
9. Furuhashi M, Oda H, Nakashima T. Hydrops of placental stem villi complicated with fetal congenital adrenal hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264:101-104.
10. 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.
11. Chen CP, Chern SR, Wang TY, Huang ZD, Huang MC, Chuang CY. Pregnancy with concomitant chorangioma and placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia. *Human Reprod.* 1997;12:2553-2556.
12. Arizawa M, Nakayama M. Suspected involvement of the x chromosome in placental mesenchymal dysplasia. *Congenit Anom.* 2002;42:309-317.
13. Castejon OC, Vilchez RM. Microscopía electrónica de barrido de la vellosidad placentaria hidrópica. Caso clínico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;42:309-317.
14. Paradinas FJ, Sebire NJ, Fisher RA, Rees HC, Foskett M, Seckl MJ, et al. Pseudo-partial moles: Placental stem vessel hydrops and the association with Beckwith-Wiedemann syndrome and complete moles. *Histopathology* 2001;39:447-454.
15. Castejon OC, Molina VR, Rivas AE, Aguirre O, Graterol IJ. La variabilidad morfológica de la vellosidad placentaria hidrópica. *Gac Med Caracas* 2002; 110:210-216.
16. Bosman FT, Cleutjens J, BeeK C, Havenith M. Basement membrane heterogeneity. *Histochem J.* 1989; 21:629-633.
17. Szulman A, Surti U. The syndrome of hydatidiform moles: Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132:20-27.
18. 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.
19. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: The role of matrix metalloproteinases. *J Pathol.* 2003; 200:448-464.
20. Castejón OC, Belouche CR, De Castejón VC. Microscopía electrónica de barrido del estroma de la vellosidad molar. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1998; 58:17-22.
21. Rockelein G, Ulmer R, Schwille R. Surface and branching of placental villi in early abortion: Relationship to karyotype. Scanning electron microscopy study. *Virchow Archiv A Pathol Anat.* 1990;417:151-158.

Correspondencia:

Prof. Olivar C Castejón.

Laboratorio de Microscopia Electrónica. Fac. Cs de la Salud. Universidad de Carabobo.

Núcleo-Aragua. CIADANA, Maracay, Apdo.4944. Olivar_ciadanauc@hotmail.com

Tlf: 2713305 Ext.102 Fax 2713312

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el fondo fijo institucional para el CIADANA de la dirección administrativa de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Núcleo Aragua, Maracay.