

Falta de evidencia de transmisión vertical y hallazgos histopatológicos en restos placentarios de pacientes con diagnóstico de Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en Guatemala

Lack of evidence of vertical transmission and histopathological findings in placental remains of patients diagnosed with Severe Acute Respiratory Syndrome of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Guatemala

Elisa Hernández^{1*}, Orlando Rodas¹, Juan C. Barrios², Camilo Carías², Vivian Herrera¹

¹Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, y ²Escuela de Biología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: elisaherlo@gmail.com

Recibido: 09 de agosto 2020 / Revisión: 22 de septiembre 2020 / Aceptado: 03 de noviembre 2020

Resumen

El primer caso de infección por el virus SARS-CoV-2, fue reportado en la ciudad de Wuhan, China en diciembre de 2019. Desde entonces la enfermedad se ha dispersado a más de 188 países, confirmando más de 53 millones de casos a nivel mundial. El 13 de marzo de 2020 se reportó el primer caso de COVID-19 en Guatemala y, a mediados del mes de noviembre, se han reportado más de 116,000 casos, 4,000 fallecidos y 106,000 recuperados; con una tasa de mortalidad de 23 por cada 100,000 habitantes y una letalidad del 3.4%. Hasta ahora, la literatura científica disponible abarca ciertos aspectos de salud reproductiva, mientras se continúa recopilando más información que permita conocer más de su impacto real durante el proceso infeccioso y las secuelas derivadas de éste. La presente es una revisión histopatológica de restos placentarios de tres mujeres con resultado positivo para SARS-CoV-2, ingresadas en un hospital privado de la Ciudad de Guatemala. El examen histopatológico del tejido placentario aporta información importante sobre la salud de la madre y del feto. Todos los casos revelaron signos macroscópicos y microscópicos de disfunción placentaria por mala perfusión vascular materna, con formación de infartos hemorrágicos y daño placentario asociado con efectos adversos en el embarazo. Agregando a esto, dos neonatos presentaron un resultado negativo para SARS-CoV-2 y uno falleció. Es de suma importancia el estudio de la placenta de madres positivas a SARS-CoV-2 para conocer el rol de esta durante el embarazo y también, indagar en la posibilidad de transmisión vertical.

Palabras claves: SARS-CoV-2, placenta, transmisión vertical, histopatología

Abstract

The first infection caused by the SARS-CoV-2 virus, was reported in the city of Wuhan, China in December 2019. Since then, the disease has spread to more than 188 countries and territories, confirming more than 53 million cases worldwide. On March 13th 2020, the first case of COVID-19 was reported in Guatemala and by the middle of November, more than 116,000 cases have been reported, 4,000 deaths and 106,000 recovered; with a mortality rate of 23 per 100,000 inhabitants and a fatality of 3.4%. Until now, the available scientific literature covers certain aspects of reproductive health, whilst more information continues to be collected that allows us to know more about its real impact on the human body during the infectious process and the consequences derived from it. This is a histopathological report of placental tissue obtained from three women with a positive result for SARS-CoV-2, admitted to a private hospital in Guatemala City. Added to this, the histopathological examination of placental tissue obtained, provides important information about the health of the mother and fetus. All cases revealed macroscopic and microscopic signs of placental dysfunction due to poor maternal vascular perfusion, with evidence of hemorrhagic infarcts and placental damage that is associated with adverse effects in pregnancy. In addition, two newborns had a negative result for SARS-CoV-2 and one newborn died. The study of the placenta of newborns of SARS-CoV-2 positive mothers is of utmost importance to understand its role during pregnancy and also, investigate the possibility of vertical transmission.

Keywords: SARS-CoV-2, placenta, vertical transmission, histopathology



Introducción

En estudios recientes se han realizado análisis histológicos de placentas de madres positivas a SARS-CoV-2, reportándose hallazgos como depósitos de fibrina intervellosa y perivellosa difusa, nodos sincitiales, mala perfusión vascular fetal evidenciada por trombos en los vasos fetales, infartos masivos, infiltrados inflamatorios mixtos compuestos por neutrófilos y monocitos en el espacio subcorial, funisitis, aumento inespecífico del depósito de fibrina intervellosas y corangiomas. Estos hallazgos pueden dar como consecuencia casos de oligohidramnios, restricción del crecimiento fetal, nacimientos pretérmino e incluso muerte fetal, por lo que es fundamental conocerlos y considerarlos en el manejo clínico de pacientes obstétricas (Baergen & Heller, 2020; Baud et al., 2020; Golden & Simmons, 2020; Shanes et al., 2020). Otros casos, que reportan infección por SARS-CoV-2 y aborto espontáneo, indican que la infección de la placenta se localizó predominantemente en células del sincitiotrofoblasto de la interfaz materno-fetal de la placenta (Hosier et al., 2020).

Actualmente la transmisión vertical de SARS-CoV-2 sigue siendo controversial debido a la poca evidencia y a datos contradictorios. Una revisión de 179 casos de embarazadas con diagnóstico positivo para SARS-CoV-2, reportó que únicamente seis neonatos fueron positivos (Egloff et al., 2020). Así mismo, reportaron casos en los que tanto la madre como el neonato son positivos mediante prueba de RT-qPCR, pero la prueba a los restos placentarios resultó negativa (Wang et al., 2020), otros en los que se sugiere que la transmisión del virus se originó por vía de secreciones vaginales al momento del parto y por contacto con la madre en el período posparto (Ovali, 2020), y en el caso de abortos espontáneos se ha reportado que biopsias fetales, líquido amniótico e hisopados vaginales dieron resultados negativos a la infección, mientras que el análisis de restos placentarios dio un resultado positivo para SARS-CoV-2 (Baud et al., 2020).

De tal manera, se hace necesario más estudios de casos que permitan conocer más a detalle la posible transmisión vertical del virus. El objetivo del presente reporte es la revisión histopatológica de restos placentarios de mujeres con resultado positivo para SARS-CoV-2.

Presentación del Caso

Presentación del Caso 1

Paciente de 33 años, primigesta y con embarazo de 38 semanas. Fue ingresada durante la segunda semana de junio, para resolución de trabajo de parto por cesárea. A su ingreso presentó signos y síntomas de infección por SARS-CoV-2, por lo que se le realizó la prueba diagnóstica por RT-qPCR con resultado positivo. Se obtuvo el tejido placentario luego de haberse realizado el parto por cesárea. El tejido placentario fue fijado en formol al 10% amortiguado por 24 horas. Al término de las 24 horas, el tejido fue tratado con pasos de deshidratación, aclaramiento, infiltración e inclusión en bloques de parafina. Se utilizó la tinción H & E para su estudio histopatológico. Los hallazgos macroscópicos de la placenta presentaron un peso de 350 g, la cara materna con cotiledones completos, con tres áreas extensas de infarto de color pardo rojizo y formación de hematomas placentarios. El área de infarto de mayor tamaño presentó dimensiones de 4 x 3 cm. El cordón umbilical presentó características histológicas normales (Figura 1).

El diagnóstico microscópico de la placenta (aumento 10X) presentó vellosidades coriónicas del tercer trimestre revestidas por citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos, el centro mesenquimatoso, hipercapilaridad vellosa placentaria, congestión vascular, áreas de extensa hemorragia intervellosa y aumento de nodos sincitiales con áreas focales de necrosis fibrinoide. No se encontraron hallazgos citopáticos nucleares y citoplasmáticos por infección viral. Al neonato, se le realizó la prueba diagnóstica por RT-qPCR, la cual descartó infección por SARS-CoV-2. Los hallazgos histológicos anteriormente descritos son compatibles con el diagnóstico de alteraciones en la perfusión placentaria.

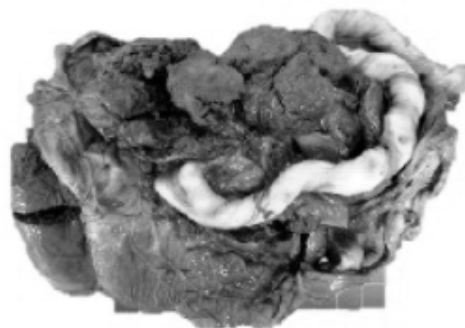


Figura 1. Placenta del caso 1.

Presentación del Caso 2

Paciente de 36 años con embarazo de 39 semanas ingresada durante la segunda semana de junio, presentó diagnóstico positivo de SARS-CoV-2 por medio de RT-qPCR. Se llevó a cabo un parto sin complicaciones y se obtuvieron restos placentarios. El tejido placentario fue fijado en formol al 10% amortiguado por 24 h y posteriormente fue enviado para estudio histopatológico. A las 24 h, el tejido fue tratado con pasos de deshidratación, aclaramiento, infiltración e inclusión en bloques de parafina. En esta muestra se utilizó la tinción H & E para su estudio histopatológico.

Los hallazgos macroscópicos encontrados fueron: cara materna con cotiledones completos, áreas de infarto hemorrágico con formación de coágulos firmemente adheridos, múltiples áreas de color blanquecinas y amarillentas de consistencias firmes, y la cara fetal con el cordón umbilical plegado sobre su mismo eje y con inserción central. Microscópicamente presentó vellosidades coriónicas del tercer trimestre, revestidas por citotrofbastos y sincitiotrofbastos, corangiosis moderada, asociada a aumento de nudos sincitiales, múltiples acúmulos de fibrina intervallosa que en áreas focales forma septos delgados y formación de microcalcificaciones (Figura 2). Al neonato se le realizó una prueba diagnóstica por RT-qPCR, la cual fue negativa para SARS-CoV-2.

Presentación del Caso 3

Paciente de 26 años que presentó un aborto incompleto espontáneo, ingresada durante la primera semana de julio. La paciente presenta historial clínico de amenorrea y hemorragias del primer trimestre. Además, diagnóstico positivo por RT-qPCR para SARS-CoV-2. Se obtuvieron restos placentarios producto de legrado intrauterino. El tejido obtenido del legrado fue fijado en formol al 10% amortiguado por 24 h y posteriormente enviado para estudio histopatológico. A las 24 h, el tejido fue hidratado, aclarado, infiltrado e incluido en bloques de parafina. Se utilizó la tinción H & E para su estudio histopatológico. En los hallazgos macroscópicos se describen múltiples fragmentos de tejido de superficie irregular de color grisáceo con área de color negruzco de aspecto hemorrágico y consistencia blanda. Microscópicamente se observaron vellosidades coriónicas del primer trimestre con centros mesenquimatosos, decidua con hemorragia extensa y necrosis por coagulación. El endometrio presentó

un patrón hipersecretor. Los hallazgos histológicos fueron compatibles con hipoperfusión placentaria. No se encontraron otras alteraciones histopatológicas. El médico tratante no refirió ninguna otra complicación de la madre (Figura 3 y 4).

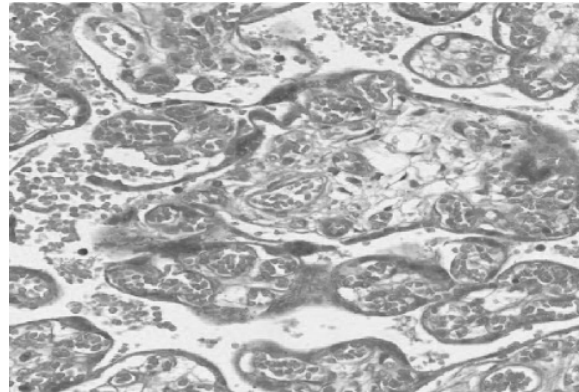


Figura 2. Corte histológico del caso 2.

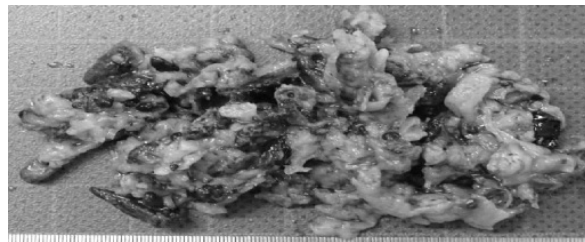


Figura 3. Restos placentarios del caso 3.

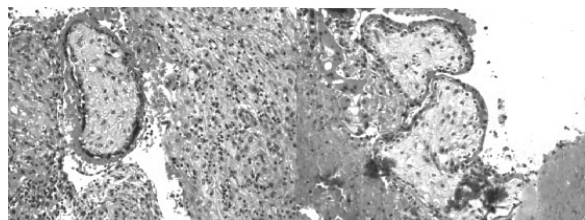


Figura 4. Corte histológico del caso 3.

Discusión

La placenta es un órgano transitorio formado por tejidos de la madre y tejidos fetales que tiene como principales funciones nutrir y proteger al feto (Burton & Fowden, 2015). Si los patógenos logran penetrar esta barrera, podrían ocasionar efectos como aborto espontáneo, muerte fetal, parto prematuro, defectos de nacimiento y aumento de la mortalidad perinatal (Lee et al., 2020). Está comprobado que pueden transmitirse enfermedades virales por transmisión vertical por la vía hematogena hasta llegar a la placenta a través del árbol veloso coriónico y luego al feto (Moore et al., 2017; Rasmussen et al., 2016).

Las embarazadas corren un mayor riesgo ante las infecciones, dado que su sistema inmune se encuentra alterado con el fin de no rechazar al feto (Mor et al., 2017). Algunas enfermedades virales suelen ser más prolongadas y con mayores repercusiones en las embarazadas (Racicot & Mor, 2017). Hasta el momento, los efectos del SARS-CoV-2 en pacientes embarazadas, no han sido totalmente demostrados (Khalil et al., 2020).

Los hallazgos histopatológicos más importantes encontrados en los casos evaluados en este estudio se relacionan con anomalías circulatorias que han sido observadas anteriormente. Entre las irregularidades observadas, se encuentran los infartos localizados en la placenta, hematomas placentarios, hipercapilaridad velosa placentaria, congestión vascular, áreas con hemorragia intervéllosa, áreas focales de necrosis fibrinoide, múltiples acúmulos de fibrina intervéllosa y aborto espontáneo. Así mismo, estos casos presentan hallazgos histopatológicos macroscópicos y microscópicos de disfunción placentaria por inadecuada perfusión vascular materno-fetal con formación de infartos hemorrágicos y un patrón de daño placentario que se asocia a efectos adversos en el embarazo (Baud et al., 2020; Golden & Simmons, 2020).

En varios casos de embarazadas con diagnóstico de COVID-19, han sido reportados con frecuencia casos con desórdenes de hipertensión (Schwartz et al., 2020). También se han relacionado con casos de coagulopatías en el embarazo, preeclampsia severa, enzimas hepáticas, elevadas y presión alta (Hosier et al., 2020). Los desórdenes relacionados con la hipertensión complican entre el 2 y el 8% de los embarazos, por lo que supone un riesgo para el feto (Stegers et al., 2010).

Sumado a esto, han sido descritas algunas anomalías en la placenta de mujeres con diagnóstico de SARS CoV-2, coincidiendo varios de estos hallazgos

con los casos descritos en nuestro estudio. Se incluyen la deposición difusa de fibrina intervéllosa, mala perfusión vascular materno-fetal, trombosis fetal en los vasos e infartos multifocales. Sin embargo, es importante mencionar que, en varios casos reportados en otros estudios, las madres presentaban comorbilidades (Hosier et al., 2020; Mulvey et al., 2020). Por estos hallazgos sugerimos que los casos descritos en este reporte pueden estar relacionados con estado de hipercoagulabilidad, lo cual es de suma importancia tomar en cuenta ya que podría estar asociado a trombosis en la circulación fetal y posteriormente tener implicaciones clínicas en la madre y el feto (Zhang et al., 2020).

En la actualidad, se encuentra en discusión la posibilidad de la transmisión vertical del SARS-CoV-2 y el daño que el virus puede ejercer sobre el feto (Li et al., 2020; Peng et al., 2020). A continuación, se presentan tres casos comparables con lo presentado en este artículo. Iniciando por el estudio de Patene y colaboradores en el que únicamente se reporta que dos de 22 recién nacidos de madres positivas para COVID-19 dieron un resultado positivo. A uno de los neonatos se le realizó la prueba de RT-qPCR inmediatamente después de nacer y se encontró un resultado positivo para SARS-CoV-2 después de 24 h y después de 7 días. Permaneció asintomático, con leves dificultades de alimentación y fue dado de alta del hospital a los 10 días. Las biopsias de placentas de estas dos mujeres fueron positivas para SARS-CoV-2 (Schwartz et al., 2020). Adicional a esto, en una revisión de 179 casos de embarazadas positivas para COVID-19, en las que a los neonatos se les realizó la prueba en las primeras 72 h de vida, únicamente seis de ellos dieron un resultado positivo en la prueba de RT-qPCR (Egloff et al., 2020).

En los estudios descritos anteriormente, parece existir la posibilidad de una transmisión del SARS-CoV-2 de manera vertical. De ser viable este fenómeno, podría ocasionar abortos espontáneos y otras complicaciones en el embarazo. Dicho esto, se ve asociado al tercer caso presentado en la sección anterior, en donde la paciente positiva para COVID-19 tuvo un aborto espontáneo. A pesar de esto, es importante mencionar que es necesario un mayor número de estudios que permitan concretar esta posibilidad.

Para abortos espontáneos de madres infectadas, existe un caso expuesto, en donde el líquido amniótico y los hisopados vaginales fueron negativos para SARS-CoV-2, así como biopsias fetales de pulmón, hígado y timo. Sin embargo, una biopsia de placenta obtenida inmediatamente después del parto arrojó un resultado positivo para SARS-CoV-2 (Baud et al., 2020).

El examen macroscópico y microscópico de la placenta puede proveer información importante acerca de la etiología, pronóstico y riesgo de recurrencia de trastornos de la gestación, ya que refleja todos los eventos del embarazo y ambiente intrauterino al que estuvo sometida (Redline et al., 2004), por lo que es importante implementar protocolos de pruebas moleculares por RT-qPCR en tejido fresco placentario, análisis histopatológico y continuar investigando sobre la relación, efectos y riesgos que existen entre la infección por SARS-CoV-2 con el embarazo, la función de la placenta, el desarrollo fetal y posterior crecimiento del neonato. Así mismo, recomendamos que se sigan investigando y documentando nacimientos de neonatos de madres positivas a COVID-19 con el objetivo de esclarecer la posibilidad de la transmisión vertical de SARS-CoV-2.

Referencias

- Baergen, R., & Heller, D. (2020). Placental pathology in Covid-19 positive mothers: Preliminary findings. *Pediatric and Developmental Pathology*, *23*(3), 177-180. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>
- Baud, D., Greub, G., Favre, G., Gengler, C., Jaton, K., Dubruc, E. & Pomar, L. (2020). Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *Journal of the American Medical Association*, *323*(1), 2198-2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233>
- Burton, G. J., & Fowden, A. L. (2015). The placenta: A multifaceted, transient organ. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Serie B, Biological Sciences*, *370*(1663), 2014006. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0066>
- Egloff, C., Vauloup-Fellous, C., Picone, O., Mandelbrot, L., & Roques, P. (2020). Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Virology*, *128*, 104447. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104447>
- Golden, T. N., & Simmons, R. A. (2020). Maternal and neonatal response to COVID-19. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *319*(2), 315-319. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00287.2020>
- Hosier, H., Farhadian, S., Morotti, R., Deshmukh, U., Lu-Culligans, A., Campbell, K., ... Geng, B. (2020). First case of placental infection with SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Investigation*, *130*(9), 4947-4953. <https://doi.org/10.1172/JCI139569>
- Lee, J. K., Oh, S. J., Park, H., & Shin, O. S. (2020). Recent updates on research models and tools to study virus-host interactions at the placenta. *Viruses*, *12*(1), 5. <https://doi.org/10.3390/v12010005>
- Li, Y., Zhao, R., Zheng, S., Chen, X., Wang, J., Sheng, X... Sheng, J. (2020). Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerging Infectious Diseases*, *26*(6), 1335-1336. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200287>
- Khalil, A., Kalafat, E., Benlioglu, C., O'Brien, P., Morris, E., Draycott, T., ... Magee, L. A. (2020). SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EclinicalMedicine*, *25*, 100446. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100446>
- Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, *17*(8), 469. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- Moore, C. A., Staples, J. E., Dobyns, W. B., Pessoa, A., Ventura, C. V., Da Fonseca, E. B., ... Rasmussen, S. A. (2017). Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatrics*, *171*(3), 288-295. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982>
- Mulvey, J. J., Magro, C. M., Ma, L. X., Nuovo, G. J., & Baergen, R. N. (2020). Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Annals of Diagnostic Pathology*, *46*, 151530. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151530>
- Ovali, F. (2020). SARS-CoV-2 Infection and the newborn. *Frontiers in Pediatrics*, *8*(294), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00294>
- Peng, Z., Wang, J., Mo, Y., Duan, W., Xiang, G., Yi, M., ... Shi, Y. (2020). Unlikely SARS-CoV-2

- vertical transmission from mother to child: A case report. *Journal of Infection and Public Health*, 13(5), 818-820. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.04.004>
- Racicot, K., & Mor, G. (2017). Risks associated with viral infections during pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*, 127(5), 1591-1599. <https://doi.org/10.1172/JCI87490>
- Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J., Honein, M. A., & Petersen, L. R. (2016). Zika virus and birthdefects — Reviewing the evidence for causality. *New England Journal of Medicine*, 374(20), 1981-1987. <https://doi.org/10.1056/nejmsr1604338>
- Redline, R. W., Boyd, T., Campbell, V., Hyde, S., Kaplan, C., Khong, T. Y., ... Waters, B. (2004). Maternal vascular underperfusion: Nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric and Developmental Pathology*, 7(3), 237-249. <https://doi.org/10.1007/s10024-003-8083-2>
- Schwartz, D A., Morotti, D., Beigi, B. S., Moshfegh, F., Zafaranloo, N., & Patanè, L. (2020). Confirming vertical fetal infection with COVID-19: Neonatal and pathology criteria for early onset and transplacental transmission of SARS-CoV-2 from infected pregnant mothers. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0442-SA>
- Shanes, E. D., Mithal, L. B., Otero, S., Azad, H. A., Miller, E. S., & Goldstein, J. A. (2020). Placental pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*, 154(1), 23-32. <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20093229>
- Steegers, E. A. P., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *Lancet*, 376(9741), 631-644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6)
- Wang, S., Guo, L., Chen, L., Liu, W., Cao, Y., Zhang, J., & Feng, L. (2020). A case report of neonatal 2019 coronavirus disease in China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 853-857. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa225>
- Zhang, Y., Cao, W., Xiao, M., Li, Y. J., Yang, Y., Zhao, J., ... Li, T. S. (2020). [Clinical and coagulation characteristics in 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro- ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 41, Article e006. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006>