

ACADEMIA

REVISTA PERIODICA, AÑO 2, ABRIL-JUNIO 2004, No. 05, ISSN: 1690-3226



*Nuestra historia a
zancadas de 50 años*

*E curPatología placentaria
en malaria*

Vicente Visto Luis Ramón de Sùcre Urbaneja y
Pardo : Síntesis de su acontecer existencial



Núcleo Universitario Rafael Rangel
Biblioteca "Águiles Nazoa"
Trujillo - Venezuela

PATOLOGÍA PLACENTARIA EN MALARIA

Aspectos Clínico-Patológicos y Nuevas Teorías sobre su Patogénesis

Rosa A. Barbella Aponte, M. D.^{1,2}; Alfonso J. Rodríguez Morales, M. D.^{2,3}

¹Miembro de la American Society for Clinical Pathologists, Departamento Médico, Dirección Nacional de Protección Civil, Caracas.

²Miembro de la International Society for Infectious Diseases. ³Fellow de la Royal Society for Tropical Medicine & Higiene, Miembro de PREMA-EU (Malaria and Anemia in Pregnancy Network). Estudiante de Postgrado, Maestría en Protozoología, CTIPjwT-NURR-ULA, Trujillo. E-mails: drabarbella_ve@yahoo.es, arodriguezmd@hotmail.com

Resumen

A pesar de existir un considerable cúmulo de conocimientos en torno a la patología de la placenta durante las infecciones producidas por especies del género *Plasmodium*, aun existen diversos puntos en la patogenia y fisiopatología de la entidad poco entendidos y/o estudiados. La presente revisión está orientada a describir los aspectos clínico-patológicos y las teorías sobre la patogénesis del daño placentario durante la infección palúdica. **Palabras Clave:** Malaria, Embarazo, Placenta, Patología.

INTRODUCCIÓN

La placenta es el órgano fundamental de comunicación entre la madre y el feto, el cual tiene como funciones: la respiración y la nutrición del feto, la excreción de sus desechos y la secreción de hormonas al mismo. El bienestar del embrión y del feto depende fundamentalmente, de que las vellosidades coriales estén adecuadamente llenas de sangre, por ende, si por algún motivo existe una reducción aguda del flujo sanguíneo, se puede poner en riesgo el embarazo. La placenta es en esencia una gran superficie a través de la cual se produce el intercambio de sustancias que cruzan la membrana placentaria interpuesta entre las circulaciones fetal y materna, la cual forma una verdadera barrera, hasta la semana 20 aproximadamente, después de la cual va perdiendo sus características filtrantes, hasta producirse el envejecimiento de la placenta al final de la gestación.¹

En muchas enfermedades sistémicas adquiridas por la madre, la placenta y el feto pueden verse afectados en distinto grado, de tal forma que diversas entidades nosológicas, en particular infecciosas, pueden producir daños indirectos así como la propia infección del feto que puede entonces nacer con la enfermedad adquirida durante la gestación, o en otros casos en el parto o por la lactancia. En el caso particular de las enfermedades tropicales como el dengue, la enfermedad de Chagas y la malaria, entre otras, existen múltiples estudios que han demostrado los daños patológicos que dichas afecciones producen a la salud materno-infantil durante y después del embarazo.²

La malaria en el embarazo tiene particular importancia. Esta entidad continua siendo la enfermedad tropical infecciosa parasitaria más importante en Venezuela, afectando en forma considerable a mujeres en edad fértil así como

grávidas, situación de la cual no se tiene un registro fidedigno a la fecha.³

A pesar de existir un considerable cúmulo de conocimientos en torno a la patología de la placenta durante las infecciones producidas por especies del género *Plasmodium*, aun existen diversos puntos en la patogenia y fisiopatología de la entidad poco entendidos y/o estudiados, lo cual se explica en parte por la falta de estudios a diverso nivel sobre la problemática de la malaria en el embarazo.

La presente revisión está orientada a describir los aspectos clínico-patológicos y las teorías sobre la patogénesis del daño placentario durante la infección palúdica.

PATOLOGÍA PLACENTARIA EN MALARIA

Existen estudios que han demostrado que las mujeres que viven en zonas no endémicas, que nunca han estado en contacto con *Plasmodium spp.* y que por lo tanto no tienen inmunidad o muy baja, tienen tres veces más riesgo de morir durante el desarrollo de una enfermedad grave en el embarazo.²

La infección por malaria en pacientes embarazadas, produce el depósito de un pigmento, la hemozoina, que es un derivado insoluble de la protoporfirina IX, formado por la polimerización de las subunidades hemo liberadas en la digestión por las especies de *Plasmodium* en la placenta;² este pigmento puede permanecer mucho tiempo después, inclusive cuando no hay parasitemia. La formación de la hemozoina dentro de la vacuola alimenticia del parásito lo protege de las formas tóxicas del hemo, sin embargo este tiene un efecto dañino dentro de los monocitos, macrófagos y neutrófilos deteriorando aun más al huésped.² Durante la infección por malaria, los eritrocitos infectados expresan en su membrana proteínas que son capaces de unirse a las ligandinas del endotelio vascular (ICAM-1, CD36, VCAM-1, P-selectinas,

otras), de manera que durante las grandes parasitemias se produce el secuestro de eritrocitos provocando obstrucción capilar, así mismo estimulación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β) así como también anti-inflamatorias (IL-10 y prostaglandinas) produciéndose localmente una respuesta tóxica hacia el parásito la cual conlleva a daño tisular y sus consiguientes manifestaciones clínicas.⁴

En los eritrocitos que se encuentran en la placenta de las pacientes embarazadas, se producen unas proteínas de membrana antigénicamente diferentes a los eritrocitos infectados por *Plasmodium falciparum* que circulan por el resto del organismo. Esto tiene particular importancia en la respuesta inmunológica que se intenta orquestar contra el parásito en el hospedero.⁴

En el sincitiotrofoblasto se produce en gran cantidad condroitin sulfato-4 (CSA), molécula que tiene la capacidad de unir a los eritrocitos infectados provocando el secuestro de los mismos durante la parasitemia en los espacios intervillosos (figura); mientras más prolongado sea el tiempo de la infección mayor cantidad de hemozoina se observará en la placenta.² Hay estudios que han demostrado que en áreas endémicas de malaria, las mujeres embarazadas producen anticuerpos que inhiben la adherencia de los eritrocitos infectados al CSA, y los niveles de estos anticuerpos se incrementan a medida que el embarazo avanza;⁴ pero la producción no es igual en las primigrávidas que en las multigrávidas; en las primeras la producción comienza a partir de la vigésima semana de gestación en tanto que en las multigrávidas comienza a producirlo a partir de la 12^{ma} a 16^{ta} semana de gestación.

A pesar de que al final del embarazo ya todas las mujeres han producido cantidades suficientes de anticuerpos, la cinética de formación de estos es diferente, esto contribuye significativamente en la susceptibilidad de la placenta a la infección por malaria. La presencia de bajos niveles de anticuerpos en la primigesta durante la parte inicial del segundo trimestre, en el cual la placenta tiene un crecimiento acelerado, puede llevar a una acumulación importante de eritrocitos infectados en la placenta con los consecuentes efectos adversos en la salud del feto y de la madre.⁴

Recientes descubrimientos en la patogénesis de la malaria placentaria han generado gran interés en el posible desarrollo de vacunas específicas o terapias para proteger contra la infección. Por una parte los estudios mencionados sobre la adhesión de los glóbulos rojos infectados por *P. falciparum* a glicosaminoglicanos como el CSA, pero también al

ácido hialurónico (HA), presentes en el sincitiotrofoblasto de los espacios sanguíneos de la placenta, lo cual representa un mecanismo muy importante de acumulación de dichos glóbulos rojos en la placenta.^{5,6}

En esta senda de descubrimientos, uno de los más importantes ha sido la identificación de la proteína de membrana 1 del eritrocito infectado por *P. falciparum* (PfEMP1) (la cual está codificada por la familia de genes polimórficos *var*) como el ligando del parásito que media la adhesión al CSA.^{7,8}

Otro punto importante, es que el dominio tipo unión Duffy del tipo γ (DBL) (conocido previamente como DBL3) de la PfEMP1 ha sido consistentemente implicado en la adhesión al CSA, basado en estudios de líneas clonales de laboratorio y en aislamientos placentarios de mujeres de Camerún,^{6,8} aunque al parecer otros dominios también estarían involucrados.⁵

Resumiendo la patogénesis, se podría decir que en las infecciones naturales por *P. falciparum*, los eritrocitos parasitados (EP) circulan por la sangre periférica por un período de tiempo que corresponde, aproximadamente, con la primera parte del ciclo de eritrocítico. Posteriormente, en el desarrollo del estadio sanguíneo, las moléculas de adhesión mencionadas codificadas por el parásito se insertan en la membrana del eritrocito, evitando la circulación de los EP. Entonces, la población de parásitos está sujeta a la variación antigénica clonal a través de cambios en la expresión del gen *var*, y una simple variante de la PfEMP1 se expresa en la superficie del EP en una forma exclusivamente mutual. En adición a su papel en la evasión inmunitaria, cambios en la expresión de dicha proteína (PfEMP1) pueden asociarse con cambios fundamentales en el tropismo tisular del parásito en los pacientes con malaria. El cambio de la unión del CD36 a la unión del CSA puede conducir a un secuestro extenso de EP en el sincitiotrofoblasto de la placenta. Este, es probablemente, un elemento clave en la patogénesis de la malaria durante el embarazo. Finalmente es importante considerar que el mencionado tejido no es el único en afectarse, a nivel de la placenta, sino también el endotelio vascular, lo cual también explica en parte la patología placentaria en la malaria.⁹

HISTOPATOLOGÍA

Existen pocos estudios en la literatura los cuales hayan reportado los cambios histopatológicos observados en la placenta durante la infección por malaria. Los principales daños producidos en este tejido son: necrosis focal del sincitiotrofoblasto, tinción irregular de la membrana basal del

trofoblasto, eritrocitos parasitados con agregación de leucocitos y macrófagos en los espacios intervellosos, depósitos de pigmentos intramacrófagos, depósitos de fibrinoide y necrosis fibrinoide de las vellosidades (figura).¹⁰ Las infecciones pasadas, están caracterizadas por una interrupción del sincitiotrofoblasto, por un depósito fibrinoide tipo fibrina que en conjunto con la formación de nudos en el sincitio condicionan al bajo peso al nacer de los fetos.¹¹

Como se explicó anteriormente, las mujeres que están embarazadas y no tienen inmunidad, tienen mayor riesgo de sufrir las complicaciones de la malaria, y a su vez de no lograr la continuación del embarazo (que se pierde habitualmente en el primer trimestre cuando existe alta tasa de parasitemia). El mecanismo por el cual se puede producir el aborto, es la obstrucción de los vasos endometriales por eritrocitos infectados.¹⁰ En el segundo y tercer trimestre del embarazo, la infección malárica está relacionada con retardo del crecimiento intrauterino y con bajo peso al nacer, aunque su mecanismo de producción aun no se entiende completamente.

Lamentablemente, como se mencionó, se sabe que el pigmento malárico se acumula en la placenta (hemozoina) dentro de los macrófagos y extracelularmente, pero su significancia histopatológica aun no se entiende. En algunos estudios se ha observado que esta acumulación parece ser mayor durante el último período del embarazo (particularmente en el parto) que durante el inicio de la gestación.¹²

Los cambios histológicos que se producen en la placenta, se pueden resumir, que son consecuencia de la acumulación de parásitos en la placenta, de la adherencia placentaria y de las respuestas hormonales e inflamatorias a la malaria placentaria.^{13,14}

En relación a los cambios hormonales, recientemente se ha postulado que la supresión de la prostaglandina E₂ (PGE₂) derivada de leucocitos está asociada con un refuerzo del daño tisular. Se ha postulado que la PGE₂ tiene un papel de molécula inmunoregulatoria en la malaria placentaria. Ciertas investigaciones han demostrado que la adquisición *in vivo* de altos niveles de hemozoina por parte de las células mononucleares intervellosas conduce a una síntesis disminuida de PGE₂, IL-10 y del FNT- α .²

A efectos de entender las diferencias que ocurren según la gravidez de la mujer, hay estudios que han encontrado que existen diferencias en la cinética en la producción de anticuerpos (lo que tendría diversas implicaciones en el daño tisular de la placenta) entre mujeres que son primigrávidas y multigrávidas, correlacionadas con la prevalencia de

la malaria en estos grupos, sugiriendo que los anticuerpos son producidos durante el embarazo como una respuesta a la infección placentaria específicamente. El inicio temprano de esta respuesta eficiente de anticuerpos en las multigrávidas y tardía en las primigestas parece tener gran importancia durante el curso del embarazo, en particular en la mencionada susceptibilidad a la malaria.¹⁵

COMORBILIDAD CON LA INFECCIÓN VIH/SIDA

Existen teorías que apoyan a una mayor susceptibilidad a la infección palúdica en pacientes HIV.

A diferencia de la infección por *Plasmodium spp*, en la infección VIH/SIDA es conocido el considerable riesgo de transmisión del virus a través de la placenta, lo cual durante el embarazo con malaria es más probable que cuando no hay la infección malárica. Este representa así un problema que puede complicar el embarazo en presencia de la malaria, del cual, sin embargo, aun no tiene suficientes datos como para darle una apropiada explicación.¹⁶

En estudios publicados se ha demostrado que la malaria placentaria (MP), la infección por VIH, y la coinfección VIH/MP están asociadas con niveles disminuidos en la producción de interferón gamma (IFN- γ) por parte de las células mononucleares intervellosas de la placenta materna. Por otra parte, también se ha encontrado un compromiso substancial de la producción de la IL-12 por estas mismas células mononucleares en mujeres con infección por VIH, implicando a esta citoquina como un regulador crítico potencial de las respuestas específicas del IFN- γ a los antígenos maláricos en la co-infección por VIH, en las mujeres coinfectadas con malaria y VIH.¹⁷

CONCLUSIONES

Las propiedades citoadherentes de la placenta humana, la presencia o ausencia de anticuerpos anti-adhesión adquiridos en embarazos previos o la producción elevada de algunas citoquinas pro-inflamatorias en respuesta a los parásitos acumulados en la placenta, son solo algunas de las teorías y hallazgos que explican la patología placentaria en la malaria. La infección malárica causa un cambio del perfil de citoquinas Th2 a Th1 que puede ser considerablemente perjudicial durante el embarazo.¹⁸

La malaria durante el embarazo es un problema que podría estar implicando una gran morbilidad materno-infantil en países endémicos, que debe ser estudiada en forma sistemática y multi-

disciplinariamente por los médicos, malariólogos, tropicalistas, infectólogos, pediatras, obstetras así como por otros profesionales de las ciencias de la salud. Deben profundizarse los estudios de anatomía patológica así como epidemiológicos al respecto.

Al mismo tiempo es importante entender que para llegar a esto se requiere hacer un apropiado diagnóstico. Hay estudios que han demostrado un gran subregistro diagnóstico de la malaria placentaria cuando solo se hace estudio de microscopía (gota gruesa y extendido) ya que pueden existir infecciones submicroscópicas, lo cual puede ser un gran factor de riesgo para anemia materna durante el embarazo.¹⁹

Actualmente se está promoviendo el uso de pruebas de diagnóstico rápido para detectar el parásito en la placenta al momento del parto, con resultados interesantes que podrían permitir un diagnóstico preciso al nacer el producto de la gestación,²⁰ permitiendo así un mejor manejo de la madre y del niño en su tratamiento y control.

Referencias

1. Aller J, Pagés G. *Obstetricia Moderna*. 3ra Ed. Editorial McGrawHill, Caracas, 1999.
2. Perkins DJ, Moore JM, Otieno J, Shi YP, Nahlen BL, Udhayakumar V, Lal AA. In vivo acquisition of hemozoin by placental blood mononuclear cells suppresses PGE₂, TNF- α , and IL-10. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:839-46.
3. Rodríguez AJ. Malaria y Embarazo en Venezuela: Aspectos Clínico-Epidemiológicos de una Realidad Poco Estudiada. *Rev Academia* 2004, No. 4.
4. O'Neil-Dunne I, Achur RN, Agbor-Enoh ST, Valiyaveetil M, Naik RS, Ockenhouse CF, Zhou A, Megnekou R, Leke R, Taylor DW, Gowda DC. Gravity-dependent production of antibodies that inhibit binding of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to placental chondroitin sulfate proteoglycan during pregnancy. *Infect Immun* 2001;69:7487-92.
5. Beeson JG, Cooke BM, Rowe JA, Rogerson SJ. Expanding the paradigms of placental malaria. *Trends Parasitol* 2002;18:145-7.
6. Beeson JG, Reeder JC, Rogerson SJ, Brown GV. Parasite adhesion and immune evasion in placental malaria. *Trends Parasitol* 2001;17:331-7.
7. Reeder JC, Cowman AF, Davern KM, Beeson JG, Thompson JK, Rogerson SJ, Brown GV. The adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A is mediated by *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:5198-202.
8. Buffet PA, Gamain B, Scheidig C, Baruch D, Smith JD, Hernandez-Rivas R, Pouvelle B, Oishi S, Fujii N, Fusai T, Parzy D, Miller LH, Gysin J, Scherf A. *Plasmodium falciparum* domain mediating adhesion to chondroitin sulfate A: a receptor for human placental infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:12743-8.
9. Scherf A, Pouvelle B, Buffet PA, Gysin J. Molecular mechanisms of *Plasmodium falciparum* placental adhesion. *Cell Microbiol* 2001;3:125-31.
10. Davison BB, Cogswell FB, Baskin GB, Falkenstein KP, Henson EW, Krogstad DJ. Placental changes associated with fetal outcome in the *Plasmodium coatneyi*/rhesus monkey model of malaria in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:158-73.
11. Crocker IP, Tanner OM, Myers JE, Bulmer JN, Walraven G, Baker PN. Syncytiotrophoblast degradation and the pathophysiology of the malaria-infected placenta. *Placenta* 2004;25:273-82.
12. Sullivan AD, Nyirenda T, Cullinan T, Taylor T, Lau A, Meshnick SR. Placental haemozoin and malaria in pregnancy. *Placenta* 2000;21:417-21.
13. Rogerson SJ, Beeson JG. The placenta in malaria: mechanisms of infection, disease and foetal morbidity. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93 Suppl 1:S35-42.
14. Beeson JG, Rogerson SJ, Cooke BM, Reeder JC, Chai W, Lawson AM, Molyneux ME, Brown GV. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nat Med* 2000;6:86-90.
15. O'Neil-Dunne I, Achur RN, Agbor-Enoh ST, Valiyaveetil M, Naik RS, Ockenhouse CF, Zhou A, Megnekou R, Leke R, Taylor DW, Gowda DC. Gravity-dependent production of antibodies that inhibit binding of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to placental chondroitin sulfate proteoglycan during pregnancy. *Infect Immun* 2001;69:7487-92.
16. Yartey J. Towards the integration of interventions for the control of malaria in pregnancy into reproductive health services in the context of the HIV/AIDS epidemics. *PREMA-EU Newsletter* 2003; 3: 10-11.
17. Chaisavaneeyakorn S, Moore JM, Otieno J, Chaiyaroj SC, Perkins DJ, Shi YP, Nahlen BL, Lal AA, Udhayakumar V. Immunity to placental malaria. III. Impairment of interleukin(IL)-12, not IL-18, and interferon-inducible protein-10 responses in the placental intervillous blood of human immunodeficiency virus/malaria-coinfected women. *J Infect Dis* 2002;185:127-31.
18. Okoko BJ, Enwere G, Ota MO. The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis. *Acta Trop* 2003;87:193-205.
19. Mockenhaupt FP, Ulmen U, von Gaertner C, Bedu-Addo G, Bienzle U. Diagnosis of placental malaria. *J Clin Microbiol* 2002;40:306-8.
20. Mankhambo L, Kanjala M, Rudman S, Lema VM, Rogerson SJ. Evaluation of the OptiMAL rapid antigen test and species-specific PCR to detect placental *Plasmodium falciparum* infection at delivery. *J Clin Microbiol* 2002;40:155-8.

Title:

Placental pathology in Malaria. Clinico-pathological features and new theories about its pathogenesis. Barbella RA, Rodríguez AJ.

Abstract:

Although a considerable stock of knowledge about placental pathology during malarial infections, still exists many points in their pathogenesis and pathophysiology understood and/or understudied. Current review is oriented to describe clinico-pathological features and the theories about pathogenesis of placental damage during *Plasmodium* infection.

Key Words: Malaria, Pregnancy, Placenta, Pathology.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.