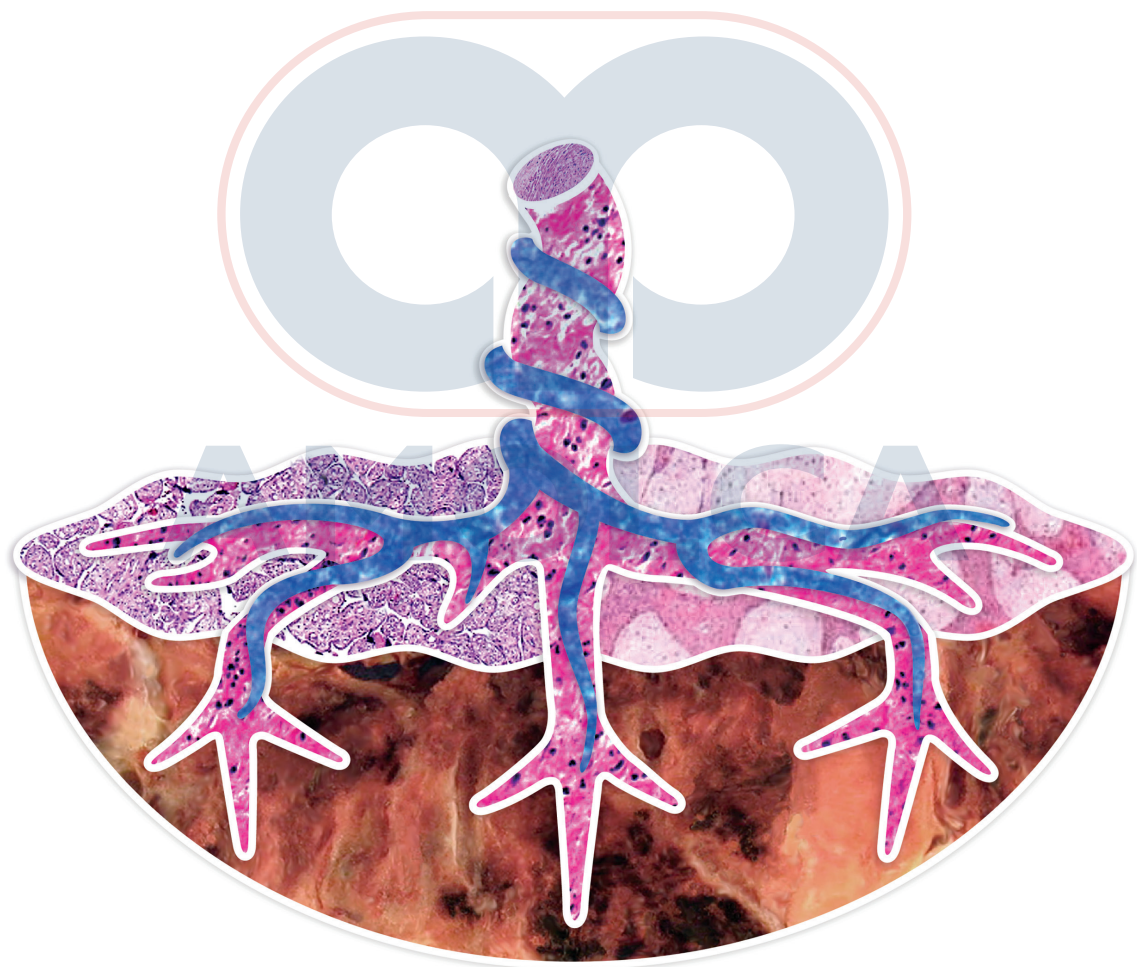


DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

Placenta

SEGUNDA EDICIÓN

HEEREMA-MCKENNEY | POPEK | DE PAEPE



2022



DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

Placenta

SEGUNDA EDICIÓN

Amy Heerema-McKenney, MD

Directora de Patología Perinatal
Instituto de Medicina de Laboratorio y Patología Robert J. Tomsich
División de Anatomía Patológica
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio, EE. UU.

Edwina J. Popek, DO

Profesora de Patología y Pediatría
Facultad de Medicina de Baylor
Texas Children's Hospital Pavilion for Women
Houston, Texas, EE. UU.

Monique E. De Paepe, MD, MSc

Profesora de Patología y Medicina de Laboratorio
Women and Infants Hospital
Facultad de Medicina Alpert de la Universidad de Brown
Providencia, Rhode Island, EE. UU.

Secuencia de infección del líquido amniótico (respuesta inflamatoria fetal y materna)

PUNTOS CLAVE

TERMINOLOGÍA

- Secuencia de infección del líquido amniótico (AFIS, por sus siglas en inglés)
 - Respuestas inflamatorias fetal y materna ante la infección ascendente de la cavidad amniótica causada por la flora cervicovaginal
 - La respuesta materna se observa en las membranas y la placa coriónica
 - La respuesta fetal se observa como vasculitis umbilical y de la placa coriónica
- Inflamación intraamniótica, infección o ambas (triple I)
 - El término *triple I* propone el reemplazo del diagnóstico clínico (no histológico) de corioamnionitis

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

- Corioamnionitis pretérmino: mayor tasa de cultivos positivos
- Corioamnionitis a término: por lo general, tiene cultivos negativos y PCR bacteriana negativa (inflamación intraamniótica estéril)

ASPECTOS CLÍNICOS

- 66-75 % de las mujeres con inflamación significativa en las membranas son asintomáticas

- Cerca del 40 % de los partos prematuros están asociados con corioamnionitis histológica
- Mientras mayor sea el grado y el estadio de respuesta inflamatoria fetal y materna, mayor será el riesgo de infección neonatal.

MICROSCÓPICO

- Las respuestas inflamatorias agudas materna y fetal se gradúan según severidad y se estadian según extensión, e implican la duración de la respuesta
- Rara vez se identifican bacterias en las membranas; su presencia indica colonización severa

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PRINCIPAL

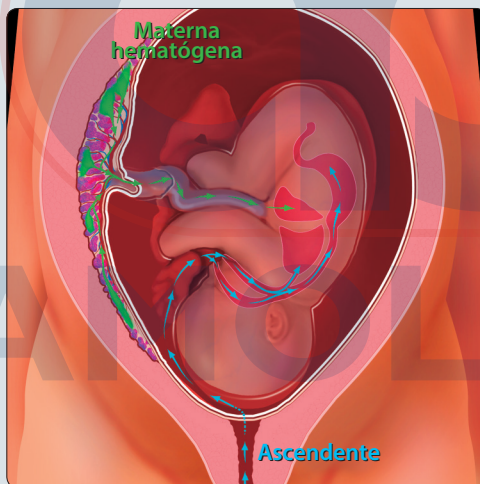
- Necrosis leucocitoclástica decidual: se parece más a la necrosis laminar decidual que a la AFIS

LISTA DE CONTROL DIAGNÓSTICO

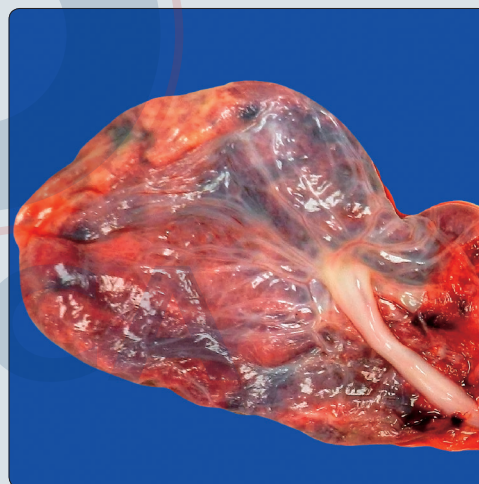
- La patología placentaria que revele respuestas inflamatorias materna y fetal confirma el diagnóstico sospechado de triple I

Infección *in utero*

(Izquierda) La infección *in utero* se adquiere de dos formas: ascendente, desde el tracto genitourinario materno, y hematogena, desde el torrente sanguíneo materno. Por lo general, la infección del líquido amniótico sucede por infección ascendente. (Derecha) La corioamnionitis aguda rara vez es un diagnóstico macroscópico. Esta placenta solo tiene unas membranas ligeramente opacas, pero en la histología había presencia de inflamación significativa. Dependiendo del microorganismo infeccioso implicado, un olor fétido puede acompañar a las membranas infectadas.

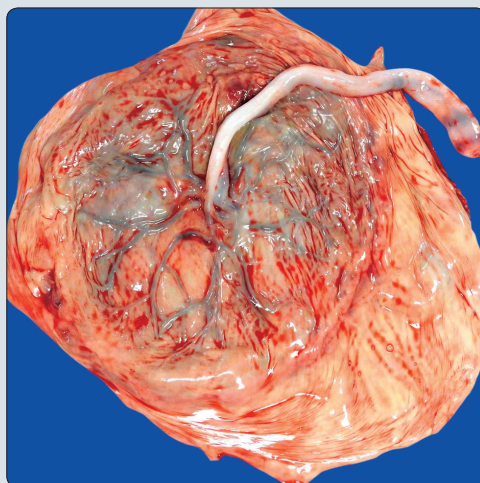


Corioamnionitis aguda macroscópica

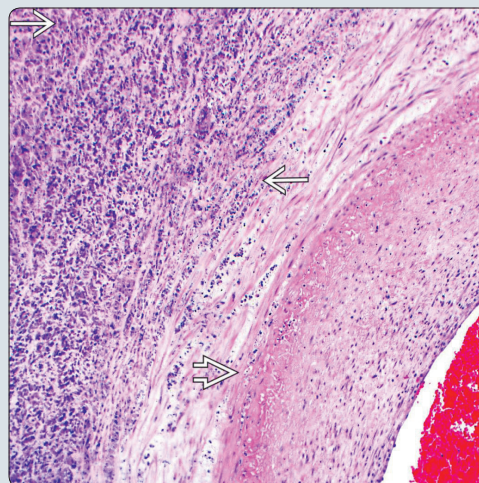


Corioamnionitis aguda necrotizante severa macroscópica

(Izquierda) Esta placenta tiene corioamnionitis avanzada severa estadio 3, grado 2, con membranas casi opacas libres y adheridas. (Derecha) Este cordón muestra una respuesta inflamatoria fetal avanzada y severa estadio 3, grado 2. En la sustancia de Wharton hay presencia de restos inflamatorios degenerados ➡ (funisitis subaguda necrotizante). Observe la degeneración ➡ de la pared muscular de la vena umbilical.



Respuesta inflamatoria fetal, funisitis



Secuencia de infección del líquido amniótico (respuesta inflamatoria fetal y materna)

TERMINOLOGÍA

Abreviaturas

- Secuencia de infección del líquido amniótico (AFIS, por sus siglas en inglés)
- Inflamación intraamniótica, infección o ambas (triple I)

Definiciones

- AFIS: progresión de las respuestas inflamatorias materna y fetal (FIR, por sus siglas en inglés) a infección ascendente de la cavidad amniótica causada por la flora cervicovaginal
 - Grado: severidad de inflamación
 - Estadio: cronicidad, explicada por la progresión de la inflamación a través de las capas de tejido
- Respuesta inflamatoria materna (MIR, por sus siglas en inglés): neutrófilos maternos que reaccionan a estímulos en el líquido amniótico
 - Grado 1 (leve, moderada): definida como no severa
 - Grado 2 (severa): corioamnionitis aguda severa, ± microabscesos subcoriónicos, > 10 x 20 neutrófilos confluentes en al menos 3 focos o en bandas continuas del rollo de membrana
 - Estadio 1 (temprano): corionitis o subcorionitis aguda
 - Estadio 2 (intermedio): corioamnionitis aguda, neutrófilos en el corion fibroso y/o amnios
 - Estadio 3 (avanzado): necrosis del amnios, engrosamiento/hipereosinofilia de la membrana basal del amnios, cariorrexis de neutrófilos
- FIR: neutrófilos fetales que reaccionan a estímulos
 - Grado 1 (leve, moderada): definida como no severa
 - Grado 2 (severa): neutrófilos confluentes en los vasos fetales con atenuación del músculo liso vascular
 - Estadio 1 (temprano): vasculitis de la placa coriónica o flebitis de la vena umbilical
 - Estadio 2 (intermedio): inflamación de una o ambas arterias ± inflamación de la vena
 - Estadio 3 (avanzado): funisitis necrotizante (subaguda) con neutrófilos y restos (a veces calcificados) que forman arcos orientados hacia la superficie amniótica alrededor de uno o más vasos
- Síndrome de FIR
 - Diagnóstico clínico: elevación de IL-6, IL-8, TNF- α , G-CSF fetales con aumento de neutrófilos y eritropoyesis incrementada

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

Agentes infecciosos

- La corioamnionitis aguda histológica se considera, convencionalmente, como la reacción a microorganismos infecciosos que ascienden desde la región cervicovaginal
 - Micoplasmas genitales (por ejemplo, *Ureaplasma urealyticum*), *Escherichia coli*, *Fusobacterium* spp, son los más comunes
 - Mayores tasas de cultivos positivos en corioamnionitis pretérmino, especialmente cuando el microorganismo implicado se cultiva de manera específica
 - La corioamnionitis a término, en especial de bajo grado, puede tener cultivos negativos
 - Posible respuesta materna ante algo más que bacterias (inflamación intraamniótica estéril)

Cronología de los cambios histológicos

- El momento de la infección depende de varios factores
 - Tipo (virulenta, no virulenta) y cantidad de bacterias
 - Inmunocompetencia de la madre y del feto (relacionada en primer lugar con la edad gestacional)

- La inflamación materna, por lo general, se presenta entre las 6-12 horas de la infección, inicialmente en la placa subcoriónica y la decidua de las membranas libres sobre el cérvix
- El compromiso de los tejidos conectivos del amnios probablemente se desarrolla en un período de 12 a 36 horas
- Los neutrófilos comienzan a experimentar cariorrexis a las 36-48 horas luego de la extensión hacia los tejidos
 - Puede presentarse corioamnionitis subaguda por 2 semanas
- La FIR puede retardarse por horas, tal vez por días desde el inicio de la MIR
 - Puede presentarse funisitis necrotizante por semanas

ASPECTOS CLÍNICOS

Presentación

- Triple I
 - Terminología propuesta para reemplazar el diagnóstico **clínico** de «corioamnionitis»
 - Se categoriza como «sospechado» o «confirmado»
 - Triple I confirmado: cuando la amniocentesis arroja tinción de Gram positiva, glucosa baja o cultivo positivo, o diagnóstico de infección por anatomía patológica
 - Fiebre documentada = temperatura materna > 39 °C (102,2 °F) o > 38 °C (100,4 °F) en mediciones repetidas (toma oral)
 - Triple I sospechado: fiebre materna + 1 o más de los siguientes
 - Taquicardia fetal (> 160 lpm durante 10 minutos o más)
 - Cuenta de glóbulos blancos maternos > 15 000 10³/ μ l en ausencia de corticoesteroides
 - Secreción purulenta a través del orificio cervical
 - Utilizando los criterios de triple I, se identifican pocos casos de corioamnionitis histológica con funisitis (baja sensibilidad) pero la especificidad es bastante alta
- 66-75 % de las mujeres con corioamnionitis histológica son asintomáticas
- La corioamnionitis histológica es más frecuente en placentas pretérmino
 - 40-50 % < 27 semanas, 15 % a las 8-36 semanas y 2-10 % a término
 - Las placentas pretérmino a menudo tienen vasculitis de la placa coriónica como respuesta fetal inicial
 - Las placentas a término a menudo tienen inflamación de la vena umbilical como respuesta fetal inicial

Tratamiento

- Una vez que se activa la cascada inflamatoria, esta no cede ni se revierte con antibióticos o tocolíticos
- Los antibióticos reducen el riesgo de sepsis materna y sepsis fetal de aparición precoz, y pueden retardar el parto por unos días

Pronóstico

- La corioamnionitis puede producir contracciones uterinas disfuncionales, aumento de la incidencia de cesárea, aumento del riesgo de hemorragia posparto debido a atonía uterina
- La FIR está asociada con síndrome de FIR, con morbilidad neonatal y riesgo de daño neurológico
 - El mecanismo del daño neurológico incluye citoquinas, isquemia y lesión tóxica por productos bacterianos o por la infección en curso
- La corioamnionitis a menudo es acompañada por evacuación de meconio

Secuencia de infección del líquido amniótico (respuesta inflamatoria fetal y materna)

MACROSCÓPICO

Características generales

- Por lo general, la corioamnionitis no se reconoce de forma macroscópica
- La corioamnionitis subaguda tiene membranas amarillas-blancuecinas opacas
- La funisitis necrotizante puede tener apariencia de poste de barbería debido a restos necróticos/calcificados
- La funisitis por *Candida* tiene microabscesos subamnióticos amarillo-blancuecinos en el cordón umbilical

MICROSCÓPICO

Características histológicas

- La descripción de severidad (grado) y la localización (estadio) de la inflamación de la MIR y la FIR proporcionan información clínica útil.
 - Altos grados y estadios de ambos (MIR y FIR) tienen mayor incidencia de infección neonatal
 - Rara vez se identifican bacterias en las membranas; su presencia indica colonización severa
- MIR a infección intraamniótica
 - Deciduitis aguda: neutrófilos en la decidua parietal
 - La inflamación severa y la necrosis de la decidua a menudo se asocian con abrupción placentaria marginal a mitad de la gestación (necrosis leucocitoclástica decidual difusa) ± AFIS
 - MIR estadio 1: corionitis aguda o subcorionitis
 - Membranas extraplacentarias: neutrófilos difusos o en parches en el corion celular o fibroso, por lo general, en la línea de unión entre el corion fibroso y el celular
 - Placa coriónica: neutrófilos marginados en el fibrinoide subcoriónico que se extienden hacia el corion
 - MIR estadio 2: corioamnionitis aguda
 - Inflamación aguda sobre el corion celular, puede o no extenderse al amnios
 - MIR estadio 3: corioamnionitis aguda necrotizante
 - Necrosis de amniocitos y cariorrexis de neutrófilos, engrosamiento e hipereosinofilia de la membrana basal del amnios
 - Corioamnionitis necrotizante subaguda
 - Necrosis de amniocitos con gran infiltrado inflamatorio mezclado, cariorrexis extensa e infiltrado histiocítico en el corion subyacente
- FIR a infección intraamniótica
 - Inflamación orientada hacia el líquido amniótico, en arcos incompletos, no es circunferencial alrededor de los vasos
 - Los neutrófilos inicialmente están marginados al endotelio, luego se extienden al músculo y hacia dentro de la sustancia de Wharton o del tejido conectivo de la placa coriónica
 - La inflamación de la placa coriónica puede ser tanto de origen materno como fetal.
 - Los eosinófilos están, por lo general, en la FIR
 - La vasculitis fetal severa puede complicarse con trombos, siendo un hallazgo desalentador de morbilidad neonatal

PRUEBAS AUXILIARES

Cultivos de placenta

- Rara vez positivos y con frecuencia contaminados con flora vaginal; los microorganismos pueden ser difíciles de cultivar

Gram y otras tinciones más específicas

- Pueden ser útiles cuando los microorganismos son visibles en la tinción con hematoxilina-eosina de rutina

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Corioamnionitis crónica

- Rara vez se debe a infección del líquido amniótico
 - Se asocia con vellositis crónica de etiología desconocida

Vasculitis linfocítica de células T y vasculitis eosinofílica

- La vasculitis fetal de la placa coriónica, a menudo, se orienta hacia el espacio intervelloso, no hay amniotrofismo, no se asocia con infección

LISTA DE CONTROL DIAGNÓSTICO

Características patológicas de relevancia clínica

- El diagnóstico patológico debe incluir hallazgos de MIR y FIR con terminología histológica completa, que describa con claridad el estadio y el grado

Datos relevantes de la interpretación patológica

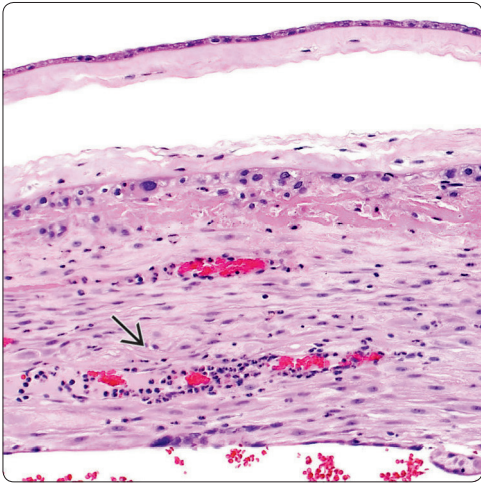
- Muchos bebés a término con MIR y FIR tienen cultivos sanguíneos negativos
- Mayores estadios y grados más severos de MIR y FIR, mayor probabilidad de infección neonatal
- Mayores reportes de cultivos placentarios positivos en ruptura prematura de membranas pretérmino
- Los cultivos positivos de placenta están relacionados con incidencia aumentada de distrés respiratorio y cultivos neonatales positivos

REFERENCIAS SELECCIONADAS

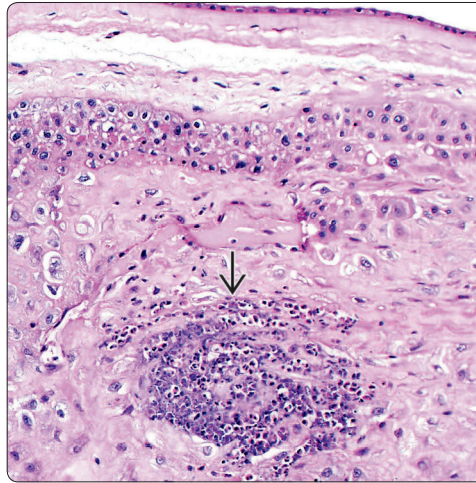
1. Doty MS et al: Histologic funisitis and likelihood of intrauterine inflammation or infection: a case-control study. *Am J Perinatol.* ePub, 2018
2. Peng CC et al: Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple D): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol.* 59(3):231-237, 2018
3. Kim CJ et al: Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 213(4 Suppl):S29-52, 2015
4. Park CW et al: Timing of histologic progression from chorio-deciduitis to chorio-deciduo-amnionitis in the setting of preterm labor and preterm premature rupture of membranes with sterile amniotic fluid. *PLoS One.* 10(11):e0143023, 2015
5. Roberts DJ et al: Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious. *PLoS One.* 7(3):e31819, 2012
6. Park CW et al: The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications. *Placenta.* 30(1):56-61, 2009
7. Redline RW: Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Semin Fetal Neonatal Med.* 11(5):296-301, 2006
8. Redline RW et al: Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 6(5):435-48, 2003
9. Ohyama M et al: Re-evaluation of chorioamnionitis and funisitis with a special reference to subacute chorioamnionitis. *Hum Pathol.* 33(2):183-90, 2002
10. Kim CJ et al: Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 185(2):496-500, 2001

Secuencia de infección del líquido amniótico (respuesta inflamatoria fetal y materna)

Inicio de la respuesta inflamatoria materna

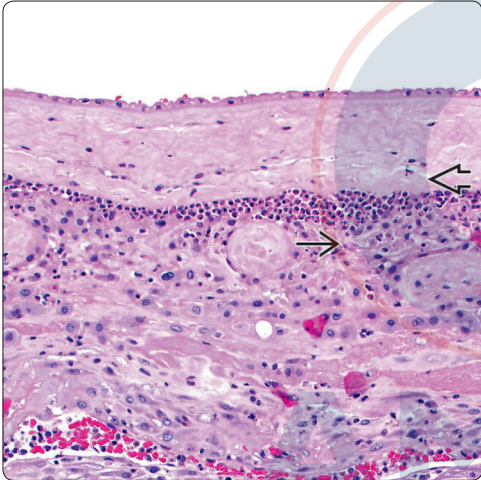


Necrosis leucocitoclástica decidual

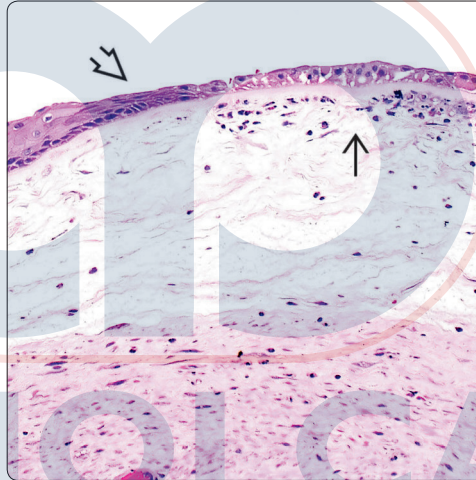


(Izquierda) El estadio más temprano de la respuesta inflamatoria materna es la localización de neutrófilos en los márgenes de pequeños vasos [1] de la decidua parietal (deciduitis aguda leve). **(Derecha)** En la decidua se hallan con frecuencia pequeñas áreas de inflamación aguda con cariorrexis y necrosis decidual [2] y pueden no indicar infección. Por lo general, son continuas con áreas laminares de necrosis.

Corioamnionitis aguda

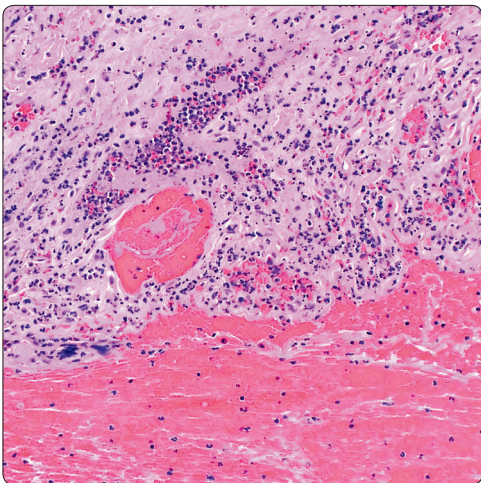


Corioamnionitis aguda

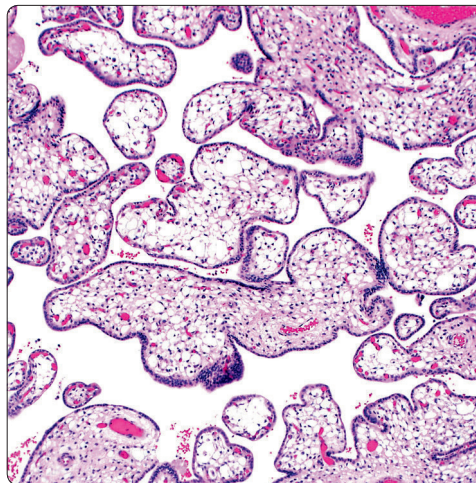


(Izquierda) Los neutrófilos maternos responden a factores quimiotácticos en el líquido amniótico y con frecuencia se asientan en el margen entre el corion celular [1] y el corion fibroblástico [2]. La densidad del tejido conectivo puede impedir mayor migración. Esta imagen muestra una corioamnionitis aguda moderada (respuesta inflamatoria materna grado 1, estadio 2). **(Derecha)** La quimiotaxis de neutrófilos [1] hacia sustancias en el líquido amniótico (amniotrofismo) está bloqueada por una metaplasia escamosa [2]. El amnios esta edematoso.

Corioamnionitis aguda y
abrupción del 2.º trimestre





Edema velloso

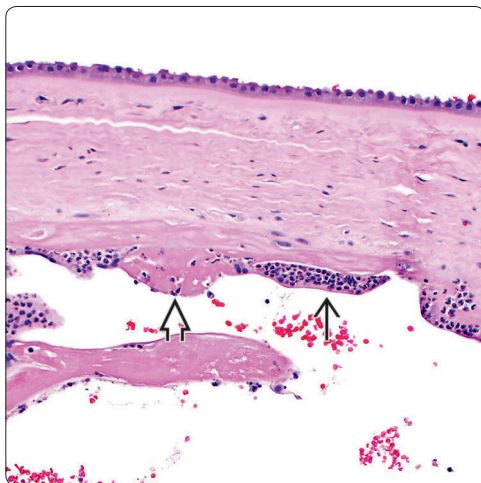


(Izquierda) La abrupción placentaria aguda que ocurre entre las semanas 16-24 de gestación, se asocia comúnmente con corioamnionitis y necrosis decidual. La abrupción causada por arteriopatía decidual asociada con preeclampsia, por lo general, ocurre después de las 24 semanas de gestación. **(Derecha)** El edema velloso es un hallazgo común en ambas, corioamnionitis y abrupción. A veces es difícil distinguir entre inmadurez vellosa y edema.

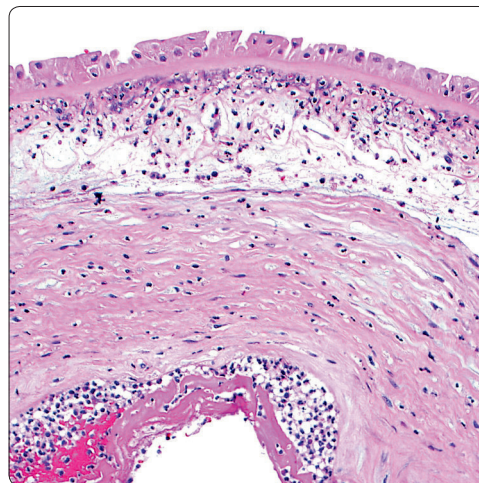
Secuencia de infección del líquido amniótico (respuesta inflamatoria fetal y materna)

(Izquierda) Los neutrófilos maternos  están marginados en la fibrina subcoriónica  (subcorionitis aguda). Este es un lugar sensible para la detección de secuencia de infección del líquido amniótico (AFIS, por sus siglas en inglés). **(Derecha)** La placa coriónica muestra inflamación con engrosamiento global, con eosinofilia y engrosamiento de la membrana basal del amnios. El diagnóstico es corioamnionitis necrotizante aguda (respuesta inflamatoria materna estadio 3, grado 2), debido a la cariorrexis de neutrófilos.

Subcorionitis aguda de la placa coriónica

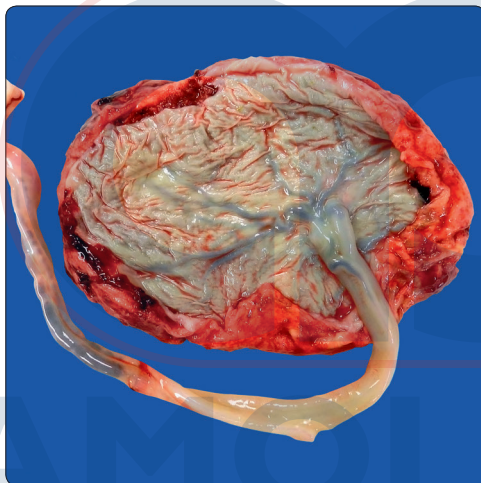


Corioamnionitis aguda de la placa coriónica

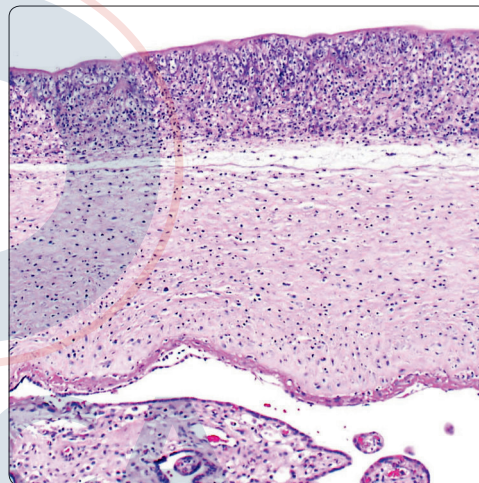




(Izquierda) Una placenta prematura con membranas opacas es característica de corioamnionitis necrotizante subaguda. El cordón umbilical también está decolorado, lo que sugiere funisitis. **(Derecha)** La corioamnionitis necrotizante subaguda se caracteriza por necrosis del epitelio amniótico, una gran capa de neutrófilos necróticos en el amnios y células mononucleares en el corion, con muy pocos neutrófilos restantes. Este tipo de inflamación se observa en prematuridad extrema y puede estar presente por hasta dos semanas previo al parto.

Corioamnionitis necrotizante subaguda

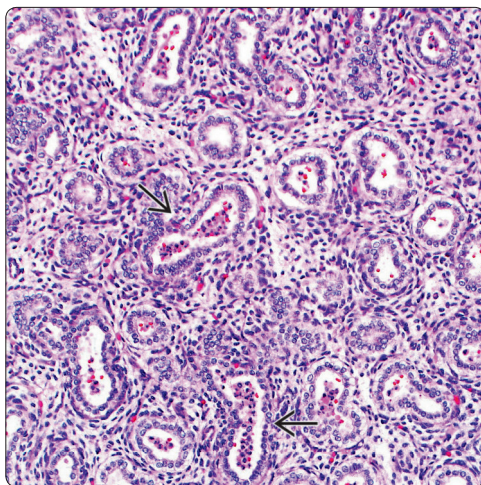


Corioamnionitis necrotizante subaguda

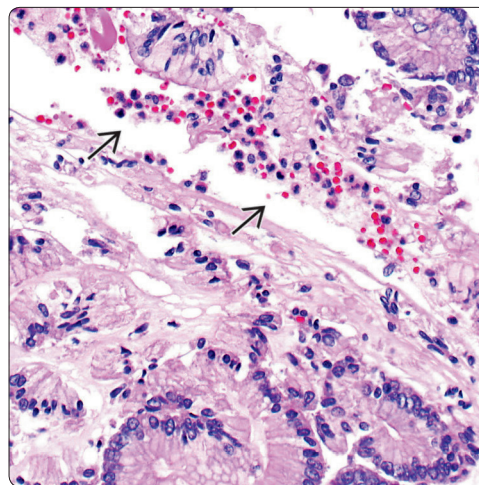


(Izquierda) Este pulmón prematuro muestra abundantes neutrófilos en las vías respiratorias . Los movimientos respiratorios arrastran restos de la cavidad amniótica hacia las vías respiratorias. Los neutrófilos son en su mayoría de origen fetal. Esto se denomina neumonía congénita. **(Derecha)** En fetos bastante inmaduros, el mecanismo de tragar es más sólido que el de respirar, así que la inflamación  puede ser más evidente en el estómago que en los pulmones. Estos hallazgos sustentan una AFIS como causa de la muerte fetal en oposición a cambios post mortem.

Pulmón fetal con neumonía congénita

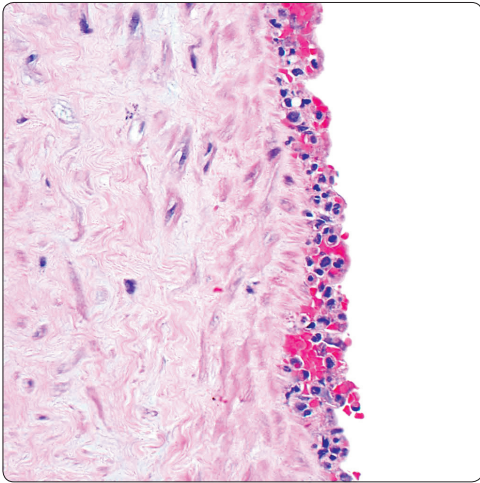


Estómago fetal en infección del líquido amniótico

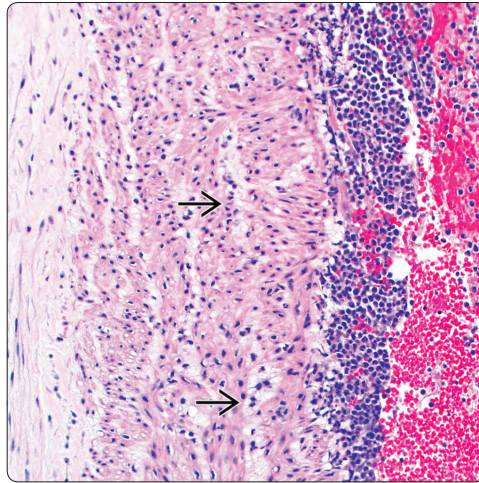


Secuencia de infección del líquido amniótico (respuesta inflamatoria fetal y materna)

Respuesta inflamatoria fetal

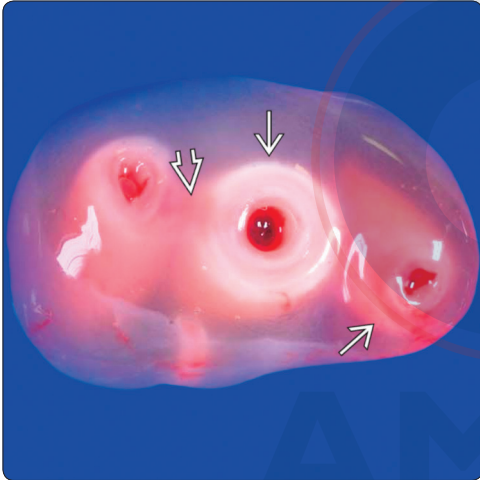


Respuesta inflamatoria fetal

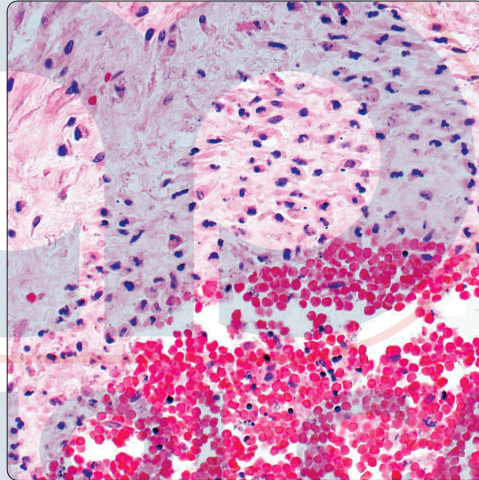


(Izquierda) La presencia de neutrófilos fetales debajo del endotelio es la característica más temprana de respuesta inflamatoria fetal. Por lo general, esto ocurre primero en la vena umbilical o en los vasos de la placa coriónica. La inflamación de las arterias umbilicales, por lo general, es una característica tardía. **(Derecha)** Se observa una respuesta de neutrófilos extremadamente fuerte en la vena umbilical, asociada con extensión de neutrófilos dentro de la pared muscular de la vena (flebitis).

Funisitis necrotizante

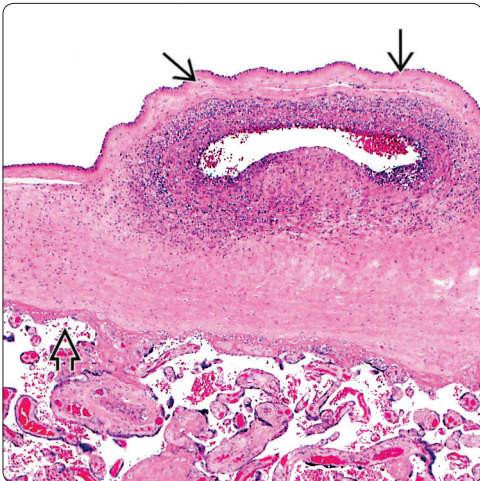


Seudofunisitis, imitación de inflamación

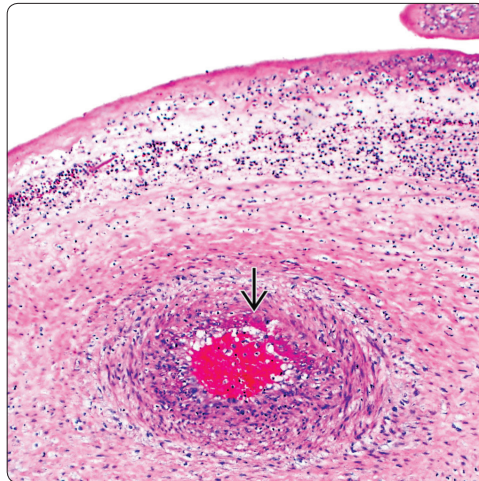


(Izquierda) Este corte de un cordón umbilical de un parto prematuro tiene edema marcado de la sustancia de Wharton y un exudado blanco alrededor de los vasos, lo que representa, infiltrados inflamatorios amnióticos. Observe la ausencia de inflamación entre los vasos. **(Derecha)** Este corte de cordón umbilical es de un feto medianamente macerado y muestra autólisis. Los cambios degenerativos de los núcleos del músculo liso vascular asemejan neutrófilos. Si existen dudas, puede ser útil realizar inmunohistoquímica para mieloperoxidasa.

Vasculitis de la placa coriónica



Vasculitis de la placa coriónica con trombosis



(Izquierda) La vasculitis de la placa coriónica ejemplifica la respuesta fetal. Observe que hay muy poca inflamación materna. La discordancia entre las respuestas fetal y materna puede observarse en infecciones por *Streptococcus* del grupo B, síndrome de aspiración de meconio e incompetencia inmunológica materna. **(Derecha)** En este caso, se observa una corioamnionitis necrotizante aguda con vasculitis severa de la placa coriónica complicada por un trombo de fibrina no oclusivo en el vaso fetal. Esto se asocia con morbilidad neonatal aumentada.