

Cambios degenerativos coriónicos y su relación con desórdenes hipertensivos en casos de desprendimiento prematuro grave de placenta normoinserta

Drs. Olivar C Castejón S*, María P Molinaro V**

RESUMEN

Se identifican y evalúan los cambios degenerativos en el parénquima placentario en relación con desórdenes hipertensivos en casos de desprendimiento prematuro de placentas normalmente insertadas y graves. Se tomaron diez placentas, siete de pacientes con hipertensión y tres de pacientes sin hipertensión de las cuales se recolectaron las lesiones de placa coriónica, vellosidades, vasos vellositarios y las que afectan al espacio intervilloso cercano a la superficie de desprendimiento, con técnicas de microscopia de luz, para determinar si dichos cambios histopatológicos están bajo la influencia de la presión arterial materna. Los hallazgos indican una mayor presencia de edema, necrosis, polimorfonucleares, fibrinoide, infartos, nódulos sinciciales, fibrosis estromal, cambios e inflamación de la pared de vasos, que son más notables en las placentas de las hipertensas. Las alteraciones probablemente están provocando un mayor porcentaje de la superficie de desprendimiento en las placentas de las hipertensas.

Palabras clave: Cambios degenerativos coriónicos. Hipertensión. Desprendimiento prematuro placentario normalmente insertado.

SUMMARY

To identify and to evaluate degenerative changes in the placental parenchyma in relationship with hypertensive disorders associated to severe abruption placentae is the aim of this work. Ten placentas were taken from seven patients with hypertensive disorders and three without hypertension. Lesions were collected from chorionic plate, villi, vessels and intervillous space near to the surface of placental separation with light

microscopy to determine if such hystopathological changes are under the influence of maternal blood pressure status. The findings exhibit increased presence of edema, necrosis, polymorphonucleares, fibrinoid, infarcts, syncytial knots, stromal fibrosis, changes and inflammation of the vessel wall which were increased in placentae of hypertense patients. These lesions are associated to an increased area of placental separation in placentas of such patients.

Key word: Chorionic degenerative chances. Hypertension. Abruption placentae.

INTRODUCCIÓN

Cuando la placenta se separa de su sitio de implantación, en una gestación de más de veinte semanas, antes del nacimiento del feto ocurre el desprendimiento prematuro de placenta normalmente insertada (DPPNI) evento que se conoce también como *abruptio placentae* y constituye una hemorragia accidental dentro de la decidua basal placentaria. Si la superficie placentaria se separa en más del 50 % y cuyo feto casi siempre resulta óbito fetal o mortinato el DPPNI se clasifica como grave (1).

En numerosos reportes sobre embarazo e hipertensión mencionados en trabajo previo (2) el DPPNI es considerado como una consecuencia del desorden hipertensivo. Los desórdenes hipertensivos del embarazo (3) están asociados significativamente con *abruptio placentae* (4,5). En este trabajo se entiende por cambios degenerativos coriónicos a las alteraciones histopatológicas observadas mediante microscopia de luz a nivel de la placa coriónica placentaria en general; las correspondientes a las

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

** Médico-Obstetra Ginecólogo, Hospital Central de Maracay Dpto. de Obstetricia y Ginecología, Área de Estudio de Post-Grado.

vellosidades troncales, intermedias y terminales; las de vasos en el estroma de éstas y las localizadas en el espacio intervelloso cercano a la placa basal en la cual ocurre el DPPNI.

Suponemos que estas alteraciones están más acentuadas en las placentas de pacientes hipertensas cuando sean comparadas con las placentas de las normotensas. De esta manera sabremos si la enfermedad vascular materna (hipertensión inducida por el embarazo hipertensión arterial gestacional transitoria) afecta el parénquima placentario.

El conocimiento sobre el estado en que se encuentran las vellosidades placentarias en pacientes con desórdenes hipertensivos, en especial las vellosidades ancorantes empotradas en la placa basal con su función mecánica de sostén, aclararía su posible papel en el DPPNI.

En el embarazo normal, durante el último trimestre, cambios degenerativos y necrosis de la decidua cerca de su unión con la vellosidad ancorante (6) provocan que los canales vasculares pierdan su soporte y colapsen originando una hemorragia (7). En la placa basal los estados hipertensivos mencionados anteriormente, no parecen influir sobre una mayor necrosis de células deciduales (2). Cambios degenerativos a nivel de vasos estudiados mediante ultrasonografía Doppler no están bajo el influjo de la presión sanguínea materna (8). Un estudio general del componente parenquimatoso de la placenta en pacientes con desórdenes hipertensivos en casos bien diagnosticados clínicamente de DPPNI grave es el objetivo principal de este trabajo.

Nos proponemos identificar con microscopia de luz las lesiones típicas que pudieran estar influyendo sobre el desprendimiento de la placenta en el plato coriónico en general, en las vellosidades coriales, en los vasos estromales y las condiciones histopatológicas del espacio intervelloso cercano a las vellosidades de anclaje, que mantienen fija la placenta a la pared endometrial, en un esfuerzo por aclarar la participación de alteraciones vasculares maternas del tipo de la hipertensión en el DPPNI grave.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se tomaron diez placentas, procedentes de siete pacientes con diagnóstico de ingreso de DPPNI grave quienes presentaban patologías hipertensivas como hipertensión inducida por el embarazo (preeclampsia, eclampsia) e hipertensión arterial

gestacional transitoria y placentas de tres pacientes no hipertensivas cuyos datos clínicos fueron recogidos en base a edad, paridad, semanas de gestación, porcentaje de desprendimiento placentario, antecedentes obstétricos, patología actual, hábitos tabáquicos, control prenatal y complicaciones según cuadro clínico mostrado en trabajo previo (2). La forma clínica del diagnóstico del DPPNI grave, las definiciones de la enfermedad vascular materna, criterios histopatológicos del diagnóstico de *abruptio placentae* fueron especificados en dicho trabajo.

Los especímenes de placenta fueron fijados y procesados según se indicó en el trabajo preliminar (2) observándose al azar 250 láminas teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). La presencia o ausencia de los cambios degenerativos se detectó, mediante microscopia de luz, en la placa coriónica, en los diferentes tipos de vellosidades pertenecientes al parénquima placentario, en los vasos vellositarios y en el espacio intervelloso cercano a la superficie del desprendimiento placentario.

Las lesiones observadas en el plato coriónico fueron: edema, trombos, necrosis, calcificaciones y presencia de polimorfonucleares; las de vellosidades coriales: necrosis, cambios fibrinoides, edema, hemorragia, infarto, nódulos sinciciales calcificación, fibrosis estromal e inflamación, las de vasos: trombosis, cambios de la pared del vaso, inflamación de la pared y calcificación intraluminal; las del espacio intervelloso: deposición de fibrina, trombosis intervellosa, infartos y células inflamatorias.

En 4 cuadros se recolectó toda la información precedente con los cambios histopatológicos clasificados en 3 columnas. Estas fueron encabezadas por las siglas HTA; sin HTA y total que hacen referencia, al número de placentas observadas con H&E procedentes de pacientes con hipertensión arterial, sin hipertensión arterial y el número total de placentas en las cuales apareció el carácter. Para el estudio de las características microscópicas del plato coriónico se tomaron 20 láminas por placenta y 25 para el estudio de las características que se presentan en el resto de los cuadros.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 pueden observarse las características microscópicas del plato coriónico en caso de DPPNI grave y su relación con la presencia o no de patología hipertensiva; en el Cuadro 2 las

características de las vellosidades coriales en las mismas condiciones.

En el Cuadro 3 igualmente se destacan las características de los vasos de las vellosidades y en el Cuadro 4 las correspondientes al espacio intervelloso.

Cuadro 1

Características microscópicas del plato coriónico			
Cambios microscópicos	Con HTA (n = 7)	Sin HTA (n = 3)	Total (n = 10)
Edema	3	1	4
Trombos	2	1	3
Necrosis	2	1	3
Polimorfonucleares	1	0	1
Calcificaciones	0	1	1

HTA: hipertensión arterial.
Fuente: Según datos obtenidos de láminas teñidas con hematoxilina y eosina (H&E).

Cuadro 2

Características microscópicas de las vellosidades coriales			
Cambios microscópicos	Con HTA (n = 7)	Sin HTA (n = 3)	Total (n = 10)
Necrosis	7	3	10
Cambios fibrinoides	7	2	9
Edema	5	2	7
Hemorragia	5	2	7
Infarto	5	1	6
Nodos sinciciales	3	1	4
Calcificación	1	1	2
Fibrosis estromal	3	1	4
Inflamación	1	1	2

HTA: hipertensión arterial.
Fuente: Según datos obtenidos de láminas teñidas con H & E.

Vellosidades de anclaje en la zona del desprendimiento sufren un proceso de apoptosis o necrosis celular trofoblástica (Figura 1); otras se observan sin trofoblasto, visiblemente fibróticas (Figuras 1 y 2) con deposición de fibrinoide o sin ella. Algunas vellosidades próximas a la placa basal mostraron, en el espacio intervelloso, un estroma también fibrótico (Figura 3). La pared de los vasos en algunas de las vellosidades troncales se observa intensamente modificada (Figura 4). Una

Cuadro 3

Características microscópicas de los vasos de las vellosidades			
Cambios microscópicos	Con HTA (n = 7)	Sin HTA (n = 3)	Total (n = 10)
Trombosis	1	2	3
Cambios de la pared	2	1	3
Inflamación de la pared	1	0	1
Calcificación intraluminal	0	1	1

HTA: hipertensión arterial.
Fuente: Según datos obtenidos de láminas teñidas con H & E.

Cuadro 4

Características microscópicas del espacio intervelloso			
Cambios microscópicos	Con HTA (n = 7)	Sin HTA (n = 3)	Total (n = 10)
Depósito de fibrina	6	1	7
Trombosis intervellosa	3	3	6
Infartos	4	1	5
Células inflamatorias	1	0	1

HTA: hipertensión arterial.
Fuente: Según datos obtenidos de láminas teñidas con H & E.

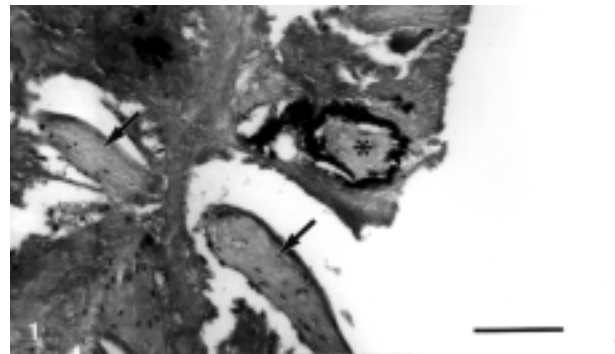


Figura 1. Las flechas indican vellosidades de anclaje desprendiéndose de su conexión con la placa basal. El asterisco señala el estroma degenerado de una vellosidad con necrosis del trofoblasto. HTA gestacional, H&E. Barra: 210 µm.

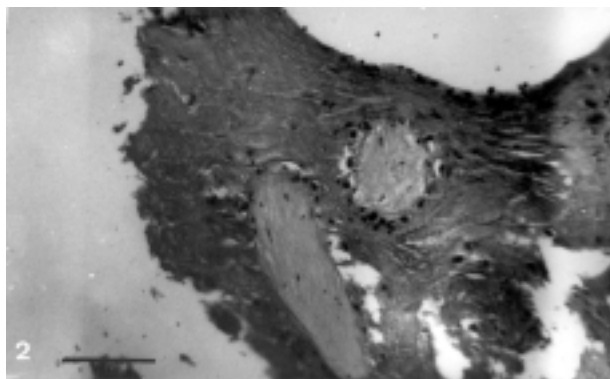


Figura 2. Vellosidades de anclaje, en el centro de la micrografía, empotradas en la placa basal, dispuestas en diferentes direcciones. HTA gestacional, H&E. Barra: 210 μ m.

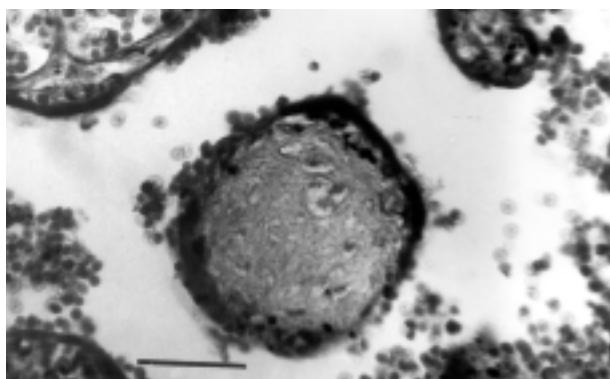


Figura 3. La vellosidad al centro de la micrografía, presenta un estroma fibrótico y acentuados cambios degenerativos en el trofoblasto. Eclampsia, H&E. Barra: 70 μ m.

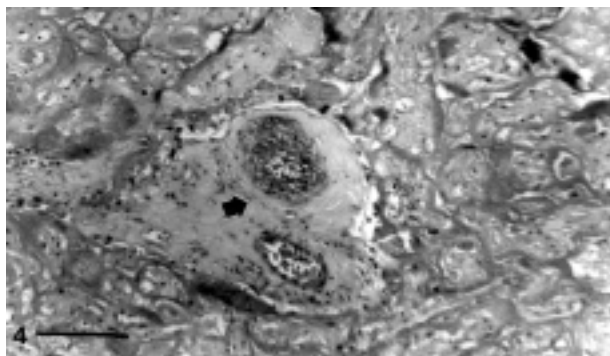


Figura 4. La flecha indica un corte transversal de vellosidad troncal con vasos en estenosis. En uno de estos, se observa marcada hiperplasia de la media. La vellosidad está en una región de infartos. Eclampsia, H&E. Barra: 210 μ m.

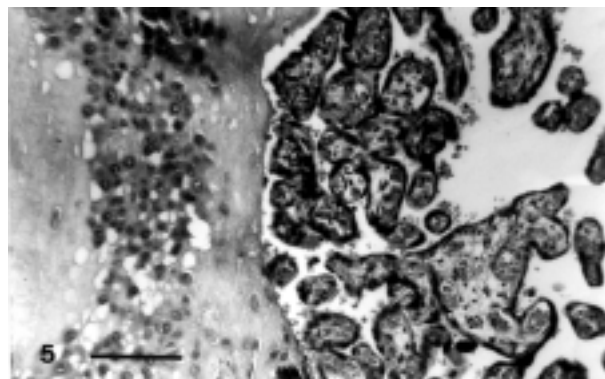


Figura 5. A la izquierda se observa una región de placa basal, con células trofoblásticas en necrosis incluidas en fibrinoide, mostrando espacios vacíos que corresponden a lugares donde se encontraban células vivas. Eclampsia, H&E. Barra: 210 μ m.

panorámica general de la placa basal (Figura 5) exhibe un proceso de muerte celular por necrosis o apoptosis que evidencia o soporta la hipótesis de que la acentuada manifestación de necrosis celular en la placa basal facilitaría el desprendimiento placentario siguiendo la línea o banda de células muertas.

DISCUSIÓN

Un mayor número de trombos encontrados en las vellosidades troncales de la placa coriónica podría explicar que la hipoxia en la vellosidad terminal estaría provocando fibrosis estromal de la vellosidad así descrita por McKay (9) pero según el Cuadro 1 el número de placentas con trombosis es bajo y similar en ambos grupos. El edema que se observa en el plato coriónico, en el tejido conjuntivo de la placa coriónica o en las grandes vellosidades troncales, nos sugiere que puede ser un elemento etiológico, entre otros desconocidos, de la necrosis que se observa incrementada en las placentas de las hipertensas.

Esta observación coincide con la aumentada permeabilidad vascular y edema generalizado que se observa en estas complicaciones obstétricas (10).

Cuando se inicia el DPPNI puede observarse una infiltración de polimorfonucleares y de macrófagos llenos de hemosiderina indicadores del momento en que comenzó la hemorragia (11). Si bien, cuando observamos, no encontramos macrófagos pigmentados; los polimorfonucleares vistos en las placentas de las pacientes hipertensas indican la

presencia de procesos infecciosos. Esto tiene su soporte en que la infección urinaria es un acompañante frecuente de la hipertensión en el embarazo (12). Sugerimos que en las placentas de las hipertensas durante el DPPNI grave el edema está originando, en algunos casos, necrosis en el trofoblasto o pared endotelial de los vasos de las vellosidades que provocarían a su vez la llegada de los polimorfonucleares.

Según el Cuadro 2, una mala perfusión del árbol vellositario como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo provocada por aterosclerosis útero-placentaria en la hipertensión inducida por el embarazo (preeclampsia, eclampsia) pudiera estar provocando la formación de infartos, el cambio fibrinoide, los nódulos sinciciales y la fibrosis estromal; alteraciones que según el número de placentas visto se asocia más con las pacientes hipertensas que con las que carecen de hipertensión (13). La hipertensión inducida por el embarazo o la hipertensión gestacional transitoria no parece influir sobre la necrosis, edema, hemorragia, calcificación e inflamación de las vellosidades. Esto coincide con el concepto de que la unidad feto-placentaria tiene su propia patología indiferentemente de la presencia y de la severidad de la hipertensión (12). La necrosis estaría bajo control genético y el edema, probablemente, según las variaciones de temperatura.

En el Cuadro 3 no hay un número mayor de placentas con trombosis en las placentas de las hipertensas; de nuevo al igual que lo encontrado en la placa basal en este tipo de estudio según trabajo previo (2) la hipertensión no parece influir sobre la formación de trombos en los vasos de las vellosidades. Pero la pared media muscular de estos vasos parece estar, en algunos casos, bajo la influencia de la hipertensión y se mostró más hipertrofiada e inflamada cuando se comparó con las placentas de las pacientes no hipertensas. Estos cambios de la pared expresan una inevitable reducción de la perfusión placentaria (14,15). Otros autores han reportado a nivel de los vasos de la vellosidad troncal lesiones trombooclusivas venosas conocidas también como vasculosis fibrinosa (16) o endovasculitis hemorrágica (17) asociada a mortalidad fetal, como ha ocurrido en los casos aquí presentados de acuerdo con trabajo anterior (2).

Según el Cuadro 4 hay un mayor número de placentas con infartos, de células inflamatorias y deposición de fibrina en las hipertensas que afectan las vellosidades cercanas al lugar donde está

ocurriendo el *abruptio placentae*. Esto es soportado por el hecho de que en los casos de desórdenes hipertensivos hay incremento de infartos por la mala perfusión placentaria con reducción del flujo sanguíneo hacia el espacio intervelloso desde la placa basal; el bajo flujo hace que la sangre en el espacio intervelloso permanezca más tiempo, estancada, en estasis, con la subsiguiente mayor deposición de fibrina (fibrinoide tipo fibrina) (13) sobre la superficie de las vellosidades. La trombosis intervelloso tiene la misma explicación dada anteriormente.

Esta deposición de fibrinoide de tipo fibrina en las vellosidades ancorantes, a nivel de la placa basal, incrementa la anoxia tisular provocando que el trofoblasto prosiga por una vía de apoptosis.

Por otro lado, los vasos vellositarios que sufren cambios en su pared y procesos inflamatorios, más notorios en las hipertensas, como hemos demostrado, pierden su tensión mecánica (18), el diámetro de los capilares disminuye cada vez más hacia las vellosidades terminales, se torna irregular, y los capilares desaparecen en número (19).

El diámetro capilar en las vellosidades terminales, por ejemplo, se reduce desde 24,8 μm , en placentas de pacientes normales hasta 13,8 μm en placentas asociadas a muerte fetal intrauterina con hipertensión inducida por el embarazo (20) donde se reduce el número de vellosidades intermedias.

Si la vellosidad de anclaje (6) es afectada por deposición de fibrinoide tipo fibrina y cambios degenerativos en la pared de sus vasos el desprendimiento es inminente. Los cambios observados en los cuadros 3 y 4 posiblemente influyen para que el área de la superficie de desprendimiento placentario en las pacientes hipertensas (70 %-100 %) sea mayor que en las normotensas (60 %) como se observa en las características de las pacientes con DPPNI grave según trabajo previo (2).

Si bien aquí se estudiaron casos de hipertensión inducida por el embarazo e hipertensión arterial transitoria, la literatura reporta que *abruptio placentae* ocurre con frecuencia en pacientes con hipertensión crónica (21) con una etiología multifactorial. El daño endotelial y demás cambios patológicos son producto de una reacción inflamatoria generalizada con participación del sistema de coagulación (22). El trofoblasto libera un factor que inhibe la agregación plaquetaria el cual al disminuir provoca *abruptio placentae* (21).

REFERENCIAS

1. Beck W. Antepartum bleeding. En: Beck W, editor. 3ª edición. Filadelfia: Harwarl Publishing Obstetrics and Gynecology, 1993.
2. Castejón OC, Molinaro VMP. Necrosis celular en placa basal placentaria y su relación con desórdenes hipertensivos en casos de DPPNI grave. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2003;63(1):11-17.
3. Davey D, MacGillivray L. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:892-898.
4. Rivas GM, López G JR, Mendez N, De López CB, Bentivegna G, Di Terlizzi M. Desprendimiento prematuro de placenta en la maternidad del hospital "Dr. Adolfo Prince Lara", Puerto Cabello *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59:147-152.
5. Ananth CV, Savitz DA, Willians MA. Placental abruption and its association with hypertensive and prolonged rupture of membranes: A methodologic review and meta analysis. *Obstet Gynecol* 1996;88:309-318.
6. Castejon OC, Belouche CR, Peroso AA. Estudio ultraestructural del tejido conjuntivo de la placa basal de la placenta humana con la vellosidad de anclaje. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997;57:1-6.
7. Ramsey EM. The placenta. Human and animal. New York: Praeger Publishers; 1982.p.65-75.
8. Ferrazzi E, Bulfamante G, Mezzopane R, Barbera A, Ghidini A, Pardi G. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta* 1999;20:389-394.
9. Mckay DG, Hertig AT, Adams EC, Richardson MV. Histochemical observations on the human placenta. *Obstet Gynecol* 1958;12:1-36.
10. Guariglia D, Herrera LJJ. Hipertensión inducida por el embarazo. En: Zigelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica obstétrica*. Caracas: Editorial Disinlimed CA; 2001.p.365-379.
11. Howell RJS. Hemorrhage from the placental site. En: Chard T, editor. *Clinics in Obstetrics and Gynecology*. Londres: W.B Saunders Co.; 1986.p.633-643.
12. Sukerman VE. Hipertensión arterial crónica y embarazo. En: Zigelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica obstétrica*. Caracas: Editorial Disinlimed CA; 2001.p.611-618.
13. Lewis SH, Perrin E. Pathology of the placenta. 2ª edición. New York: Churchill Livingstone; 1999.
14. Naeye RL. Pregnancy hypertension, placental evidences of low uteroplacental blood flow, and spontaneous premature delivery. *Hum Pathol* 1989;20:441-444.
15. Soma H, Yoshida K, Mukaida T, Tabuchi Y. Morphologic changes in the hypertensive placenta. *Contrib Gynecol Obstet* 1982;9:58-75.
16. Scott JM. Fibrinous vasculosis in the human placenta. *Placenta* 1983;4:87-99.
17. Sander CH, Stevens NG. Hemorrhagic endovasculitis of the placenta: An indepth morphologic appraisal with initial clinical and epidemiologic observations. *Pathol Ann* 1984;1:37-79.
18. Bertrand C, Duperron L, St-Lotis J. Umbilical and placental vessels: Modifications of their mechanical properties in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1537-1546.
19. Song L. Scanning electron microscopy observations on the vascular casts of the placental chorion in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1989;24:8-10.
20. Hirabayashi T. Study on the stereo-architectural changes in human placental villi of toxemia of pregnancy. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1991;43:85-92.
21. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4ª edición. New York: Springer-Verlag, 2000.
22. Redman CWG, Sacks GP, Sargen II. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Ginecol* 1999;180:499-506.

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. C de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay Apdo. 1911.