

La placenta y el cordón umbilical del feto papiráceo en la anemia drepanocítica

Drs. Olivar C Castejón S*, María P Molinaro V**, María G Scucces M***, María G Tesone****, Mónica Duque ****, Daniel Quiroz*****

RESUMEN

Analizar la placenta y el cordón umbilical de un embarazo gemelar diamniónico-monocoriónico complicado con anemia de células falciformes y muerte intrauterina fetal es el propósito de este estudio. Análisis macro y microscópico de regiones de la placenta y del cordón umbilical del feto muerto fueron realizados. Inserción excéntrica del cordón, edema generalizado y colapso del mismo parecen ser la causa de muerte del feto papiráceo. Cambios degenerativos fueron observados en el cordón umbilical y alteraciones placentarias demostraron una incrementada deposición de fibrinoide afectando el 40 % de su disco placentario. Estos hallazgos son de importancia ya que la morbilidad y mortalidad del gemelo sobreviviente está en un alto riesgo. Como el síndrome de transfusión fetofetal ocurre en este tipo de placentación su posible aparición en los estadios tempranos del embarazo se discute en relación con otros factores que también son de elevado riesgo.

Palabras clave: Muerte fetal. Embarazo diamniónico-monocoriónico. Drepanocitosis.

SUMMARY

To analyze the placenta and umbilical cord of a diamniotic-monochorionic pregnancy complicated with sickle cell anemia and fetal intrauterine death is the purpose of this study. Macroscopic and microscopic analysis of placental and umbilical regions were done of material obtained from a patient with sickle cell disease. Eccentric insertion, generalized cord edema and collapse appear to be the cause of death of the papyraceous fetus. Degenerative changes were observed in the umbilical cord and placental changes showed an increased fibrinoid deposition involving 40 % of the placental disk. Our findings have importance because morbidity and mortality of the surviving fetus are high. Since fetofetal transfusion syndrome is observed in this placental type their possible occurrence in early pregnancy is discussed together to another factors of risk.

Key words: Fetal death. Diamniotic-monochorionic pregnancy. Sickle cell disease.

INTRODUCCIÓN

Según un estudio reciente (1), el análisis de la placenta de un embarazo gemelar, de madre drepanocítica, de 22 años, con historial clínico que reportó muerte fetal en uno de los fetos y sobrevivencia del otro, evidenció cambios degenerativos a nivel de la barrera placentaria los cuales pronosticaron retardo del crecimiento intrauterino en el sobreviviente quien nació en condiciones severamente comprometidas. En ese estudio dada la complejidad del evento se discutió solamente la placenta del sobreviviente dejando como se había indicado el análisis de la placenta del gemelo muerto para el momento que aquí nos asiste.

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

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

***Médico Obstetra-Ginecólogo, Patóloga de la Reproducción Humana, Investigadora asociada al CIADANA.

****Médico-Cirujano, Prof. de Morfología Microscópica, Fac. Cs de la Salud-UC, Estudiante del Área de Posgrado de Cs Morfológicas de la UCV, Fac. Cs Veterinarias, Maracay.

*****Técnico Histotecnólogo, Clínica "La Coromoto" Lab. de Anatomopatología Maracay.

Los datos demostraron que la estructura de la vellosidad placentaria responde en forma similar cuando es perfundida por vasos portadores de eritrocitos con hemoglobina polimerizada (Hbs) o parasitada por *P. vivax* (2), ambas con mecanismos deficientes para transportar oxígeno que finalmente provocaron una aumentada deposición de fibrinoide intravellosa o perivellosa con infiltración de células X. Nos proponemos determinar ahora los factores que han contribuido con la muerte del gemelo que no sobrevivió.

Cuando en un embarazo gemelar la muerte ocurre en el segundo trimestre, el feto muerto resulta en un feto papiráceo y el otro gemelo permanece vivo hasta cerca del término. Aunque la causa de la muerte en la mayoría de los casos de feto papiráceo no puede ser determinada de los hallazgos placentarios (3) hemos identificado según el historial clínico el patrón de placentación y analizado el cordón umbilical del gemelo muerto, por microscopia de luz.

Una extensa literatura sobre feto papiráceo ha sido tratada con relación a las implicaciones que este evento representa para el gemelo que sobrevive quien refleja una elevada incidencia de retardo del crecimiento, prematuridad y mortalidad perinatal (4). La muerte fetal intrauterina en un embarazo gemelar es una rara complicación y su incidencia varía entre 0,5 % y 6,8 % de todos los embarazos gemelares (5). No es nuestro propósito recapitular los datos más recientes sobre la incidencia, etiología, diagnóstico, tratamiento o manejo conservador de la muerte intrauterina de un feto en el embarazo gemelar, lo que ha sido motivo de una extensa revisión de la literatura (6-9).

Este es el caso del embarazo gemelar, de primigesta, con placentación biamniótica monocorial (1), cuyo primer feto es aparentemente normal el cual nace a las 35s de gestación y feto papiráceo que muere a las 16s según veremos. Como se sabe la anemia drepanocítica provoca abortos y mortinatos y es de nuestro interés el analizar la placenta y el cordón umbilical del feto papiráceo para ubicar los posibles agentes que originaron la muerte. Todavía queda la interrogante, por la sobrevivencia de uno de ellos estando en iguales condiciones; habrá otro factor independiente de la anemia que influyó en la muerte fetal? La gestación múltiple implica un alto riesgo para la madre que siendo drepanocítica ha originado una muerte fetal; esta triple condición adversa en el embarazo hace incuestionable la

justificación de este trabajo cuyo objetivo es la determinación de factores evidenciables de muerte fetal en la placenta o el cordón umbilical que permitan su explicación con las técnicas de microscopia de luz (ML).

MATERIALES Y MÉTODOS

Parte del historial clínico de la paciente ha sido dado a conocer en el trabajo previo (1). Para la discusión del trabajo se tomarán datos que pertenecen a dicho historial con la finalidad de correlacionar con los hallazgos. La edad de gestación en la cual muere el feto papiráceo se obtuvo de manera aproximada considerando la longitud del pie, el grosor de la placenta, la longitud del cordón y la distancia cráneo-rabadilla. El material se tomó en sala de parto completo; la placenta común, sus anexos el feto papiráceo que inmediatamente lavados fueron fijados en formalina al 10 %. Ácido paraminosalicílico (PAS) para descartar infección por agentes micóticos se aplicó al cordón umbilical del feto muerto.

La placenta biamniótica-monocorial fue diagnosticada previamente por ultrasonografía y posteriormente observado el septum diamniótico, después de fijado, por transiluminación macroscópicamente (3). Con el material completo se identificó el cordón del feto muerto asociado excéntricamente a una región de aspecto triangular de la placenta de tamaño de 9 x 8 x 2,1 cm y el del sobreviviente conectado a la región central del plato coriónico con medidas de 18 x 18 x 2,8 cm. La región placentaria del feto papiráceo la llamaremos A; la del sobreviviente B. De la misma forma, al gemelo muerto se le denominará A y al vivo B. El cordón de la placenta A fue analizado en tres regiones: 1. Proximal-placentaria, 2. Intermedia y 3. Proximal-fetal. Cinco láminas con la técnica de hematoxilina-eosina (HE) por cada región fueron observadas tanto en sentido transversal como longitudinal. La región placentaria B se describió en el trabajo previo (1). Las técnicas de ML aplicadas al sector placentario de A son las mismas ya descritas en ese reporte anterior. Vellosidades del parénquima placentario de A se comparan con las de B haciendo referencia a las últimas ramificaciones del árbol velloso.

RESULTADOS

Análisis macroscópico

El peso fetal A fue de 50 g, el feto alcanzó una distancia cráneo-rabadilla de 10,5 cm y su pie 2,5 cm. La región placentaria A mostró un grosor de 2,1 cm, pesó 60 g y el cordón midió 15 cm de longitud por 2,5 mm de grosor. La región se observó contraída y endurecida, de color verde oscuro, con zonas de una incrementada deposición de fibrinoide subcoriónica, asociada a la decidua o intervillosa, de tamaños de 1 x 2 cm o 1 x 1 cm.

El cordón A estuvo a 2 cm del borde marginal placentario y se notó colapsado sobre la superficie coriónica en el sitio de inserción. En la placa coriónica se observaron vasos aplastados, hialinizados, de color amarillo, superficiales, otros están trombosados. En la placa decidual se nota una superficie casi lisa, sin septos o surcos cotiledonarios, amarillenta, blanda, no granulosa.

Análisis microscópico

1. Cordón umbilical A:

La técnica de PAS resultó negativa. Interrupciones del amnios se observaron con frecuencia. Amnios nodosum se observó ocasionalmente en la región proximal placentaria. La gelatina de Wharton se observa edematosa y fibrótica (Figura 1). Bandas de este tejido dispuestas en forma de haces paralelos u oblicuos se organizan entre el amnios y los vasos umbilicales (Figura 2). Una invasión por macrófagos llama la atención en la gelatina de Wharton, similares a los observados en las vellosidades intermedias inmaduras del primer trimestre del embarazo. Las capas de tejido que componen la vena umbilical (Figura 1) o las dos arterias se observan edematosas.

2. Región placentaria A

La región de la decidua mostró deciduitis con infiltración inflamatoria mononuclear masiva en algunas regiones (Figura 3). Zonas presionadas por conglomerados de eritrocitos se observan en la superficie de desprendimiento placentario. Hay regiones de eritrocitos que alternan con células deciduales.

En general, vellosidades troncales, intermedias maduras y terminales dan una imagen similar a la encontrada cuando se examina el parénquima de la placenta normal en la semana 35 del embarazo. En

estas, el estroma vellositario mostró vasos congestionados o repletos de eritrocitos, dilatados, a veces con hemorragia estromal. No se notaron eritrocitos nucleados en la luz de los vasos. El trofoblasto disminuye de grosor, en algunas vellosidades y desaparece en otras, además hay notables cambios degenerativos como la desaparición de núcleos del sincitio. Acentuado edema estromal es fácilmente observable con desorganización de su estructura. Algunas vellosidades están calcificadas. Estos cambios fueron vistos también cuando se analizó la placenta B (1).

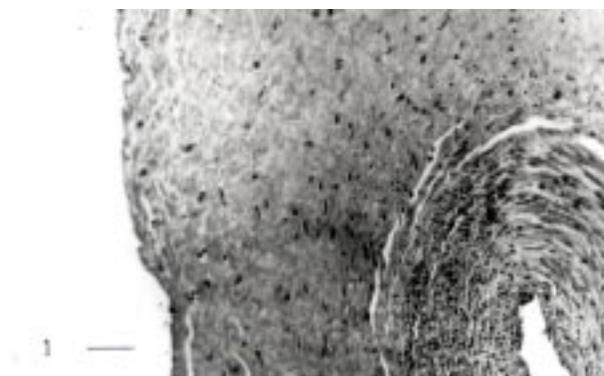


Figura 1. Región transversal de cordón que muestra infiltración de linfomononucleares en la zona que secciona la vena umbilical. Edema generalizado se observa. Barra: 210 µm.

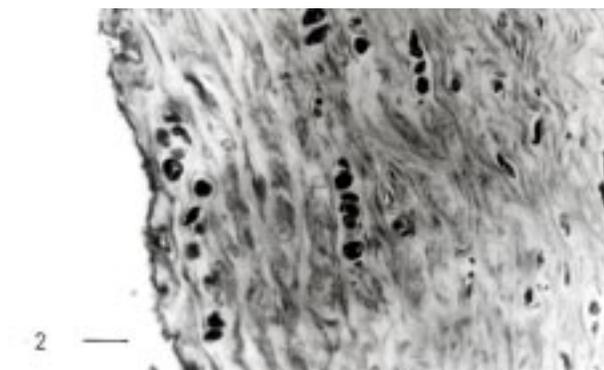


Figura 2. Región de gelatina de Wharton con infiltración de numerosos macrófagos, de origen desconocido, en una matriz extracelular de haces fibróticos. Barra: 52 µm.

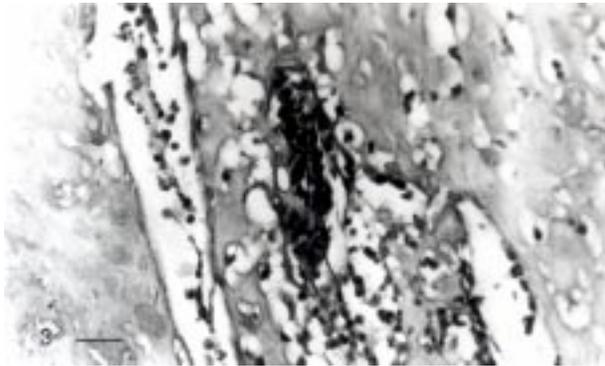


Figura 3. Sección decidual con cambios degenerativos acentuados mostrando infiltración de linfomononucleares y regiones de conglomerados de eritrocitos separando células deciduales. Barra: 52 μ m.

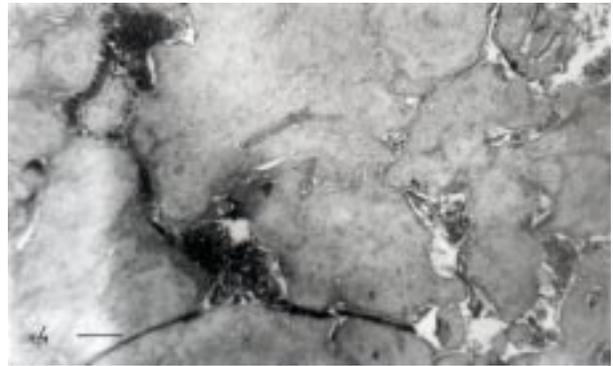


Figura 4. Extensas regiones de vellosidades placentarias afectadas por deposición de fibrinoide tipo matriz con células X asociadas. Barra: 210 μ m.

En las regiones de incrementada deposición de fibrinoide observamos notables cambios del sincitio (Figura 4, 5). Este pierde sus núcleos, a veces estos se observan reunidos en conglomerados. Además el sincitio se adelgaza progresivamente hasta desaparecer. Sufre un proceso de vacuolización transformándose en una estructura similar a la observada en la enfermedad trofoblástica gestacional, de aspecto reticular o neuronal, separándose finalmente, del estroma subyacente (Figura 5). Las regiones vellositarias estromales parecen fusionarse en grandes acúmulos (Figura 4) que se extienden desde la placa coriónica hasta la basal, observándose incluidas en extensos depósitos de fibrina con células trofoblásticas asociadas. Los vasos estromales se reducen o desaparecen, quedando el estroma vellositario inmerso en una extensa malla fibrótica. Estas regiones de incrementada deposición de fibrina logran abarcar más del 40 % del espesor del parénquima placentario, a diferencia de lo que se observó en la placenta B (1) (Figura 6). Las vellosidades no integradas a estos grandes depósitos de fibrinoide (Figura 7) se comparan con las de la placenta B (Figura 8).

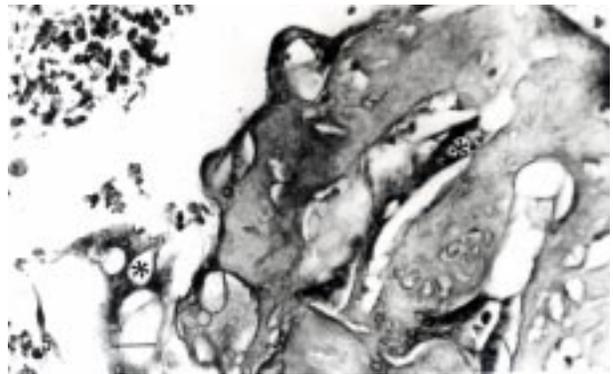


Figura 5. Las flechas señalan cambios degenerativos del sincitio que toma diversos aspectos con marcada vacuolización (*) citoplasmática. Barra: 52 μ m.

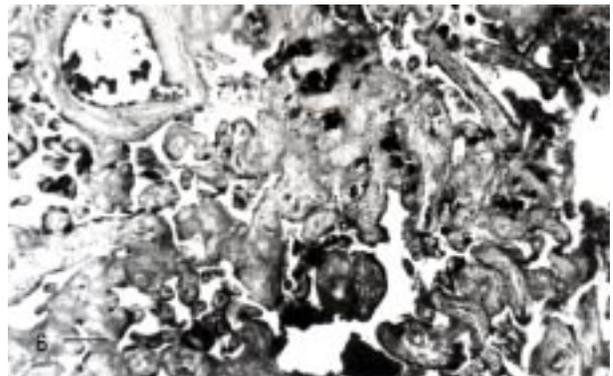


Figura 6. Región placentaria B, del feto sobreviviente, que exhibe en el centro vellosidades necróticas rodeadas por una matriz de fibrinoide y depósitos de calcio. Hay una clara demostración de como se agregan para conformar depósitos de fibrina cada vez mayor. Barra: 210 μ m.

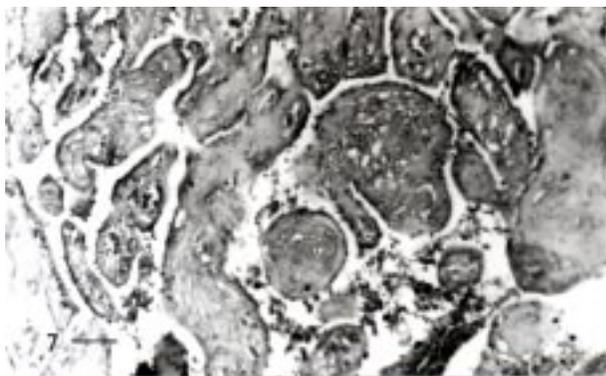


Figura 7. Región placentaria A con cambios de parénquima provocados por efecto de autólisis y cambio *post mortem* fetal. Barra: 105 μ m.

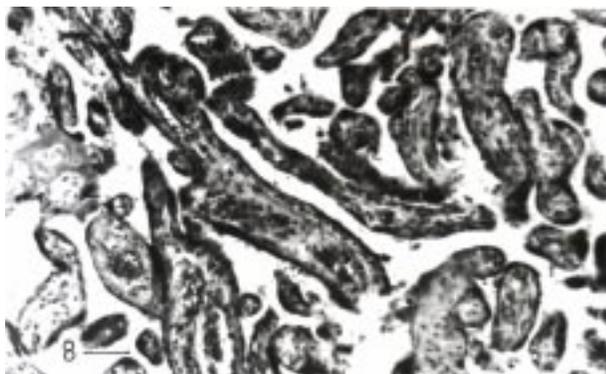


Figura 8. Región placentaria B con cambios menos acentuados que los observados en la figura anterior. Barra: 105 μ m.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos feto-placentarios obtenidos la muerte del feto papiráceo ocurre a las 16s del embarazo deducida por comparación con las mediciones realizadas del desarrollo fetal según parámetros de crecimiento encontrados en tablas de medidas internacionales (10). Desde este momento el gemelo A sufre un proceso de maceración resultado de la autólisis o desintegración espontánea de células y tejidos por la acción de enzimas autógenas. Por el contrario, su placenta sufre menos la maceración debido a la continua nutrición de la circulación materna (10). El feto papiráceo, según se describe en la literatura, es producto de una situación

desfavorable provocada por el síndrome de transfusión fetofetal o de la repartición desigual de blastómeras al momento de la división embrionaria primitiva con el deceso del gemelo más pequeño (11,12).

La placenta gemelar, biamniótica-monocoriónica aquí descrita presentó una placa coriónica continua y común por debajo del septum diamniónico la cual, anatómicamente puede desarrollar el síndrome de transfusión fetofetal por lo que se requiere una vigilancia permanente del gemelo B. Es un hecho conocido que durante este tipo de placentación surgen complicaciones debido al pasaje de sustancias trombotásticas desde el feto A hasta el B, a través de las comunicaciones intravasculares entre ambas placentas provocando alteraciones del sistema nervioso central, riñón y piel del feto B así como alteraciones del sistema de coagulación materna (5). La placentación monocoriónica se origina cuando la división de la masa embrionaria que dará origen a los dos gemelos monocigóticos ocurre después que el corión se ha desarrollado (12). Es común encontrar que los gemelos monocigóticos no comparten una igual masa de tejido veloso lo que influenciaría por supuesto al peso fetal. No se sabe si esto es debido a un disturbio primario de implantación con desarrollo placentario no uniforme o provocado por interacciones placentarias en una batalla por el espacio en el endometrio, evento que se conoció como, “trofotropismo” (12). Esto explicaría el por qué en el embarazo múltiple hay un hallazgo común de inserción marginal del cordón correlacionado con una masa placentaria más pequeña como la aquí demostrada.

La observación de una placenta pequeña asociada al feto papiráceo que se notó como replegada por el crecimiento exuberante de la placenta del feto B y la inserción marginal del cordón que se mostró rígidamente colapsado originaron una desigual distribución de vasos, con temporal hipoxia durante el momento en el cual muere el feto A.

Las inserciones marginales tienen una relativa escasez de ramificaciones de los vasos fetales superficiales (3) que en nuestro caso se observaron aplastados y amarillentos; son además susceptibles de romperse, comprimirse y provocar así la muerte fetal. La inserción marginal como la acá descrita tiene una elevada incidencia en la placentación gemelar (3,10). Es posible que, en la etapa de la segunda semana del desarrollo, el embrión se haya movido y orientado hacia el corión leve en vez de

quedar enfrentado al corión frondoso, originando un pedúnculo de conexión vascular excéntrico o marginal (12). Este dió origen a un cordón umbilical periférico; mientras que el embrión del gemelo B permaneció centrado originando una uniforme distribución de vasos en la placa coriónica. El gemelo B creció mientras que la región de su placenta se extendía en un mayor espacio por una mejor distribución de vasos y la del A permanecía con crecimiento reducido.

Por otro lado, la región placentaria A mostró rasgos de hematoma retroplacentario y probablemente antes de la cesárea ya la región permanecía desprendida en el útero. El aspecto de la decidua A, distinta a la del B parece confirmar este hallazgo. Recordemos además que hubo una ruptura de membrana 35h antes de la cesárea (1), la cual pudo provocar una corioamnionitis que al desarrollar una deciduitis pudo ser agente causal de desprendimiento placentario (13). El historial clínico de este caso reveló la aplicación de antibióticoterapia al momento del nacimiento del gemelo B. El edema del cordón del gemelo A, la presencia de numerosos macrófagos y el edema en los vasos son indicativos de corioamnionitis.

La presencia de macrófagos en la gelatina de Wharton requiere de un comentario adicional. Estos pueden haber sido atraídos por otros factores infecciosos como los derivados de la presencia de *Toxoplasma gondii*; titulaciones altas de anticuerpos contra este protozoo aparecen elevadas según el historial clínico. Además, los pacientes que sufren de anemia drepanocítica pueden originar úlceras en sus tejidos que fácilmente pueden infectarse y ser la atracción de numerosos macrófagos o leucocitos. Las crisis vasooclusivas originan valores elevados de bilirrubina que también provocarían un efecto atractivo de los macrófagos.

La incrementada deposición de fibrina observada es lo que se conoce en la patología placentaria (3) como deposición de fibrina del piso materno, fibrina perivelloso basal excesiva con infiltración de células X o fibrina intervelloso aumentada severa (*Gitterinfarkt*, según denominación alemana), la cual refleja la existencia de mala perfusión útero-placentaria, daño trofoblástico por proceso inmune o disturbios en la circulación materna por problemas de coagulación. Esto último coincide con la formación de trombos en los vasos vellosarios y finalmente el elevado porcentaje encontrado de incrementados depósitos de fibrina son causa de

muerte fetal (3).

Los cambios en la vellosidad placentaria como atrofia del citotrofoblasto, agregación de núcleos del sincitio, fibrosis del estroma velloso, colapso del espacio intervelloso, reducción o desaparición de vasos del estroma velloso, calcificaciones y hematoma retroplacentario son cambios que ocurren después de la muerte fetal (10). La enfermedad renal materna generalmente impide la culminación feliz del embarazo y este caso cursó con hipotrofia renal izquierda e hidronefrosis derecha según la historia clínica.

Si la muerte fetal, en el embarazo gemelar, ocurre después de la 16s de embarazo el sobreviviente está también en elevado riesgo de muerte intrauterina (14) y el síndrome de transfusión fetofetal puede ser causa de muerte fetal (15-18). La evaluación de este síndrome es de interés en nuestro caso por la sobrevivencia del gemelo B. Generalmente el síndrome se da las semanas 18 y 24 de gestación (10). El feto muere mucho antes; pero hay indicios de desarrollo discordante ya que un eco a las 16s reveló retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y la placenta por ser monocoriónica tuvo posibilidad de desarrollar el síndrome aunque hay casos donde no se da (3). En caso de anastomosis vascular es fácil encontrar un aumento de macrófagos en vellosidades hidrópicas del feto donador (3), en el caso nuestro feto A, cuyo cordón estuvo poblado por dichas células que posiblemente provienen de sus vellosidades o del espacio intervelloso por vía transplacentaria. No sabemos si el origen de tales macrófagos es fetal o materno. La placenta aquí procesada fue fijada en formalina y no hubo la oportunidad de tener en fresco el material para diagnosticar el síndrome mediante inyección de aire (3). El hecho de encontrar una cavidad amniótica más pequeña con supuesta ocurrencia de oligohidramnios, el RCIU del feto papiráceo y el tipo de placentación nos permiten inferir que antes de la semana 16 pudieron haber existido interconexiones vasculares entre ambas regiones de placenta A y B. Al momento de morir el feto A., mientras ocurre el proceso de fibrosis estromal vellositario en la placenta A existió la posibilidad de traspaso de material tromboplástico hacia el feto B y de aquí la importancia del seguimiento del sobreviviente.

La evaluación de las micrografías de las regiones placentarias A y B de ambos gemelos no nos informan mucho sobre las interconexiones vasculares. La zona del donador en casos donde no hay anemia

drepanocítica se describe en la literatura como inmadura e hidrópica o atrofiada e isquémica; la del receptor usualmente es más uniforme y congestionada (3). En nuestro caso se observan como si ambas estuviesen en la semana 35, con los cambios degenerativos más acentuados en el gemelo A por los procesos de maceración sufridos después de su muerte.

En general, aunque se han descrito más de 50 causas de muerte fetal intrauterina hay estudios que indican ausencia de causa alguna; la discrepancia se debe a la falta de estudios como el acá descrito (10). Muchos factores pudieran estar asociados o enmascarados por otros que dieran un resultado confuso al enfoque epidemiológico. En conclusión, un proceso de mala implantación al inicio de la embriogénesis, de un embarazo gemelar biamniótico monocoriónico originó una inserción del cordón periférica. Al colapsarse éste por expansión de la cavidad amniótica del sobreviviente, el cordón del sobreviviente en la placa coriónica común fue capaz de reclutar el territorio vascular del gemelo A que muere por la compresión del cordón y probablemente por el síndrome de transfusión vascular (3,12).

En un ambiente que favorece las infecciones, la hipoxia fetal, la mala perfusión placentaria, la anemia materna, la enfermedad renal materna, y el edema generalizado de la unidad feto-placentaria, todos estos factores de riesgo hicieron posible el camino indetenible hacia la muerte fetal.

REFERENCIAS

1. Castejón OC, Molinaro MP, Rivas AE, Scucces MG, Quiroz VY, Graterol IJ. La vellosidad placentaria en caso de anemia drepanocítica. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2003;63:107-114.
2. Castejón OC, Molinaro VM, De Zamora MG. La vellosidad placentaria en caso de primigesta infectada por *Plasmodium vivax* y tratada con cloroquina. *Gac Méd Caracas* 2001;109:345-351.
3. Lewis SH, Perrin E. *Pathology of the placenta*. New York: Churchill Livingstone; 1999.
4. Prompeler HJ, Madjar H, Klosa W, du Bois A, Zahradnik HP, Schillinger H, et al. Twin pregnancies with single fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:205-208.
5. Chen FJ, Villareal PC, Juarez AA. Twin pregnancy complicated by one intrauterine fetal death. Report of a case and review of the literature. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:352-355.
6. Laureti E, Giorgino FL. Intrauterine death of one fetus in twin pregnancy. *Minerva Ginecol* 1991;43:485-488.
7. Agüero O. Foetus compresus. *Rev Obstet Gynecol Venez* 1945;5:229-232.
8. Maneiro P, Jiménez E, Zapata L, Reumann W. Feto papyraceo en embarazo gemelar. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1987;47:68-71.
9. Villalobos N, López C. Síndrome del gemelo muerto. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62:11-15.
10. Gilbert-Barness E. *Potter's Pathology of the fetus and infant*. Vol 1. St Louis: Mosby Year Book; 1997.
11. Nessmann C, Larroche JC. *Atlante di patologia placentare*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 2001.
12. Benirschke K, Masliah E. The placenta in multiple pregnancy: Outstanding issues *Reprod Fertil Dev* 2001;13:615-622
13. Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the human placenta*. 4ª edición. New York: Springer-Verlag; 2000.
14. Vial Y, Hohlfeld P. Intrauterine death in twin pregnancy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1999;88:1435-1438.
15. Krayenbuhl M, Huch A, Zimmermann R. Single intrauterine fetal death in twin pregnancy. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998;202:60-63.
16. Wilczynski J, Jaczewski B, Nowakowska D, Wysocki K, Szaflik K, Oszukowski P, et al. Twin pregnancy complicated by intrauterine death of one twin. *Ginekol Pol* 2000;71:1482-1486.
17. Wagner DS, Klein RL, Robinson HB, Novak RW. Placental emboli from a fetus papyraceous. *J Pediatr Surg* 1990;25:538-542.
18. Jauniaux E, Elkhazen N, Vanrysselberge M, Leroy F. Anatomico-clinical aspects of papyraceous fetus syndrome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998;17:653-650.

Agradecimientos

A la coordinación administrativa de la Fac. Cs de la Salud por el fondo fijo institucional para el CIADANA. Al personal de historias clínicas del Hospital Central de Maracay por facilitar los datos clínicos del caso.

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.