

# La vellosidad placentaria en caso de disritmia cerebral o epilepsia

Drs. Olivar C. Castejón S, Norka Robles, Virginia Morett de Castejón, Italo Pacheco

CIADANA, Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo

## RESUMEN

*Con el propósito de conocer el estado de la barrera placentaria en caso de una paciente con epilepsia, muestras de placenta fueron tomadas inmediatamente posparto y observadas con las técnicas convencionales de microscopia de luz y electrónica.*

*Especímenes comparados con los de embarazo sin epilepsia, con técnicas de fijación por inmersión controles apareados de la misma edad y muestreo sistemático del placentoma revelaron: vellosidades de aspecto similares a las observadas en caso de hipermadurez o pre-término, preeclampsia y ocasionales figuras de vellosidades intermedias maduras con deficiencia de la vellosidad terminal. Se observó hipercapilaridad, edema del estroma y vacuolas en el sincitio y estroma. A pesar de que no hubo resultado fetal adverso las imágenes son indicadoras e ilustrativas de hipoxia temporal y ligero sufrimiento fetal de interés clínico para el manejo de este tipo de paciente de alto riesgo.*

*Palabras clave: Placenta humana. Vellosidad. Epilepsia.*

## SUMMARY

*With the proposal of studying the placental barrier in a case of pregnancy associated with epilepsy samples of placenta were taken immediately postpartum and observed with conventional techniques of electron and light microscopy.*

*Specimens compared with those of pregnancy without epilepsy, with fixation by immersion stains, gestational age — matched control's and systematic sampling of placentoma revealed: villi of similar features to the observed in cases of hypermutability or preterm maturation, preeclampsia, and occasional aspect of immature intermediate villi with terminal villi deficiency. Hypercapillarity, stromal edema, stromal and syncytial*

*vacuoles were observed. In spite of that there were not adverse results in these images they are illustrative of temporal hypoxia and certain fetal distress of clinical importance in these high risk patients.*

*Key words: Human placental. Villi. Epilepsy.*

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un síndrome neurológico en el cual se presentan crisis, generalmente recurrentes, de aparición brusca, debidas a descarga neuronal excesiva y paroxística (1).

Las crisis epilépticas durante el embarazo pueden ser una amenaza para la salud materna y fetal (2). En mujeres con historia de epilepsia el embarazo puede ser de alto riesgo. Embarazadas con epilepsia tienen un ligeramente aumentado riesgo de ciertas complicaciones (3), como abruptio placentae o preeclampsia, por ejemplo. Neurólogos, obstetras, perinatólogos y médicos de emergencias han insistido en los aspectos de planificación del embarazo en este tipo de pacientes antes de la concepción, efectos del embarazo sobre el control de las crisis, efecto de las crisis sobre el feto, de los anticonvulsivantes sobre el mismo y en general, de la evaluación de los ataques durante el embarazo (2). Como se conoce poco relativamente sobre las características zonales de la placenta desarrollada y su relación a la condición y resultado del feto, es nuestro interés describir aquí las características de la vellosidad placentaria en este caso de alteración neurológica. La placenta perteneció a una paciente donde la frecuencia de las convulsiones transcurre durante el embarazo sin cambios, con control

riguroso de las crisis desde los doce años de edad, sin modificación o ajuste de la monoterapia. La presencia de ataques que pueden llevar a muerte fetal, nacido muerto, aborto y muerte neonatal por un lado y la teratogenicidad de las drogas anti-convulsivantes, por el otro, justifican el estudio, en estas pacientes, de la vellosidad de la placenta donde los resultados obtenidos no son adversos para el feto. En la patología placentaria (4-6) se han descrito las alteraciones del árbol veloso con referencia a enfermedades metabólicas, vasculares, infecciosas, hereditarias y del desarrollo, más no así con respecto a alteraciones neurológicas de naturaleza epilépticas. Los anticonvulsivantes atraviesan la placenta y pasan la barrera hematoencefálica del feto (7). Conocer la condición estructural de la barrera placentaria en esta complicación del embarazo, la cual evalúa si hay o no disfunción placentaria, resulta de interés para el equipo médico interdisciplinario mencionado arriba.

Se trata de describir los rasgos resaltantes de la vellosidad placentaria procedente de un caso de embarazo con epilepsia, terapéuticamente bien controlado y sin resultado adverso fetal, con las técnicas de microscopia de luz y microscopia electrónica de transmisión y barrido.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La muestra se tomó de una paciente de 28 años con historial clínico de control riguroso de las convulsiones desde la edad de 12 años. Biopsias de placenta de 39 semanas obtenida por cesárea se recogieron inmediatamente en la sala de parto e introducidas al fijador, por inmersión, en 2,5% glutaraldehído-formaldehído con buffer cocodilato 0,1 M, pH 7,4, para ser procesadas con las técnicas convencionales de microscopia electrónica de transmisión (MET) y barrido (MEB). Material adicional fue tomado para ser procesado con las técnicas de H - E de la microscopia de luz (ML).

### Microscopia de luz

Muestras de vellosidades pertenecientes a las últimas ramificaciones del árbol veloso, conocidas como "ramuli chorii", fueron cortadas en láminas de 3 - 5  $\mu\text{m}$  en parafina, observadas en un fotomi-

croscopio estándar clínico, Zeiss con cámara MC63A (West Germany) y comparadas con secciones similares de placentas procedentes de embarazos no complicados con epilepsia, como control. Secciones de 8  $\mu\text{m}$  en parafina fueron cortadas para su observación con las técnicas de MEB.

### Microscopia electrónica de barrido

Los cortes para ML de 8  $\mu\text{m}$  fueron procesados para MEB según método modificado de Boyde y Reid (8) y procedimientos indicados por nosotros en trabajo reciente (9).

### Microscopia electrónica de transmisión

Se tomaron muestras como se indicó anteriormente y procesadas para MET. Secciones de 1  $\mu\text{m}$  se tiñeron con azul de toluidina para orientación topográfica y microfotografiadas para la observación de la barrera placentaria.

## RESULTADOS

Microfotografía - MEB (Figura 1) en secciones de vellosidades intermedias maduras (VIM) de 8  $\mu\text{m}$  mostraron vellosidades terminales de aspecto globuloso, con estroma que contiene capilares repletos de glóbulos rojos anucleados. Éstas, en general, suelen ser cortas. En su estroma siempre se observan capilares bien conformados con glóbulos rojos, casi hemoconcentrados. En muchos de los capilares observados sólo hay espacios en su luz para el tamaño de los glóbulos rojos. Cuando se observan cortadas transversalmente las VIM a 1  $\mu\text{m}$ , se aprecia buena preservación de la membrana placentaria. Hiper-capilarización del estroma se nota en algunas de ellas (Figura 2). Hay casos de VIM que presentan las vellosidades terminales en su extremo a manera de hoja de trébol (Figura 3). En caso de ser cortadas transversalmente se observa el aspecto mostrado en la Figura 4. Se observaron VIM que demuestran un espacio vacío por debajo de la membrana basal que sostiene al trofoblasto, el cual aparenta corresponder a la existencia de un fluido que fue eliminado durante el proceso de desecado por punto crítico (Figura 5). Este espacio vacío se corresponde con el observado en cortes de 1  $\mu\text{m}$  según la Figura 6. Con las técnicas de MEB se pudo notar espacios similares alrededor de capilares

del estroma (Figura 7). La MET confirma la existencia de tales espacios, además la desorganización de la membrana basal que sostiene al trofoblasto, así como vesículas redondas en el estroma vellositario (Figura 8). En algunos de los capilares, del estroma se notan glóbulos rojos que ocluyen su luz como también se pudo notar en el patrón normal (Figura 9). En muchas de estas vellosidades se notaron estos cambios que parecen desorganizar la citoarquitectura del estroma. Cuando se realizan mediciones del diámetro de las VIM y de las terminales, al ser comparadas con el diámetro de las normales, estas mediciones resultaron ligeramente mayores de acuerdo con los datos de la literatura: de 40 - 80  $\mu\text{m}$  para las VIM y 30 - 80  $\mu\text{m}$  para las terminales (10). Ocasionalmente se observaron VIM rectas, derechas, sin vellosidades terminales a los lados o ramificaciones laterales (Figura 10). En general, el panorama del árbol vellositario se muestra conformado por vellosidades troncales fibróticas trombosadas y VIM escondidas por numerosas vellosidades terminales globulosas asociadas a éstas. Estas dos últimas a veces se organizan para dar una imagen similar a la observada en casos de preeclampsia o hipermadurez placentaria. Se notaron regiones de la placenta con numerosos nódulos placentarios sincitiales.

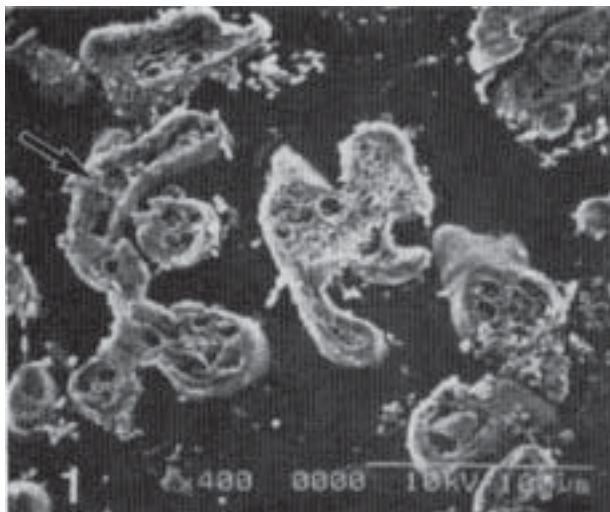


Figura 1. Se observan vellosidades intermedias maduras (flecha), cortas. Las terminales se notan globulosas.

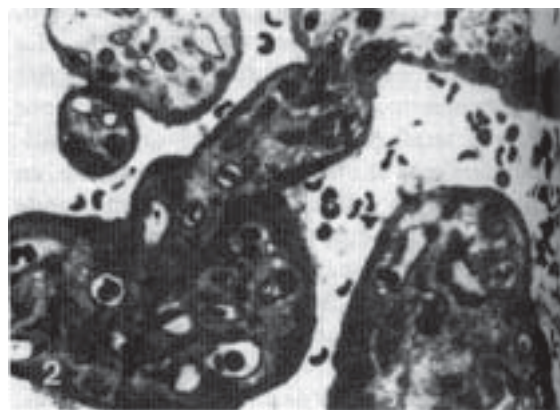


Figura 2. Sección de 1  $\mu\text{m}$  de la vellosidad la cual exhibe integridad de la barrera placentaria. Múltiples cortes transversales de capilares, del estroma se notan con glóbulos rojos en su luz. 625 X.

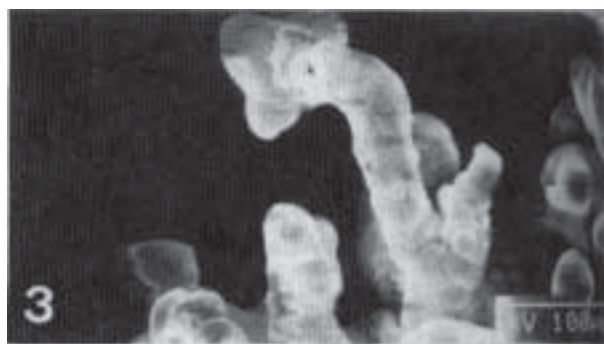


Figura 3. La extremidad de una vellosidad intermedia madura, con múltiples vellosidades terminales, en el centro de la figura.

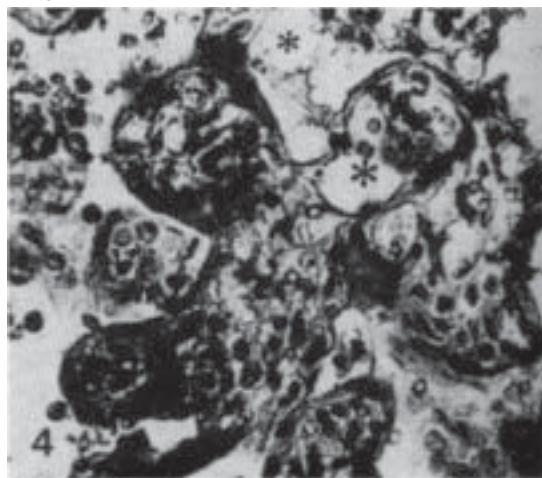


Figura 4. Corte transversal de la vellosidad de 5  $\mu\text{m}$  que demuestra múltiples ramificaciones terminales con numerosos capilares del estroma. Los asteriscos indican edema. 625 X.



Figura 5. Por debajo del sincitio (flecha) se observa un espacio vacío en la periferia del estroma vellositario que se retrae.

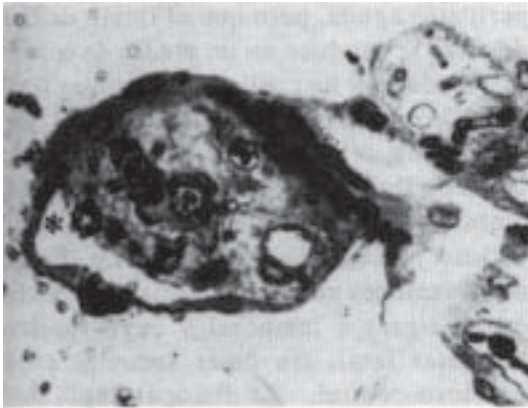


Figura 6. Sección semidelgada (1 µm) de la vellosidad la cual confirma el espacio (\*) de la Figura 5. 625 X.

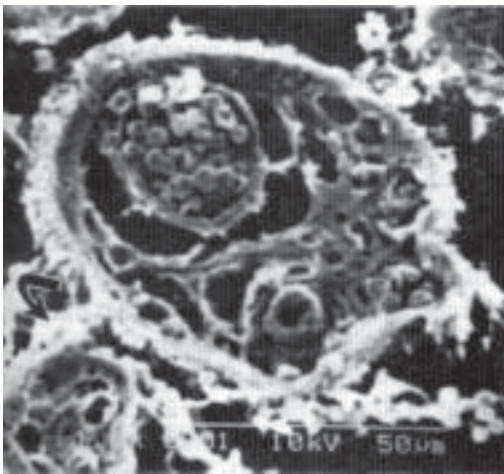


Figura 7. Vellosidad que demuestra un estroma desorganizado por salida de fluido desde el capilar que se observa trombosado y contraído. Se nota (flecha) trombo intervilloso.

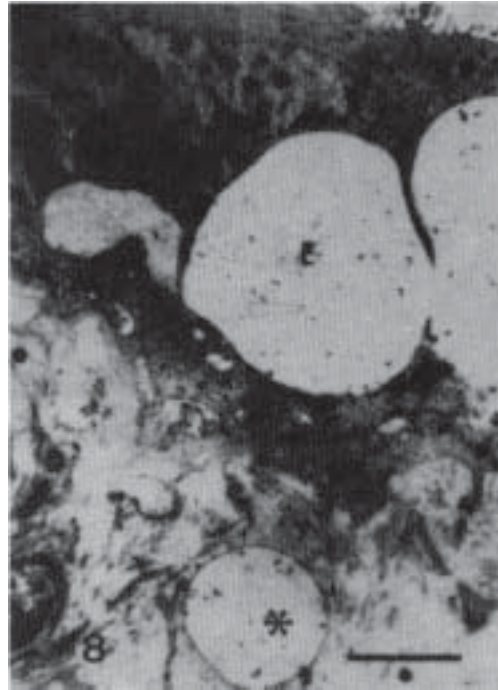


Figura 8. Micrografía de MET en la cual el espacio debajo del trofoblasto sugiere edema (E), se observa vesícula transportadora (\*) de fluido en el estroma. Barra: 0,5 µm.



Figura 9. Microfotografía de MET del patrón normal con estasis de glóbulos rojos en la luz reducida de un capilar. Barra: 0,5 µm.

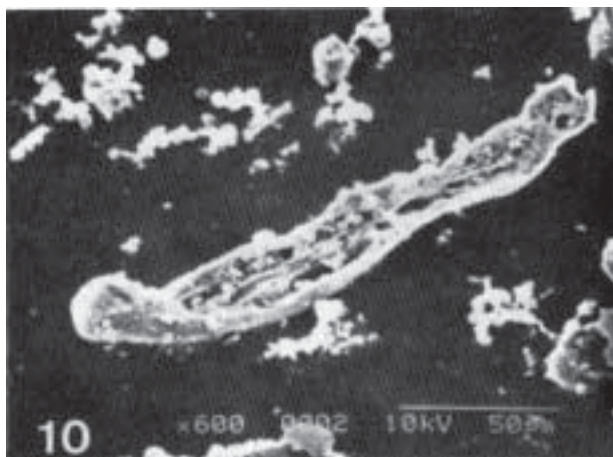


Figura 10. Típica vellosidad intermedia madura, recta, con deficiencia de vellosidades terminales.

## DISCUSIÓN

Los resultados demuestran algunas vellosidades hipercapilarizadas con glóbulos rojos, casi hemocentradas (poca distancia entre uno y otro). Esto indica hipoxia y disminución de la velocidad del flujo a nivel de vellosidades terminales. Convulsiones tónico-clónicas generalizadas causan hipoxia feto-materna y acidosis. La literatura reporta casos de aborto y nacidos muertos. Una crisis breve tónico-clónica deprime la frecuencia cardíaca fetal por más de 20 minutos y, más duraderos o repetitivos, pueden resultar nocivos a la salud materno-fetal (3) y provocan la muerte de uno de ellos o de ambos (2). Esta ligera hipercapilarización observada en algunas vellosidades, no llega a visualizarse como redes capilares ramificadas existentes en situaciones más críticas de hipoxia.

Los espacios vacíos, por debajo del trofoblasto y alrededor de los capilares, indican edema del estroma muy probablemente provocado por obstrucción de los mismos eritrocitos que al quedar inmobilizados en el interior del capilar, se amontonan o fusionan unos sobre otros y originan trombos que darían lugar a una presión hidrostática elevadísima en el resto del capilar con la salida subsiguiente de plasma hacia el espacio intersticial del estroma vellositario. Esta salida intempestiva de fluido es capaz de levantar al trofoblasto y provocar la pérdida de la

integridad del sincitio como se observa en la Figura 8, lo que origina de hecho la disfunción placentaria. Esta situación agrava aún más la situación de hipoxia por imposibilitar el intercambio gaseoso. La disminución del flujo sanguíneo dentro del capilar y el depósito en el espacio intervelloso de trombos maternos, empeora el intercambio de nutrientes y gases en la barrera placentaria. La hipoxia eleva el hematocrito fetal y por consiguiente la viscosidad de la sangre, la cual daña la perfusión fetoplacentaria como ha sido demostrado en embarazos con limitación del crecimiento intrauterino (11).

La presencia de VIM con muy pocas vellosidades terminales (Figura 10), conocidas en la literatura como VIM con deficiencia de vellosidades terminales, fue ocasionalmente observada: tres de ellas en todo el muestreo. Estas se han reportado en casos de inminente asfixia fetal, típicas de hipoxia periparto aguda, pero que el inicio de la formación de ellas se produce en un medio de hipoxia y son originadas por un crecimiento capilar fetal reducido (4). Además, pueden observarse en caso de restricción del crecimiento intrauterino, con velocidad de flujo diastólico terminal ausente en arteria umbilical, la cual evidencia mal desarrollo del árbol vellosito placentario terminal (12). En general, las observaciones son indicadoras de hipoxia en la placenta, ligera o temporal y cuyo resultado fue de bienestar fetal, sin dejar secuelas en el sistema nervioso central. La fisiopatología de la asfixia perinatal (13), señala que los fetos cuentan con diversas estrategias de adaptación ante la asfixia que origina hipoxia, mediante mecanismos como la glucólisis anaerobia, liberación de glucosa, índice de metabolismo bajo y reserva de glucógeno, entre otros. El feto sano tolera bien una sola convulsión generalizada, pero hay casos de hemorragia intracraneal y abortos, y las crisis durante el parto producen hipoxia fetal transitoria y bradicardia prolongada (2). Las imágenes aquí presentadas sugieren, aun y cuando ha existido un riguroso control terapéutico de anticonvulsivantes y seguidas las orientaciones para este tipo de paciente de alto riesgo, la necesidad de minuciosa atención al control clínico del edema. Sin existir, después de las 20 semanas de embarazo una ganancia de, aproximadamente, 2 kg por semana, todavía es notable al examen histológico placentario la observación de edema intercelular en el estroma.

Las vellosidades del ramuli chorii de la placenta en este tipo de pacientes son bastante similares a las

reportadas en caso de hipermadurez o de pre - término y a las de preeclampsia. En este último caso de enfermedad hipertensiva, esta observación llama la atención porque esta enfermedad también cursa con crisis convulsivas durante el embarazo.

Si bien este estudio, de carácter preliminar, describe caracteres de mal desarrollo del árbol veloso con VIM cortas y globulosas, a diferencia de lo que ocurre en caso normal, sería de interés, para completar el diseño, examinar las placentas procedentes de abortos o nacidos muertos de este tipo de paciente. Las imágenes aquí mostradas permiten además un mejor entendimiento de la lesión sufrida por la barrera placentaria en caso de sufrimiento fetal agudo.

En condiciones "in vitro", las vellosidades incubadas en baja tensión de O<sub>2</sub> (hipoxia) estimulan la producción de citoquinas inflamatorias que dañan el sistema endotelial materno (14). Si esto también ocurre a nivel de los endotelios del estroma de la vellosidad queda a ser dilucidado.

#### Agradecimientos

A la Coordinación Administrativa del Núcleo Aragua, por el fondo fijo institucional de la Facultad de Ciencias de la Salud, CIADANA para reactivos, materiales y servicios. A la Sra. Carmen Espinoza por su asistencia técnica en la preparación de láminas histológicas.

#### REFERENCIAS

- Zaninovic V. Alteraciones neurológicas y embarazo. En: Rodrigo Cifuentes B, editor. Obstetricia de alto riesgo. 4ª edición. Cali, Colombia: Aspromédica; 1994.p.767-797.
- Shuster EA. Crisis epilépticas en el embarazo. En: Jagoda A, Riggio F, Riggio S, editores. Tratamiento de la crisis epilépticas en el servicio de urgencias. Clin Med Urgencia North Am 1994;4:1083-1098.
- Pennell PB. Epilepsy and eclampsia. En: Twelve V, editor. General neurology I. Neurologic complications of pregnant woman. Minneapolis - Minnesota: 1998;7 AC006-1 a 7AC006-20.
- Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 3ª edición. New York: Springer - Verlag; 1995.
- Fox H. Pathology of the human placenta. 2ª edición. Londres: A W B Saunders; 1997.
- Altshuler G. Pathology of the placenta. En: Gilbert - Barness, editor. Pother's pathology of the fetus and infant. St Louis, Missouri: Mosby; 1997.p.241-280.
- Yerby MS, Devinsky O. Epilepsy and pregnancy. Neurological complications of pregnancy. New York: Raven Press, Ltd; 1994:45-64.
- Boyde A, Reid A. A new method of scanning electron microscopy for imaging biological tissues. Nature 1983;302:522-523.
- Castejón OC, Robles N, De Castejón VC. La vellosidad placentaria en caso de meroanencefalia. Rev Obstet Ginecol Venez 1999 (en prensa).
- Kaufmann P, Luckhardt M, Leiser R. Three - dimensional representation of the fetal vessel system in the human placenta—A review. Trophoblast Res 1988;3:113-137.
- Kingdom J C P, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:271-286.
- Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman A W F, Greer IA, Kingdom J C P. Intrauterine growth restriction with absent end - diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of terminal placental villous tree. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1534-1542.
- Williams CE, Mallard C, Tan W, Gluckman PD. Fisiopatología de la asfixia perinatal. En: Shankaran S, editor. Asfixia perinatal. México: Interamericana - Mc Graw - Hill; 1993.p.327-344.
- Benyo DF, Miles TM, Conrad KP. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from human placenta. J Clin Endocrinol Metab 1977;82:1582-1588.

Dirección de la correspondencia:

Prof. Olivar C. Castejón. CIADANA, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Apdo 4944. Núcleo Aragua, Maracay. Telf: 710627. Fax 710647.