



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Infección placentaria por malaria



J. Pérez-Rojas^{a,*}, M.J. Guarín Corredor^a, M.J. Artés Martínez^a, J.V. Salom Fuster^a,
F.J. Vera-Sempere^{a,b} y F. Mayordomo^a

^a Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València, Valencia, España

Recibido el 11 de febrero de 2013; aceptado el 31 de julio de 2013

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Infección placentaria;
Malaria

Resumen

Introducción: El paludismo o malaria es la enfermedad infecciosa vectorial más prevalente del mundo. En España se diagnostican más de 200 casos anuales en los hospitales.

Material y método: Reportamos un caso clínico-patológico de una infección placentaria de una gestante de origen guineano.

Resultados: La presencia de signos de intervillositis crónica con presencia de hematíes nucleados por la presencia de pigmento malárico son los signos característicos de esta afección.

Conclusiones: La necesidad de pensar en este proceso infeccioso parasitario, a menudo olvidado, resalta el hecho de que la pieza placentaria puede ser definitiva para el diagnóstico del proceso. El aumento del fenómeno migratorio es posible que eleve la aparición de estos casos, considerados hasta ahora como muy inusuales en nuestro medio.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Placental infection;
Malaria

Placental malaria infection

Abstract

Introduction: Malaria is the most prevalent vector-borne disease in the world. In Spain, more than 200 cases are diagnosed annually in hospitals.

Material and methods: We report a case of placental infestation in a pregnant woman from Guinea.

Results: The hallmarks of this entity are signs of chronic intervillitis with nucleated red blood cells and the presence of malaria pigment.

Conclusions: Malaria is often overlooked in the diagnostic process. The placenta may be definitive in establishing this diagnosis. The rise in immigration may lead to an increase in malaria cases, which to date have been considered uncommon in our setting.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: judithpr@terra.es (J. Pérez-Rojas).

Introducción

El paludismo o malaria es la enfermedad infecciosa vectorial más prevalente del mundo, afectando al 40-60% de la población mundial. Se estima que se producen entre 300 y 500 millones de nuevos casos clínicos/año, causando más de 2 millones de muertes, de las cuales el 95% se producen en el África subsahariana¹. Se trata, por lo tanto, de un grave problema mundial de salud pública, de alta incidencia, prevalencia y mortalidad en gran parte del mundo, y que presenta un difícil control dadas las condiciones de subdesarrollo de los países endémicos, así como el incremento de la resistencia al tratamiento antipalúdico². Todo ello, pese a que se trata de una enfermedad teóricamente de fácil tratamiento si se diagnostica de forma temprana.

Los datos del informe mundial de paludismo de 2011³ demuestran que cada vez se consiguen más avances significativos y sostenibles en la lucha contra uno de los mayores problemas de salud pública. La tasa de mortalidad en el paludismo ha descendido en más del 25% en el mundo entero desde el 2000 y en un 33% en la región del África. Gracias a un nuevo incremento en la cobertura de los países en riesgo a través de medidas de prevención y control de la enfermedad, se ha reducido la incidencia y mortalidad de la misma.

La malaria es una infección causada por protozoos intracelulares del género *Plasmodium*. La enfermedad la transmite la hembra del mosquito del género *Anopheles*. Hay 4 especies de *Plasmodium* que afectan al hombre: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*. El ciclo evolutivo del plasmodium comprende 2 fases: la fase asexual en el hombre y la fase sexual en el mosquito anófeles.

Los parásitos son introducidos a través de la picadura del mosquito en la sangre en forma de esporozoitos, alcanzan el hígado y penetran en las células hepáticas, donde se dividen y producen miles de merozoitos. Después de 8 días, los merozoitos son liberados a la sangre y penetran en los hematíes, iniciándose la enfermedad clínica. En los hematíes, los parásitos crecen hasta convertirse en parásitos semiadultos y, después, se dividen en un número determinado de merozoitos, provocando la destrucción de los hematíes y la liberación de parásitos jóvenes.

La malaria no se trasmite por la sangre, ni de mosquito a mosquito, ni de persona a persona, salvo de embarazadas a fetos⁴. Tiene que suceder que un mosquito que haya picado a alguien infectado con el parásito lo inocule luego a una persona sana. Los anófeles no viven más de 20 días y el parásito debe completar un ciclo de unos 15 días en el insecto para volverse infeccioso, por lo que la extensión de la enfermedad requiere de una importante población de anófeles.

El *P. falciparum* es el más lesivo, porque invade todos los hematíes, maduros e inmaduros, a diferencia del *P. vivax* y *P. ovale* que solo invaden hematíes inmaduros y del *P. malariae* que solo invade hematíes viejos. En zonas de alta endemnicidad de malaria, el *P. falciparum* está implicado hasta en el 80% de los casos de malaria gestacional. En zonas donde el *P. vivax* es prevalente, hasta el 40% de los casos de malaria en embarazadas son producidos por *P. falciparum*.

En España, la malaria fue erradicada en 1964⁵. Eso no significa que en los hospitales no se trate la enfermedad. Se diagnostican unos 200 casos anuales

importados en españoles que viajan al extranjero o en inmigrantes que la contraen en sus países.

Un medio para contener la emergencia del paludismo consiste en proporcionar pruebas diagnósticas a todos los pacientes con sospecha clínica⁶. Queda mucho camino por recorrer, pero mejorando la calidad diagnóstica y terapéutica, junto con las medidas educativas, higiénicas y preventivas, contribuiremos a la erradicación de la enfermedad. Nosotros reportamos un caso de infección placentaria por *P. falciparum*, confirmado tras estudios microbiológicos.

Material y método

Caso clínico-patológico: Mujer de 29 años de edad, de raza negra, gestante a término, nacida en Guinea Ecuatorial, residente como emigrante en España desde hace varios años. Antecedentes previos de 2 gestaciones (2G1P, 0A), con marcada anemia durante el curso de la gestación actual. La paciente refiere haber efectuado un viaje de corta estancia a su país de procedencia, a las 32 semanas del embarazo, habiendo presentando, durante su estancia en Guinea, clínica de infección palúdica. En el momento actual presenta pruebas parasitológicas con antígeno de *Plasmodium* positivo, serología VIH negativa y VHB-AgS negativa. En parto espontáneo por vía vaginal, nace un recién nacido de sexo masculino, prematuro ponderal, que presenta al nacimiento un peso de 2.180 g (percentil 10-25) sin malformaciones externas evidentes, siendo su cariotipo normal. La relación ponderal feto/placentaria es de 4,3 (valores normales: 5,87-6,01 en zona urbana y rural respectivamente). La observación posnatal de la sangre del cordón mediante gota gruesa es negativa, así como la determinación de anticuerpo antiplasmodium. Se remite al Servicio de Anatomía Patológica la placenta obtenida tras alumbramiento mediante extracción manual.

En el Servicio de Anatomía Patológica se recibió una placenta que tras fijación y formol pesó 490 g y midió 12 × 3 cm. Llevaba consigo cordón umbilical de inserción central que medía 6,5 × 1 cm y tenía 3 estructuras vasculares. Las membranas eran de inserción marginal y de color normal (fig. 1 A y B). Se realizó estudio de hematoxilina/eosina del parénquima placentario, cordón umbilical y membranas amnióticas, así como posteriormente estudio de microscopia electrónica de una muestra del parénquima placentario.

El diagnóstico anatomopatológico emitido fue de tejido placentario con signos de intervillositis crónica y abundantes hematíes con pigmento malárico, compatible con infección por malaria.

Discusión

La malaria gestacional se define por la presencia de *Plasmodium* en sangre periférica materna o por el hallazgo del parásito en la placenta⁷. Esto hace necesario el análisis de sangre periférica y placenta para configurar un caso de malaria gestacional. La aparición de estas formas de malaria en nuestro país generalmente está ligada a la llegada de pacientes embarazadas emigrantes sin control clínico ni tratamiento previo o, como en el caso que nos ocupa, coincidiendo con un viaje de retorno de una zona endémica^{8,9}. La placenta de las

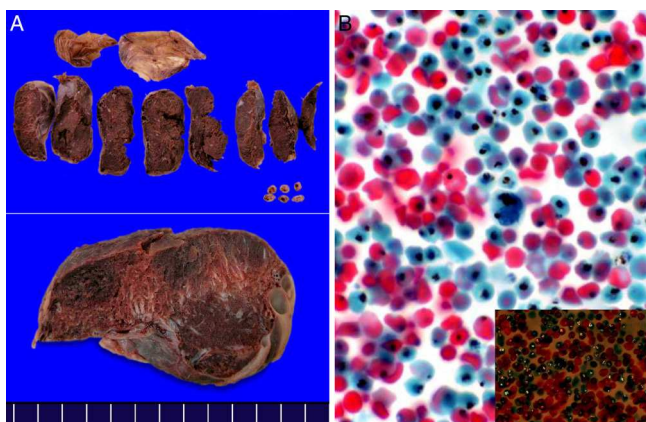


Figura 1 A) Imagen macroscópica de placenta corioamniótica (de 500 g de peso y de $12 \times 9 \times 3$ cm) junto a membranas placentarias y porción de cordón umbilical (10X). B) Frotis de sangre obtenida por impronta directa de la pulpa placentaria (tinción Papanicolaou). Presencia de pigmento intraeritrocitario, que adopta un carácter de birrefringencia a la observación con luz polarizada (4X).

primigestantes está inmunológicamente virgen al parásito, por lo que tienen una mayor morbilidad a la infección y un mayor riesgo de aborto, de bajo peso al nacer, de prematuridad e, incluso, de muerte fetal intrauterina. La infección constante cursa con anemia marcada gestacional¹⁰⁻¹².

El secuestro de eritrocitos infectados en el espacio intervilloso revela procesos de citoadhesión a nivel placentario (fig. 2). La presencia exclusiva en la placenta de receptores, como el condroitín sulfato A (CSA) para ligandos de adhesión del parásito, hace a la gestante más susceptible de presentar enfermedad.

Está demostrado que los eritrocitos infectados por el parásito se adhieren directamente a la superficie del sincitiotrofoblasto a través de la presencia de los receptores (CSA), produciendo una matriz extracelular de proteoglicano^{16,17}. No obstante, existe controversia al respecto al constatar bajos niveles de condroitín sulfato a nivel

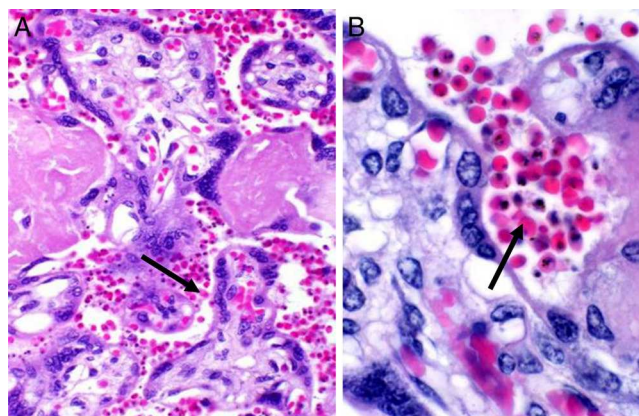


Figura 3 A y B) Técnica de hematoxilina/eosina de vellosidades coriales con cambios hidrópicos vellositarios y presencia de eritrocitos con signos de parasitación y pigmento malárico. Existen depósitos de material fibrinosos con ocasional presencia de elementos inflamatorios crónicos (intervellositis crónica) (A [20X] y B [40X]).

de esta matriz. Se ha descrito además la presencia de estos receptores en el endotelio de las células del pulmón en humano¹⁸ y en el cerebro de pacientes fallecidos por malaria cerebral¹⁹.

El caso reportado en nuestro artículo es el de una gestante inmigrante que contrajo la enfermedad en un viaje a su país (Guinea) y que, en estudio histológico realizado en el Servicio de Anatomía, revela un tejido placentario en cuya cara materna muestra vellosidades coriales hidrópicas con cambios isquémicos en el sincitiotrofoblasto, engrosamiento de la lámina basal del trofoblasto y abundantes glóbulos rojos secuestrados en el espacio del sincitiotrofoblasto. Estos hematíes estaban rellenos de pequeños gránulos de un pigmento muy hipercromático que también se ve en forma libre en dicho espacio, en el trofoblasto y en el estroma placentario (fig. 3 A y B)¹³⁻¹⁵. También hay acúmulos de macrófagos e histiocitos en los espacios intervillosos, así como depósitos fibrinoides.

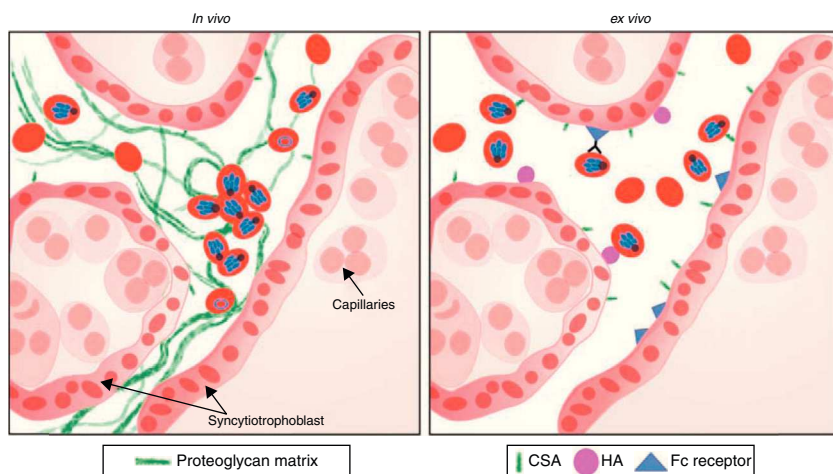


Figura 2 Esquema de representación de evento de citoadhesión de los eritrocitos infectados por el plasmodium en la placenta¹⁹⁻²¹.

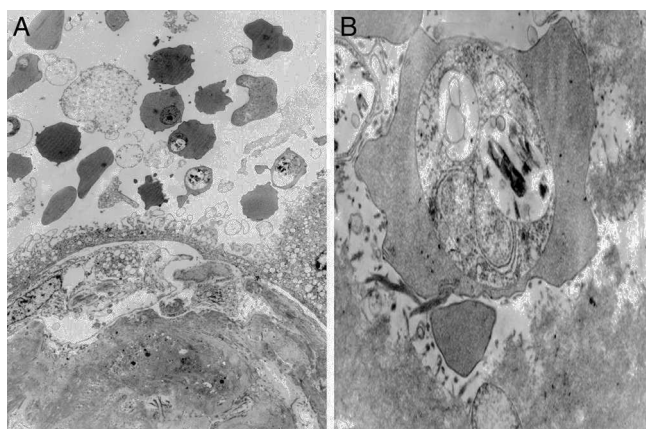


Figura 4 A y B) Imágenes ultraestructurales (a partir de material incluido en parafina) de hematíes maternos parasitados por *Plasmodium falciparum* en distintos estadios madurativos.

Es de destacar que estos cambios no se encuentran en la cara fetal. El cordón umbilical y las membranas corioamnióticas no muestran cambios relevantes.

El estudio de microscopía electrónica evidencia la presencia del parásito en los hematíes del espacio intervilloso y la presencia de material amorfo, electrodenso, compuesto por sialomucina en la interface materno-fetal (fig. 4 A y B), como lo descrito por Alkhalil et al.²² El diagnóstico fue confirmado por estudios microbiológicos al detectar un 2% de infección parasitaria en sangre materna por *P. falciparum* y *P. vivax*.

Pensar en este proceso infeccioso parasitario, a menudo olvidado, resalta el hecho de que la pieza placentaria puede ser definitiva para el diagnóstico del proceso. El aumento del fenómeno inmigratorio es posible que aumente la aparición de estos casos, considerados hasta ahora como muy inusuales en nuestro medio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Oms. Weekly Epidemiol Rec. 1996;71:41–8.
2. Regué MB, Balanzo Fernández X, Roca Saumell C, Ferrer Argeles P, Fernández Roure JL, Daza López M. Paludismo importado: una enfermedad emergente. Med Clin (Barc). 2002;119:372–4.
3. Brabin BJ, Romagosa C, Abdelgalil S, Menéndez C, Verhoeff FH, McGready G, et al. The sick placenta: The role of malaria. Placenta. 2004;25:359–78.
4. Crocker I, Tanner OM, Meyer JE, Bulmer JN, Walraven G, Baker PN. Syncytiotrophoblast degradation and the pathophysiology of the malaria-infected placenta. Placenta. 2004;25:273–82.
5. Mamudo RI. Placentaria malarica infection: Anatomopathological study and clinical correlation and epidemiologist. [Tesis doctoral]. Barcelona:Universitat de Barcelona; 2000.
6. Gareth EP, Turner DH, Nicholas PJ, Phu DNH, Simpson JA, Stepniewska K, et al. An ultrastructural study of the brain in fatal plasmodium falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg. 2003;69:345–59.
7. Griffin JB, Lokomba V, Landis SH, Thorp Jr JM, Herring AH, Tshefu AK, et al. Plasmodium falciparum parasitaemia in the first half of pregnancy, uterine and umbilical artery blood flow, and foetal growth: A longitudinal doppler ultrasound study. Malar J. 2012;10:319, 1.
8. Zoller T, Naucke TJ, May J, Hoffmeister B, Flick H, Williams CJ, et al. Malaria transmission in non-endemic areas: Case report, review of the literature and implications for public health management. Malar J. 2009;8:71.
9. Campos IM, Uribe ML, Cuesta C, Franco-Gallego A, Carmona-Fonseca J, Maestre A. Diagnosis of gestational, congenital, and placental malaria in Colombia: Comparison of the efficacy of microscopy, nested polymerase chain reaction, and histopathology. Am J Trop Med Hyg. 2011;84:929–35.
10. Le Hesran JY, Cot M, Personne P, Fievet N, Dubois B, Beyeme M, et al. Maternal placental infection with Plasmodium falciparum and malaria morbidity during the first 2 years of life. Am J Epidemiol. 1997;146:10.
11. Briand V, Badaut C, Cot M. Placental malaria, maternal HIV infection and infant morbidity. Ann Trop Paediatr. 2009;29:71–83.
12. Mockenhaupt FP, Ulmen U, von Gaertner C, Bedu-Addo G, Bienzle U. Diagnosis of Placental Malaria. J Clin Microbiol. 2002;40:306–8.
13. Boeuf P, Hasang W, Hanssen E, Glazier JD, Glazier, Rogerson SJ. Relevant assay to study the adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to the placental epithelium. PLoS One. 2011;6:e21126.
14. Kattenberg JH, Ochodo EA, Boer KR, Schalling HD, Mens PF, Leeflang MM. Systematic review and meta-analysis: Rapid diagnostic tests versus placental histology, microscopy and PCR for malaria in pregnant women. Malar J. 2011;10:321.
15. Costa FTM, Avril M, Nogueira PA, Gysin J. Cytoadhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes and the infected placenta: A two-way pathway. Braz J Med Biol Res. 2006;39:1525–35.
16. Uneke CJ. Impact of placental Plasmodium falciparum malaria on pregnancy and perinatal outcome in Sub-Saharan Africa. Yale J Biol Med. 2008;81:1–7.
17. Andrews KT, Lanzer M. Maternal malaria: Plasmodium falciparum sequestration in the placenta. Parasitol Res. 2002;88:715–23.
18. Robert C, Pouvelle B, Meyer P, Muanza K, Fujioka H, Aikawa M, et al. Chondroitin-4-sulphate (proteoglycan), a receptor for Plasmodium falciparum-infected erythrocyte adherence on brain microvascular endothelial cells. Res Immunol. 1995;146:383–93.
19. Silamut K, Phu NH, Whitty C, Turner GD, Louwrier K, Mai NT, et al. A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. Am J Pathol. 1999;155:395–410.
20. Yamada M, Steketee R, Abramowsky C, Kida M, Wirima J, Heymann D, et al. Plasmodium falciparum-associated placental pathology: A light and electron microscopic and immunohistologic study. Am J Trop Med Hyg. 1989;41:161–8.
21. Achur RN, Valiyaveetil M, Alkhalil A, Ockenhouse CF, Gowda DC. Characterization of proteoglycans of human placenta and identification of unique chondroitin sulfate proteoglycans of the intervillous spaces that mediate the adherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to the placenta. J Biol Chem. 2000;275:40344–56.
22. Alkhalil A, Achur RN, Valiyaveetil M, Ockenhouse CF, Gowda DC. Structural requirements for the adherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to chondroitin sulfate proteoglycans of human placenta. J Biol Chem. 2000;275:40357–64.