

La variabilidad morfológica de la vellosidad placentaria hidrópica

Drs. Olivar C Castejón S*, Rafael Molina Vílchez**, Alba E Rivas A***, Omar Aguirre****, Ivis J Graterol S*****

RESUMEN

Este estudio se propone distinguir la diversidad de formas que adopta la vellosidad placentaria hidrópica en caso de aborto, mola hidatidiforme y displasia mesenquimal placentaria mediante una secuencia de imágenes logradas con microscopía de luz y electrónica de "barrido". Vesículas vellositarias procedentes de legrado, de diversos tamaños, fueron tomadas para ser procesadas con las técnicas rutinarias de hematoxilina-eosina y microscopía electrónica de "barrido". Los resultados en imágenes micrográficas demostraron la diferenciación histopatológica de la vellosidad en las tres lesiones mencionadas basadas en criterios morfológicamente ya establecidos en la literatura. Como hay diferencias en el origen, la morfología y la historia natural de estas vellosidades, esta secuencia nos permite identificar especímenes raros que se desvíen de las aquí mostradas.

Palabras clave: Identificación vellosidad hidrópica placentaria humana.

SUMMARY

Our proposal is to distinguish the diversity of forms of the placental hydropic villi in cases of abortion, hydatidiform mole and placental mesenchymal dysplasia throughout a serie of images with light microscopy and scanning electron microscopy. Vesicular villi of different forms obtained by curettage were observed with routine 5 µm thick sections stained with hematoxin eosine and

observed with scanning electron microscopy. These results in micrographs image showed the histopathologic distinction between the three types of lesions based on pathologic criteria mentioned in the literature. Because there are differences in the origin, morphology, and natural history of hydropic placental villous tissues it is important to identify and document rare specimens that deviate from the serie of cases here presented.

Key words: Identification human placental hydropic villi.

INTRODUCCIÓN

La degeneración hidrópica de la vellosidad placentaria ha originado una diversidad de cambios morfológicos los cuales van desde los observados en el aborto espontáneo no molar (1) hasta los cambios recientes observados en la displasia mesenquimal placentaria (2) pasando por los notados en la bien conocida mola hidatidiforme (3).

Estas modificaciones abarcan al componente trofoblástico de la vellosidad, el edema que ocurre en la región estromal, la variación del número de vasos sanguíneos estromales, cambios de la pared de estos, el tamaño de los vasos, así como el tipo de vellosidad afectada por el edema.

*Coordinador General del Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA) Prof. Titular en Biología celular, Fac. Cs. de la Salud, Universidad de Carabobo.

**Médico Obstetra-Ginecólogo. Hospital "Manuel Noriega". IVSS San Francisco Mbo. Edo Zulia.

***Estudiante del tercer año de la Escuela de Medicina. Fac de Cs.

de la Salud, UC. Beca servicio del CIADANA.

****Estudiante del área de posgrado Fac. Cs. Veterinarias. Instructor de Bioquímica de la UCV, Investigador asociado del CIADANA.

*****Prof. Agregado del Dpto. de Morfología Normal y Patológica de la Fac. Cs. de la Salud, UC. Investigador asociado del CIADANA.

Una secuencia de imágenes mostrando las variaciones morfológicas de la vellosidad hidrópica con las alteraciones señaladas en estas tres condiciones permite distinguir la diversidad de formas que adopta la vellosidad hidrópica según sea la lesión. Es notorio que los cambios hidrópicos de aborto espontáneo no molar puedan confundirse con los observados en mola hidatidiforme parcial (4), o de casos, ya estudiados por histopatólogos, como de mola hidatidiforme parcial, resulten finalmente en casos de displasia mesenquimal placentaria (5). Por otro lado, la hiperplasia, un carácter que permite distinguir la vellosidad hidrópica presente en mola hidatidiforme de la existente en casos de abortos, es difícil localizarla en las etapas tempranas de una mola hidatidiforme parcial (6). La ultrasonografía no resuelve este problema. Para el diagnóstico diferencial es necesario la aplicación de técnicas de microscopia de luz que nos permite una mejor evaluación del material sospechoso de mola predeterminado sonográficamente.

Una visión general de los rasgos externos e internos de la vesícula molar o no molar con técnicas de microscopia de luz y electrónica de barrido, en una secuencia de imágenes simultáneas, contribuyen con el diagnóstico diferencial de cambios morfológicos de la vellosidad hidrópica, enfatizando la necesidad del examen histopatológico de las lesiones y su correlación clínica. Una clasificación de la vellosidad hidrópica en estas condiciones diferentes será realizada para una mejor organización de los cambios de la vellosidad hidrópica.

En este trabajo se pretende mostrar los rasgos de la vellosidad hidrópica, con las técnicas arriba mencionadas, en una secuencia de lesiones que permiten una visión general de la variabilidad morfológica de esta alteración vellositaria y su relación con algunos de los aspectos clínicos de la paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Todos los materiales fueron obtenidos de especímenes por curetaje de pacientes que tuvieron abortos, diagnóstico de mola hidatidiforme parcial y de displasia mesenquimal placentaria. Secciones teñidas con hematoxilina-eosina de 4-5 μm de estos especímenes fueron revisados. Pequeños bloques de tejidos fueron procesados con técnicas de

microscopia electrónica de barrido (MEB) como convencionalmente se realizan microfotografías en cada tipo de lesión fueron tomadas con ambas técnicas. Imágenes de MEB, simultáneamente fueron interpretadas, en conjunto con las obtenidas con la microscopia de luz. El diagnóstico de vellosidad hidrópica fue basado en el criterio de Suster y Robinson (7); el de vellosidad hidrópica correspondiente a mola hidatidiforme parcial, según criterio de Szulman y Surti (8); el de displasia mesenquimal placentaria de acuerdo con el criterio histológico de Paradinas y col. (5). El hinchamiento de la vellosidad fue macro o microscópicamente observado. No se realizaron estudios de cariotipo; la muestra correspondiente a vellosidad hidrópica con displasia mesenquimal placentaria, a la cual se le trató de determinar el cariotipo, resultó fallida.

Pacientes

Caso 1. Paciente primigesta de 25 años de edad con diagnóstico de aborto incompleto a las 11 semanas de gestación. Presentó sangrado genital y dolor abdominal. Se practicó legrado uterino sin antecedentes de enfermedades infecciosas. Análisis anatomopatológico indicó vellosidad no molar, hidrópica. La vellosidad procedente de este caso la identificamos como v.p.h.1.

Caso 2. Paciente de 28 años de edad que ingresa con sangrado genital y aborto incompleto. Eco-gráficamente presenta útero pequeño con imágenes vesiculares hipoecoicas. Dolor en el hipogastrio. Determinaciones de βhCG por encima de 100 000 mU/mL. Se realizó legrado. Pacientes con antecedentes de hipertensión. Estudio anatomopatológico indicó mola hidatidiforme parcial. Vellosidad identificada como v.p.h.2.

Caso 3. Paciente primigesta de 25 años. Examen ecográfico de feto vivo a las 30 semanas con imágenes de vesículas hipoecoicas semejante a la mola hidatidiforme. Sin antecedentes de hipertensión. Valoración de laboratorio normal. Serología para VDRL, HIV, y toxoplasmosis negativo.

Determinación de βhCG y α -feto proteína normal. Rastreo morfogenético fetal normal. Perfil biofísico fetal de ocho puntos. Con perfil hemodinámico fetal indicando cambios de arterias uterinas semejantes a las que se describen como predictivos de preeclampsia. Feto con signos de retardo de crecimiento intrauterino (RCIU). Recién nacido

VELLOSIDAD PLACENTARIA

masculino que pesó 1 200 g. Ruptura de membrana a las 33 semanas. Placenta con inserción velamentosa del cordón.

Placentomegalia. Determinación del cariotipo del neonato resultó fallida. Evolución materna y neonatal aparentemente normal.

Las vellosidades placentarias se identifican como v.p.h.3 y v.p.h.4 las cuales se corresponden con vellosidades troncales terciarias, que se originan de la placa coriónica placentaria.

RESULTADOS

Las vellosidades del caso 1, identificadas como v.p.h.1 presentan trofoblasto atenuado, hipoplásico, con crecimiento no circunferencial, local y polarizado, sin atipia nuclear, sin vacuolización, cuando prolifera lo hace para originar vellosidades mesenquimales que darán origen a nuevas vellosidades.

Región estromal sin cisterna central avascular en la mayoría de las vellosidades (Figuras 1, 2), aunque la micrografía 1 presenta capilares de reducido diámetro. Tamaño de vellosidades hasta 2 mm.

Vellosidades del caso 2, identificadas como v.p.h.2, corresponden a las bien conocidas vesículas de mola hidatidiforme parcial que pueden alcanzar hasta un tamaño de 8 mm (Figuras 3, 4, 5). Regiones estromales laberínticas intercaladas con edema. Trofoblasto hiperplásico.

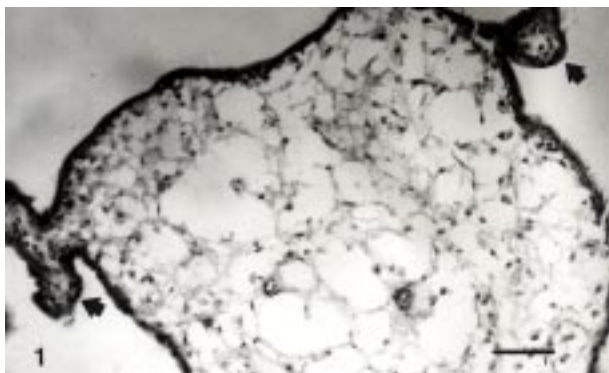


Figura 1. Sección de v.p.h.1 cuyo estroma con edema hidrópico se rodea de trofoblasto atenuado que presenta brotes mesenquimales (flechas). Barra: 149 µm. H y E

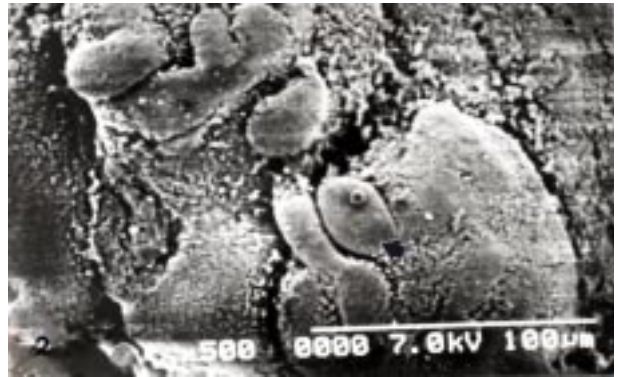


Figura 2. v.p.h. 1 vista con MEB. La flecha señala un brote sincisial.

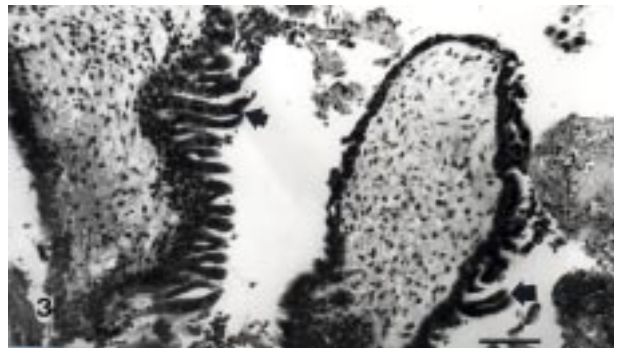


Figura 3. Dos secciones de v.p.h. 2 que muestra un trofoblasto hiperplásico. Bandas o montículos se notan (flechas) Barra: 140 µm. H y E.

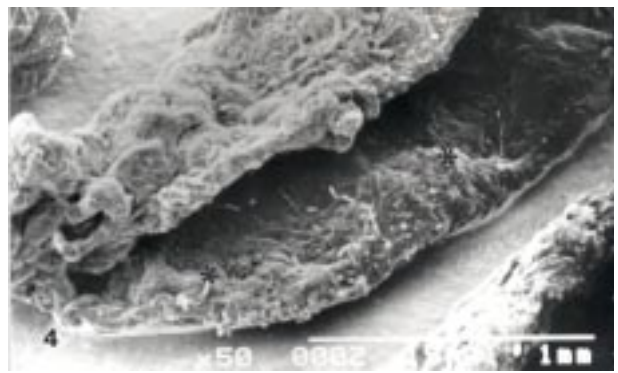


Figura 4. Vista externa de vesícula v.p.h. 2 con MEB que muestra profundas invaginaciones del trofoblasto (asteriscos).

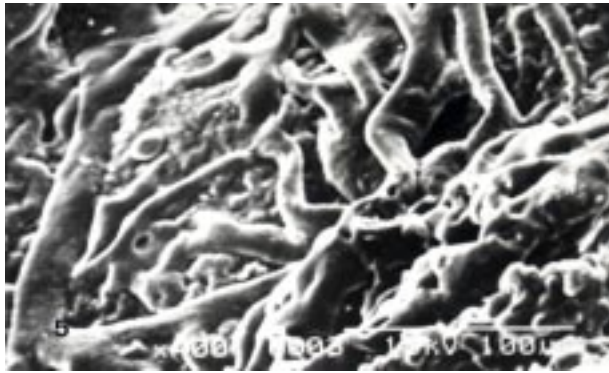


Figura 5. Un sector de la superficie de la vesícula de la Figura 4 mostrando el trofoblasto hiperplásico que corresponde a las bandas de la Figura 3.

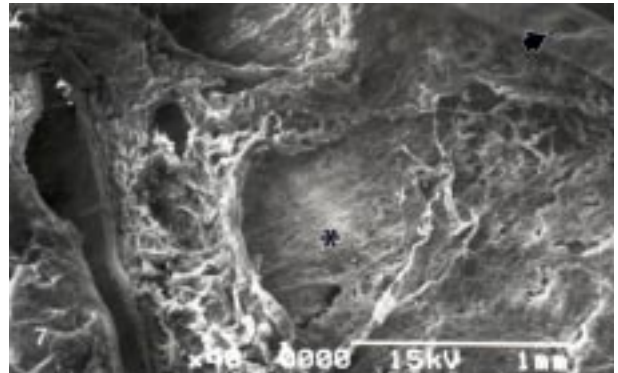


Figura 7. Panorámica de una v.p.h.3 mostrando la superficie externa (flecha) e interna (asterisco). Zonas agrietadas del trofoblasto (flecha) son artefactos provocados por la fijación.

Vellosidades del caso 3, identificadas como v.p.h.3 (Figuras 6, 7, 8), y v.p.h.4 (Figura 9) pertenecen a vellosidades troncales terciarias o sea con vasos, los cuales presentan dilataciones aneurismales o varicosas y trofoblasto no hiperplásico (Figura 8). Región estromal con cisterna central (Figuras 6, 9). La v.p.h.3 (Figura 6) con notables vasos de capa media bien desarrollada ocupando gran parte de la región estromal.

La v.p.h.4 (Figura 9) con regiones estromales también laberínticas semejantes a las que pueden verse en mola hidatidiforme. Ambas v.p.h.3 y v.p.h.4 pertenecen a la recién conocida displasia mesenquimal placentaria pero sin cambio corioangiomaatoide ni edema de vellosidad terminal.

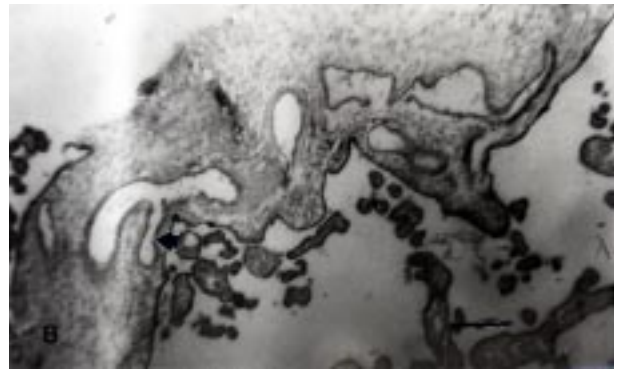


Figura 8. Sección de v.p.h.3 muestra una dilatación aneurismal (flecha) del vaso estromal característico de la displasia mesenquimal placentaria. Barra: 140 µm. H y E.

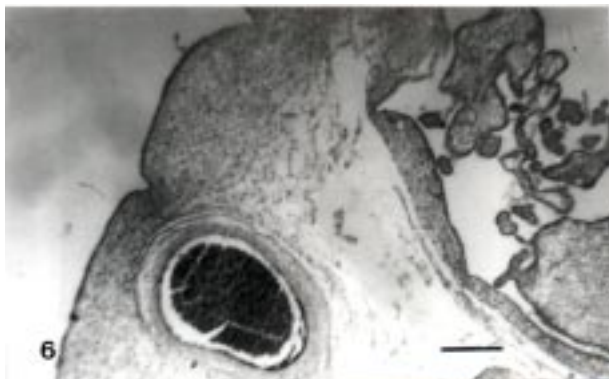


Figura 6. v.p.h.3 Con un vaso notorio que corresponde a una vellosidad troncal en el área cercana a la cisterna central. Compare su diámetro con el de las que se observan en el ángulo superior derecho. Barra:140 µm. H y E.

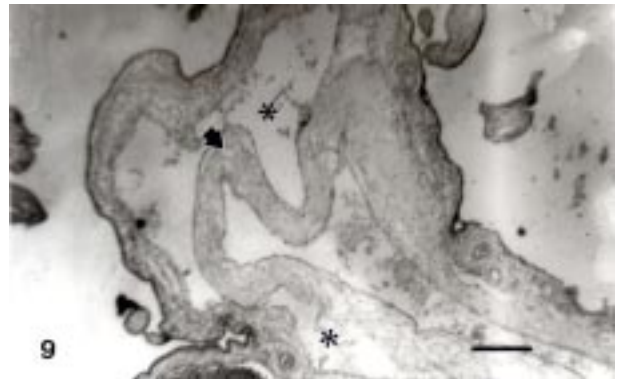


Figura 9. La sección de v.p.h.4 exhibe una banda de tejido conjuntivo (flecha) separada del estroma cortical quedando un espacio señalado por asteriscos. Barra: 140 µm. H y E.

DISCUSIÓN

La vellosidades identificadas como v.p.h 1 son las descritas en caso de aborto espontáneo, vellosidades normales de etapas tempranas del embarazo existentes en la zona ubicada entre corion leve y corion frondoso (9) y casos de muerte fetal ocurrida antes de la sexta a séptima semanas de gestación según fecha de última menstruación (6). Nuestro estudio demuestra que en caso de feto vivo detectado por ultrasonografía, con imágenes de vellosidades hipoecoicas, similares a la de mola hidatidiforme y observadas en el tercer trimestre, es posible pronosticar una displasia mesenquimal placentaria.

Los resultados presentados son útiles en el diagnóstico histopatológico que nos permite diferenciar la displasia mesenquimal de la mola hidatidiforme en base a la ausencia principal de la hiperplasia en el trofoblasto.

Los resultados además demuestran que si bien el estroma de la v.p.h.4 es similar al encontrado en algunas de las vellosidades de mola hidatidiforme nos revelan un trofoblasto atenuado y cambios en la pared del vaso estromal sin relación con enfermedad trofoblástica gestacional.

La distinción de estas vellosidades de las del embarazo molar o de la displasia mesenquimal placentaria puede a veces ser muy difícil, dificultándose la necesidad de obtener pronóstico e información terapéutica acerca de estas entidades. Es importante que la clasificación sea lo más exacta posible. La hiperplasia del trofoblasto ha sido evaluada (10) en el aborto hidrópico no molar, abortos del segundo trimestre no hidrópico y mola parcial mediante inmunotinción, utilizando un marcador de proliferación celular (PCNA). La vellosidad hidrópica mediante esta técnica mostró un índice de PCNA inferior al de la mola parcial pero no hubo diferencia significativa con respecto a la del aborto no hidrópico de la misma edad gestacional. Una posterior evaluación con un estudio análogo (11) utilizando la proteína Ki-67, en secciones de tejidos incluidas en parafina permitió distinguir vellosidades normales de las molares pero sin distinguir las dos variedades de vellosidades encontradas en la mola hidatidiforme (la parcial de la completa). Esto se logró posteriormente con otro estudio (4) de inmunohistoquímica que ayudó a la distinción de los tipos de vellosidades presentes en la mola hidatidiforme, separándola de la observada

en abortos resultando finalmente que la tinción con Ki-67 logra una mejor distinción que la notada con PCNA.

Un diagnóstico diferencial más exacto se obtiene utilizando cadena de reacción de la polimerasa (PCR) (12) aplicada al ADN de la vellosidad coriónica y al ADN materno, una técnica de genética molecular que emplea tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina, la cual ha sido consistente con el diagnóstico histopatológico y la citometría de flujo (13). Con esta técnica la presencia de tres alelos en la vellosidad en un locus simple se interpretó como mola parcial. La presencia de un alelo en la vellosidad diferente a todos los alelos maternos en un mismo locus se interpretó como mola completa.

Estas técnicas de anticuerpos monoclonales con PCNA y Ki-67, de biología molecular con PCR y de citometría de flujo (13) nos permiten reconfirmar el diagnóstico cuando haya alguna duda con las técnicas aquí señaladas o las presentadas mediante ultrasonografía. Las vellosidades del caso 1 y 2 son del dominio de la histopatología de la vellosidad hidrópica suficientemente descritas en la literatura. Las del caso 3 requieren especial atención. Como se describió en la sección sobre pacientes la sobrevivencia de feto en el tercer trimestre, opuesto a la que ocurre en mola hidatidiforme parcial, con imágenes ultrasonográficas o características macroscópicas de cambio molar en la vellosidad placentaria pero que histológicamente no corresponde a mola parcial y cariotípicamente tampoco a una triploidia, podemos estar de esta manera en presencia de un mal diagnóstico de mola parcial. A esta condición se le conoce como displasia mesenquimal placentaria o mola parcial falsa. Esto es lo que normalmente puede ocurrir en la consulta ultrasonográfica donde el obstetra puede confundir la imagen ultrasonográfica con la mola hidatidiforme, dejando dudas sobre la presencia del feto normal diploide.

Nuestro caso número 3 es similar al de los quince casos presentados por Paradinas y col. (5) quienes mostraron placentomegalia, vellosidad troncal hidrópica, dilatación aneurismal marcada de los vasos de la vellosidad, cambio corioangiomaatoides de los vasos y edema de la vellosidad terminal coexistiendo con fetos que pueden ser normales o teniendo los rasgos del síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad hereditaria provocada por anomalía en el cromosoma 11. Pero el caso presentado por nosotros no mostró cambio corioangiomaatoides ni vellosidad terminal edematosa. La literatura (14)

reporta dos casos con displasia mesenquimal placentaria de los cuales uno no presentó el cambio corioangiomasitosis de los vasos en la vellosidad hidrópica, lo que coincide con lo observado en este trabajo. Como se comprenderá las v.p.h.3 y v.p.h.4 no están relacionadas con hiperplasia ni desorden trofoblástico gestacional alguno sino más bien con malformaciones congénitas, embarazos de alto riesgo complicado con parto prematuro o muerte intrauterina (5,14).

Por otro lado, existe el informe de un caso (15) de este tipo de vellosidad troncal placentaria hidrópica provocada por una deficiencia de deshidrogenasa 3 β hidroxisteroide debido a hiperplasia adrenal congénita fetal. La v.h.p.3 de nuestro caso es similar también al caso 8 de Paradinas y col. (5) al presentar edema de vellosidad troncal con dilatación aneurismal, sin hiperplasia y sin edema de vellosidad terminal. Ellos pensaron que su caso 8 era triploidia derivada maternalmente o un mosaico. En nuestro caso la determinación cariotípica quedó imposibilitada. Cuando por ultrasonografía se nota la sobrevivencia fetal a término, en estudios con imágenes de mola hidatidiforme, casi siempre, sostiene Paradinas y col. (5) está relacionada con el mosaicismo. Las cromosopatías fetales entre las 11 y 15 semanas de gestación, como trisomías 13,18 y 21, triploidías y monosomías x fueron sistemáticamente asociadas a edema fetal y placentario (16). En estos estudios de embarazos con aneuploidías, sin interrupción de la gravidez con el uso de biopsia de vellosidad coriónica, se ha descrito un defecto cardiovascular fetal que provoca una reducción en la circulación vellosa originándose edema estromal generalizado de la vellosidad. Si bien la mayoría de los cambios hidróticos se asocian con anomalías estructurales cromosómicas ellos se encuentran con aproximadamente igual frecuencia en placentas con cariotipo normal o anormal (1).

La secuencia de imágenes mostrada permite orientar los estudios futuros mediante la identificación histológica de los cambios observados en distintas lesiones. Como hay diferencias en el origen, morfología y la historia natural de los tejidos vellosos placentarios hidróticos (17) es importante identificar y documentar especímenes raros que se desvían de las imágenes aquí presentadas.

La organización laberíntica del estroma observada en la v.p.h.4, descrita también por Szulman y Surti (8) en casos de mola parcial, tiene su explicación en nuestro caso. Una vez que el fluido se

mueve desde el espacio intervelloso hacia dentro de la vesícula, el estroma periférico cortical, debajo del trofoblasto, puede ser separado en forma de una banda constituida por tejido conjuntivo. Esta banda de tejido estromal queda separado por un espacio entre la banda y la membrana basal del trofoblasto. Este espacio subyacente al trofoblasto puede ser continuo o no en la periférica del estroma cortical. Si es continuo la presión del movimiento de fluido desde afuera de la vesícula invagina la banda de estroma cortical hacia el espacio ocupado por la cisterna central. Si este movimiento se realiza periféricamente en varios puntos de la banda se produce un estroma con la organización laberíntica, es decir, una banda de estroma que presenta evaginaciones e invaginaciones, con trayecto sinusoidal.

Las corrientes de fluido que han sido identificadas con microscopia electrónica de barrido en mola hidatidiforme (18) es posible que también den origen al estroma laberíntico de la v.p.h.4 sustentando, en parte, la explicación dada.

Las imágenes de v.p.h.3 y v.p.h.4 corresponden al primer diagnóstico de displasia mesenquimal placentaria observada en Venezuela y constituyen una ampliación al trabajo previamente realizado (19) con técnicas de microscopia de luz electrónica de barrido donde se describe la superficie externa e interna de estas vellosidades tomadas del paciente, caso 3.

Si bien la patogénesis de estos cambios tiene un carácter multifactorial (19) la gran mayoría de ellos están bajo la influencia de anomalías cromosómicas.

Agradecimientos

Al fondo fijo institucional de la Fac. Cs de la Salud para el CIADANA por intermedio de la coordinación de administración del núcleo Aragua. Al centro médico maternidad la Floresta Maracay, Hospital Central de Maracay y Hospital Manuel Noriega Trigo, IVSS, del estado Zulia por facilitar historial clínico y material enviado para estudio.

REFERENCIAS

1. Novak R, Agamanolis 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.

VELLOSIDAD PLACENTARIA

2. McCowan LM, Becroft DM. Beckwith-Wiedeman syndrome, placental abnormalities, and gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol* 1994;83:813-817.
3. Jauniaux E. Partial Moles: From posnatal to prenatal diagnosis *Placenta* 1999;20:379-388.
4. Ostrzega N, Phillipson J, Liu P. Proliferative activity in placentas with hydropic change and hydatidiform mole as detected by Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen immunostaining. *Am J Clin Pathol* 1998;110:776-781.
5. Paradinas FJ, Sebire NJ, Fisher RA, Rees HC, Foskett M, Secki 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.
6. Lewis SH, Perrin E. *Pathology of the placenta*. New York: Churchill Livingstone 1999.
7. 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.
8. 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.
9. Fujikura T, Ezaki K, Nishimuna H. Chorionic villi and syncytial sprouts in spontaneous and induced abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980;59:509-512.
10. Jeffers MD, Grehan D, Gillan JE. Comparison of villous trophoblast proliferation rate in hydatidiform mole and non molar abortion by assessment of proliferating cell nuclear antigen expression. *Placenta* 1994;15:551-556.
11. Shammel 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.
12. Bell KA, Van Deerlin V, Addya K, Clevenger CV, Van Deerlin PG, Leonard DG. Molecular genetic testing from paraffinembedded tissue distinguishes nonmolar hydropic abortion from hydatidiform mole. *Mol Diagn* 1999;4:11-19.
13. Rua S, Comino A, Fruttero A, Abrate M. DNA flow cytometric analysis of abortions. A simple method for detects triploidy and tetraploidy in the trophoblastic cells. *Pathologica* 1995;87:107-111.
14. Hee-Jae J. Placental mesenchymal dysplasia with different DNA ploid patterns. *Placenta* 1999;20:A35.
15. Furuhashi M, Oda H, Nakashima T. Hydrops of placental stem villi complicated with fetal congenital adrenal hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:101-104.
16. Jauniaux E, Hustin J. Chromosomally abnormal early ongoing pregnancies correlation of ultrasound and placental histological findings. *Human Pathol* 1998;29:1195-1199.
17. Fukunaga M, Endo Y, Ushigone S. Clinicopathologic study of tetraploid hydropic villous tissues. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:596-572.
18. Castejón OC, Belouche CR, Morett de Castejón V. Microscopia electrónica de barrido del estroma de la vellosidad molar. *Rev Obstet Gynecol Venez* 1998;58:17-22.
19. Castejón OC, Vilchez M, Microscopia electrónica de barrido de la vellosidad placentaria hidrópica. *Rev Obstet Gynecol* 62 (en prensa).

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.