

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ANÁLISIS HISTOEMBRIOLÓGICO DE EMBRIONES
HUMANOS ABORTADOS.

Por:

Dra. Yara Marilín Martínez Díaz¹, Dra. Mayelín Martínez Díaz², Dra. Aimeé Vila Bormey³ y Dra. Nélide Sarasa Muñoz⁴

1. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Ginecoobstetricia. Policlínico "Capitán Roberto Fleites" .
2. Especialista de I Grado en Ginecoobstetricia. Policlínico Municipal de Manicaragua.
3. Especialista de II Grado en Embriología Humana. Asistente. ISCM-VC.
4. Doctora en Ciencias Morfológicas. Especialista de II Grado en Anatomía Humana. Profesora Titular. ISCM-VC.

Resumen

Se realizó un estudio investigativo descriptivo con una muestra al azar de embriones humanos abortados espontáneamente, con vistas a la detección precoz de anomalías congénitas del desarrollo, responsables de la génesis de los malogros reproductivos, mediante la aplicación de la técnica histoembriológica que resulta ventajosa por su sencillez y menor utilización de recursos materiales. Se estudiaron 74 embriones abortados, obtenidos del Hospital Provincial Docente Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello" con previo consentimiento de las pacientes, en el período comprendido entre marzo de 1996 a diciembre de 2000; se efectuaron cortes histológicos para poder observar las estructuras en formación, de acuerdo con la etapa de desarrollo morfogénico en que se encontraban. Se concluye que el estudio histoembriológico demuestra sus posibilidades para detectar tempranamente malformaciones congénitas en el curso del desarrollo embrionario.

Descriptor DeCS:

DESARROLLO EMBRIONARIO Y FETAL
ANOMALIAS/diagnóstico
ABORTO ESPONTANEO

Subject headings:

EMBRYO AND FETAL DEVELOPMENT
ABNORMALITIES/diagnosis
ABORTION, SPONTANEOUS

Introducción

El aborto espontáneo es la interrupción de la gestación en las primeras 20 semanas o la expulsión del producto de la concepción que pesa menos de 500 g, sin intención de producirlo por parte de la paciente^{1,2}.

Las probabilidades de un nuevo aborto crecen de acuerdo con el número de los que han ocurrido anteriormente; si se produjo un aborto previo, se tiene 20 % de riesgo para un segundo aborto; si ya se han producido dos, el riesgo aumenta a 30 %, y con tres o más a 75 %^{3,4}.

Constituye un elemento etiológico fundamental la alteración genética del huevo y las anomalías del desarrollo del embrión, lo que justifica el análisis anatomo-patológico que habitualmente se realiza,

tanto de los fetos abortados como de los óbitos fetales^{2,5}. Sin embargo, cuando tales acontecimientos se producen en el período embrionario, es imposible realizar los estudios sistemáticos por el Departamento de Anatomía Patológica; si a esto se añade que las expulsiones generalmente se producen en el hogar, y que las pacientes no realizan la recogida del producto abortado por desconocer la importancia de hacerlo, se comprende la dificultad de las acciones diagnósticas sobre las mismas.

El producto embrionario puede ser estudiado, y sus potencialidades diagnósticas son ilimitadas por cuanto mediante su estudio hístico seriado podemos evaluar las normas de la organogénesis en el punto exacto en que se ha producido la detención de su desarrollo. Este método no habitual de investigación surge como alternativa, dada las limitaciones económicas que impiden un estudio genético de dicho material; asimismo, resulta ventajoso por su sencillez, aplicabilidad y las posibilidades de diagnóstico que ofrece en la búsqueda de las malformaciones congénitas existentes en los productos y, además, permite la realización de un consejo genético oportuno que ofrezca mayor orientación a la pareja.

La cantidad de abortos espontáneos se hace mayor en el primer trimestre, y en muchos de estos materiales se hallan anomalías localizadas, sistémicas o ambas, del cariotipo; se informa 60 % de concepciones aneuploides en una serie de abortos de menos de ocho semanas, de los cuales las trisomías y las monosomías del cromosoma X fueron las más frecuentes^{2,6-9}.

En nuestro país, la reducción de la morbilidad y mortalidad infantil ha sido uno de los principales indicadores de salud que nos ha colocado a nivel de los países más desarrollados, y el impacto de las malformaciones congénitas se hace cada vez más importante debido a la disminución notable de las enfermedades diarreicas y la desnutrición como causas de muerte; de ello se deduce el empeño de nuestro ministerio por promover investigaciones y buscar alternativas que solucionen nuestros problemas de salud. Con este objetivo realizamos este trabajo, donde mostramos las posibilidades diagnósticas de los estudios histoembriológicos –nunca antes realizados– en la detección precoz de anomalías congénitas del desarrollo, los cuales pueden ser incorporados al programa de estudio de la paciente abortada habitual, para investigar las causas de los malos resultados reproductivos.

Métodos

Se realizó un estudio al azar de una muestra de embriones humanos abortados espontáneamente y obtenidos en el Hospital Provincial Docente Ginecoobstétrico “Mariana Grajales Coello”, previo consentimiento de las pacientes, durante el período comprendido entre marzo de 1996 y diciembre de 2000; fueron recolectadas por personal médico y paramédico o traídas por las pacientes en frascos al Departamento de Genética de dicho hospital.

Para conservar las muestras, se fijaron en una solución de formalina al 8 %, luego se efectuaron los procesos de inclusión en parafina y posteriormente se les realizaron cortes seriados sagitales y transversales de 10 micras de grosor, que permitieron identificar al microscopio óptico –una vez coloreadas las láminas con hematoxilina y eosina– las estructuras formadas o en formación, de acuerdo con la etapa de la embriogénesis en que se encontraban.

Tuvimos la colaboración de un personal técnico altamente especializado en este tipo de labor, así como de especialistas en Embriología y Anatomía Humana del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Para el procesamiento del material anatómo-patológico se emplearon los siguientes medios:

- Microscopio binocular Olympus (1).
- Láminas de portaobjetos y cubreobjetos (10 cajas de 24 X 50).
- Hematoxilina (20 gramos).
- Alcohol absoluto (10 litros).
- Xilol (10 litros).
- Eosina (5 gramos).
- Parafina (1 libra).
- Bálsamo de Canadá.

Fueron analizados en total 74 embriones, que se clasificaron entre 4 y 10 semanas por las mediciones de longitud efectuadas; el resto de las muestras fueron insuficientes para el diagnóstico, por encontrarse el embrión macerado, fragmentado o ausente en los restos de tejidos trofoblásticos enviados.

Resultados

En la figura 1 se observa un embrión de 6 mm correspondiente a la cuarta semana de desarrollo embrionario, donde ya se pueden visualizar estructuras rudimentarias: arcos branquiales (a), luz de los arcos aórticos caudales III, IV, y VI (b), intestino laríngeo (c), estomodeo (d), vesícula óptica (e) cavidad del rombencéfalo (f), plexo coroideo (g), vesícula ótica (h), ganglio del trigémino (i), ganglio facial (j), ganglio glossofaríngeo (k), corazón (l), e hígado (m).

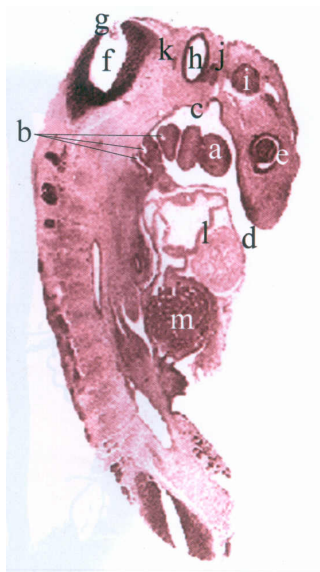


Fig 1 Corte sagital panorámico, en plano lateral de un embrión de 6 mm correspondiente a la cuarta semana de desarrollo embrionario.

En la figura 2 aparece una secuencia de cortes, donde se observa el grado de desarrollo genital, y se pueden visualizar diversas estructuras: falo visiblemente alargado (a), surco uretral (b), pliegues uretrales (c), prominencias genitales (d), vejiga (e), recto (f), tubérculo genital (g), tubérculo paromesonéfrico (h), arterias umbilicales (i), huesos del pubis (j) y coxal (k).

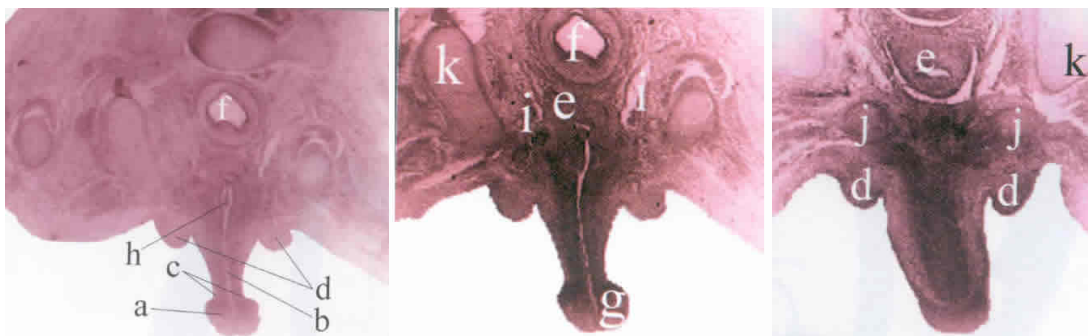


Fig 2 Secuencia de cortes que ilustran el grado de desarrollo genital. Embrión de 26 mm, que corresponde a la octava semana de desarrollo embrionario.

En la figura 3 se muestra una vista selectiva del corazón, donde se pueden observar: la cavidad pericárdica (a), atrio derecho (b), atrio izquierdo (c), tabique interatrial (d), ventrículo derecho (e), ventrículo izquierdo (f), tabique interventricular (g), orificio atrioventricular derecho (h) y orificio atrioventricular izquierdo (i).



Fig 3 Vista frontal y selectiva del corazón .Embrión de 26 mm perteneciente a la octava semana de desarrollo embrionario.

En la figura 4 se observa un embrión de 18 mm en la séptima semana de desarrollo embrionario. Se destaca la comunicación interventricular (CIV), anómala para la etapa de la cardiogénesis correspondiente.

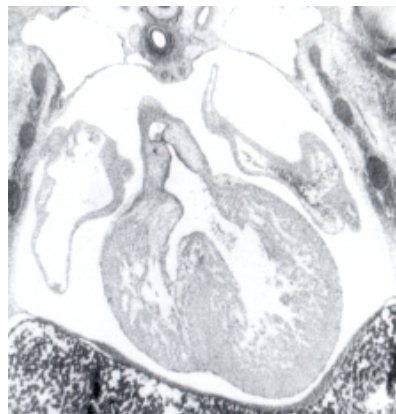


Fig 4 Embrión de 18 mm (séptima semana de desarrollo embrionario).

En la figura 5 se presenta un producto abortado de ocho semanas de amenorrea en la sexta semana de desarrollo (14 mm), en el que se observa un aplanamiento notable del polo cefálico, correspondiente a una malformación del tubo neural (DTN) (anencefalia).

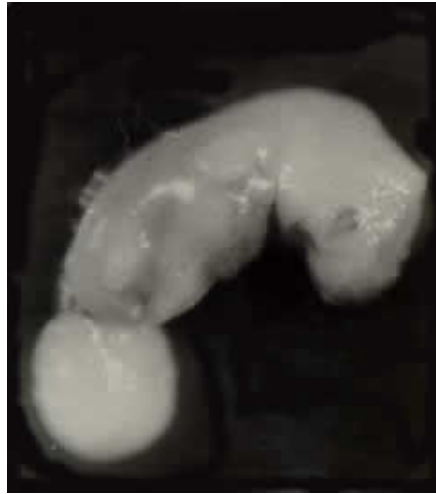


Fig 5 Embrión de 14 mm (sexta semana de desarrollo embrionario).

Discusión

El conocimiento de la anatomía y de la estructura microscópica del embrión se emplean como punto de partida para el análisis de la morfogénesis de sus órganos, y para la comprensión de los posibles mecanismos etiológicos y patogénicos de las malformaciones congénitas¹⁰.

La posibilidad de observar en láminas los complejos sucesos microscópicos del desarrollo embrionario permite, además, detectar precozmente anomalías o fallos en estos mecanismos de la organogénesis.

En la actualidad se realizan investigaciones sobre la organogénesis humana y sus fallos, mediante complejos y costosos modelos experimentales integrados a nivel morfológico, bioquímico inmunológico y genético, que buscan esclarecer los mecanismos por los que se produce la desrepresión de la maquinaria genética, a través de la que se expresa el proceso organogénico^{11,12}; esto no desvirtúa el valor del método histoembriológico o microscópicos y de otras variantes de estudios morfológicos, sino que lo complementa.

Seleccionamos una muestra ilustrativa de la aplicación de esta técnica: En la figura 1 se observa una vista panorámica en plano lateral de un embrión de 6 mm correspondiente a la cuarta semana de desarrollo embrionario, en que pueden identificarse los distintos órganos, esbozos embrionarios o ambos, que se modifican considerablemente de acuerdo con la edad y el grado de flexión del embrión; por ejemplo, en las secuencias de cortes histológicos de embriones de 26 y 28 mm (octava semana), podemos percatarnos del progreso alcanzado en el grado de diferenciación morfológica, con respecto a las etapas de la cuarta semana, donde las estructuras son aún rudimentarias.

Las atresias de vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas, la agenesia y atresia esofágica, pueden ser detectadas por estudio hístico; así como las anomalías en la formación de los pulmones y vías respiratorias.

Las posibilidades de identificar temprano otros defectos estructurales, como agenesia de extremidades, ojos, riñones, vejiga, e incluso gónadas y genitales, pueden deducirse de la factibilidad de observación de tales estructuras. La figura 2 ilustra una secuencia de cortes de un embrión de 26 mm (octava semana) que permite visualizar el grado de desarrollo de los órganos genitales en esta etapa; a pesar de la apariencia morfológica, no se puede asegurar el sexo del embrión hasta el estadio de 50 mm (duodécima semana). La figura 3 ofrece una vista selectiva del corazón de un embrión de 26 mm (octava semana), donde se comprueba con claridad la formación de cavidades, tabique y orificios atrioventriculares derecho e izquierdo; una cardiogénesis imperfecta puede ser detectada en este periodo con este método diagnóstico, lo que da lugar a los defectos en la formación de tabiques cardíacos, defectos de mayor complejidad, y anomalías vasculares, que también pueden ser identificadas en este período. La

Figura 4 muestra la imagen de un embrión de 18 mm que pertenece a la séptima semana de desarrollo intrauterino, donde se detectó una comunicación interventricular anómala para esta etapa de la morfogénesis cardíaca.

El desarrollo del sistema nervioso central comienza cuando el embrión es una diminuta estructura plana de 1 a 1,5 mm de longitud, 17 días posteriores a la concepción; la primera evidencia es la placa neural (del 17 al 19), los pliegues neurales aparecen el día 19, su primera fusión ocurre el día 22, entre los días 23 y 26 se produce el cierre del neuroporo cefálico, y entre los días 26 y 30 tiene lugar el cierre del neuroporo caudal. A estos estadios en conjunto se les llama período de neuralización, y pueden observarse todas estas estructuras por este método de investigación, que además permite detectar precozmente los defectos en la fusión del tubo neural (DTN), que pueden dejar expuesto a la superficie el tejido nervioso, y dar lugar a malformaciones congénitas severas, como: anencefalia, mielomeningocele y craneorraquisquis, que tienen alta prevalencia entre los productos abortados^{5,13-16}.

En la figura 5 se ilustra una fotografía de un embrión de ocho semanas de amenorrea y seis semanas de crecimiento embrionario, con un aplanamiento del polo cefálico correspondiente a un defecto del cierre del tubo neural (anencefalia).

El análisis histoembriológico de los embriones humanos es un procedimiento menos costoso y de gran utilidad para detectar precozmente defectos en la organogénesis, a pesar de las dificultades en la obtención de la muestra, ya que la expulsión del embrión tiene lugar en las primeras y sorpresivas pérdidas que tiene la mujer, las que generalmente no son recogidas.

Es necesario sensibilizar a las pacientes y al personal de la salud sobre la importancia de realizar estos estudios, para que contribuyan de forma consciente a la recolección del material abortado.

Summary

A descriptive investigative study was carried out with a random sample of spontaneously aborted human embryos, for early detection of growth congenital anomalies responsible for miscarriages using the histoembryologic technique that is simple and only needs few resources. 74 aborted embryos obtained from the Provincial Teaching Gyneco/Obstetric Hospital "Mariana Grajales Coello" were studied with patient consent during March, 1996/December, 2000. Histological sections were obtained to observe the growing structures according to morphologic development stages of them. It was concluded that the histo-embryologic study shows its possibilities for early detection of congenital malformations in the embryonic development course.

Referencias bibliográficas

1. Rogo K. Improving technologies to reduce abortion-related morbidity-mortality. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Jun;85(1 Suppl):S73-82.
2. Patriarca A, Piccioni V, Gigante V, Parise G, Benedetto C. Recurrent spontaneous abortion. etiologic factors. *Panminerva Med.* 2000;42(2):105-8.
3. Ogasamara M, Aorki K, Okada S, Suzumon K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril.* 2000;73(2):300-4.
4. Alex L, Hammarstrom A. Women's experiences in connection with induced abortion-- a feminist perspective. *Scand J Caring Sci.* 2004 Jun;18(2):160-8.
5. Stallmach T, Hebisch G. Placental pathology : its impaction explaining prenatal and perinatal death. *Virchows Arch.* 2004 May 11.
6. Wald M, Lawrenz K, Deutinger J, Weninger M. Verification of anomalies of the central nervous system detect by prenatal ultrasound. *Ultraschall Med.* 2004 Jun;25(3):214-7.
7. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, García F, Vega A, Aran B, et al. Human reale infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod.* 2000;6(1):93-105.
8. Tockwood CJ. Prediction of pregnancy loss. *Lancet.* 2000;335(9212):1292-3.
9. Chen HJ, Lin YH, Hwang JL. Medical abortion in combination with laminaria for first-trimester termination of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004Jun;85(3):279-80.

10. Tubiana M. The problems raised by the irradiation of pregnant women. Effects of ionizing radiations on the embryo and foetus. *Bull Cancer*. 2004;66(2):155-64.
11. Iffy L, Jakobovits A, Westlake W, Wingate M, Caterini H, Kanofsky Menduke H. Early intrauterine development: i the rate of growth of caucasian embryos and fetuses between the 6th and 20th weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004 Aug;56(2):173-86.
12. Rasch V, Massawe S, McHomvu Y, Mkamba M, Bergstrom S. A longitudinal study on different models of postabortion care Tanzania. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Jun;83(6):570-5.
13. Sebastian M, Gantz MG, Tobin T, Harkins JD, Bosken JM, Hughes I, et al. The male reproductive loss syndrome and the eastern tent caterpillar: a toxicokinetic/statistical analysis with clinical, epidemiologic, and mechanistic implications. *Vet Ther*. 2003;4(4):324-39.
14. Zhang JF, Gui SQ. Effect of chinese herbal treatment on the efficiency of block CD antigen and on prolactin and progesterone in women with recurrent spontaneous abortion. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004 Apr;24(4):303-5.
15. Liao DL, Yu LQ, Xin H. Exploration on the relationship between positive antisperm antibody and nitric oxide level of infertile patients and on integrative chinese and western medicine treatment. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004 Apr;24(4):306-8.
16. Xia YW, Cai LX, Zhang SC. Therapeutic effect of Chinese herbal medicines for nourishing blood and reinforcing shen in treating with anovulant sterility of shen-deficiency type and its influence on the hemodynamics in ovarian and uterine arteries. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004 Apr;24(4):299-302.