

MORFOLOGIA CONCEPTULUI UMAN ÎN SARCINI DEREGLATE ÎN PERIOADA PRENATALĂ PRECOCE

David Valeriu^{1,5}, Petrovici Vergil^{1,7}, Șaptefrați Lilian^{5,6}, Fulga Veaceslav^{5,6},
Sinițina Lilia^{1,2}, Nedbailo Ecaterina¹, Erhan Petru⁴,
Fuior Liliana³, Jubîrcă Svetlana⁴

¹Serviciu de morfopatologie și citomorfologie, ²Laboratorul științific de morfopatologie, ³Secția de ultrasonografie,

⁴Subdiviziunea obstetrică, Centrul Perinatal nivelul III, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, R. Moldova;

⁵Laboratorul de morfologie, ⁶Catedra de histologie, citologie și embriologie, ⁷Catedra de morfopatologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
valeriu.david@usmf.md

Abstract

THE MORPHOLOGY OF HUMAN CONCEPTUS IN DEREGULATED PREGNANCIES OF EARLY PRENATAL PERIOD

Background: Events that occur at the maternal-fetal interface define the success of pregnancy. Information on the maternal-fetal interface in the first trimester can be gained from clinical, morphological studies. An important issue, also for Moldova is risk assessment of maternal-fetal pathologies development.

Material and methods: A retrospective cohort study carried out in 2712 selected cases with deregulated pregnancy in the first trimester.

Results: The incidence of normal uterine site of pregnancies (79,8%) prevailed on ectopic (20,2%). In 54% of selected cases a stopped progressing pregnancy were diagnosed. The spontaneous abortion during 6-12 of gestational weeks constitute 21,3%. In 67,9% the reason were fetus abnormalities, in 20,9% were described endometrial pathologies and in 11,25% both reasons, fetus-uterine problems were diagnosed.

By analyzing macro- and microscopic features of germinative components, human (or fetal) conceptus (CU/CF) were subdivided in 6 groups: I) CF with normoform development – where embryonic and chorionic structures resemble normal morphology (CFDN); II) CF – with embryo-placental retardation (CFREP); III) CF with abnormalities (CFA) subdivided in: single (isolated) (CFAI) and combined abnormalities (CFAC); IV) CF – with anembryonic gestational sac (CFSCA); V) CF – hydatidiform mole (CFHM); VI) CF – growth-*disorganized embryos* (CFD).

Conclusions: This study represents a first interdisciplinary research, which evaluated a complex of clinical, biochemical and pathological features of pregnancies disrupted in the first trimester. The preliminary results emphasize the existence of several groups of risk, whose structure and incidence should be evaluated by future studies.

Key words: conceptus, fetus, abortion, first trimester, pathological profile.

Actualitate. O problemă actuală a medicinei este monitorizarea și evaluarea riscurilor de dezvoltare a patologiilor materno-fetale și impactului acestora asupra concepției și a produselor sale – conceptului uman, stabilit în perioada embrio-feto-placentară, inclusiv a morfogenezei embrio-fetale, care semnificativ pot defavoriza evoluția sarcinii.

Diagnosticul patologiei prenatale în sarcini stagnante, avortului spontan produs în primul trimestru de gestație impune necesitatea efectuării unui studiu mult mai amplu a conceptului uman.

În literatura de specialitate din ultimii 20-30 de ani cu privire la morfologia conceptului uman, acesta este stipulat succint în revistele obstetricale, care frecvent tratează o patologie particulară maternă sau a unui cuplu, fiind reflectate doar unele aspecte generale a morfologiei produsului de concepție și cauza stagnerii în evoluție a acestuia.

Conform terminologiei medicale, produsul concepției umane în primul semestru include conceptul uman în diferite etape succesive de dezvoltare intrauterină și anume: zigota, morula, blastocistul, embrionul, anexele extraembrionare, morfologic fiind componente vitale predecesoare a dezvoltării unui făt uman [5,6].

Conceptul uman în aspectul morfogenezei și morfologiei include toate structurile, care se dezvoltă din zigot, atât embrionare, cât și extraembrionare: embrion: amnion, corion (sac gestațional), sac vitelin, alantoida [14].

Evidența și evaluarea patologiei conceptului uman (CU) a fost și este în continuare un deziderat de importanță majoră a obstetricienilor, ecografistilor, geneticienilor și morfopatologilor pediatrici. În ultimele două decenii se menționează că, de rând cu sporirea numărului de avorturi, la indicații so-

ciale și/sau medicale, se observă o creștere a sarcinilor stagnante la termen mic, creșterea incidenței avortului spontan în perioada prenatală precoce și tardivă și altele anormalități embrio-placentare, inițial sau retrospectiv atestate. Analiza datelor de literatură indică o creștere semnificativă în ultimii ani a pierderilor precoce a sarcinii de la 10% la 51% [2].

Conform unor studii, autorii relevă că din toate sarcinile înregistrate clinic, cu o frecvență de 10% – 25% din cazuri, acestea vor evolua cu avort spontan [9].

Printre cauzele principale ale conceptului uman avortat sau stagnat se atenționează factorul materno-fetal și unele mecanisme patogenetice multifactoriale, ce induc tulburările morfogenezei conceptului la etapa de blastocist și gastrulație, în rezultatul cărora, se dezvoltă diverse anormalități structurale și fenotipice [9].

Un impact deosebit în prevenirea implantării blastocistului le revine anomaliilor morfologice ca rezultat ale anomaliilor cromozomiale [10].

Scopul. Actualul studiu este o abordare morfopatologică ce vizează unele aspecte a incidenței sarcinilor dereglate la termen mic și ale morfologiei conceptului uman atestate prin examinările histologice și imagistice în avort și în sarcina stagnată, ectopică rezolvată chirurgical.

Material și metode. Este un studiu retrospectiv, realizat în baza datelor furnizate din documentația medicală de evidență și investigare clinico-paraclinică a unui eșantion de 24252 sarcini în perioada anilor 2016-2019 în cadrul Departamentului de statistică și rezultatele explorărilor morfologice a 2712 sarcini dereglate la termen mic efectuate în cadrul Serviciului de Morfopatologie și Citomorfologie a IMSP IMșiC.

În calitate de material de studiu a servit produsul avortiv integrat (fig.1) sau dezintegrat în perioada prenatală precoce obținut prin vacuum-aspirație, raclate diagnostice și de tratament efectuate în subdiviziunile Obstetricale a Centrului Perinatal de nivelul III a instituției respective.

Metoda morfologică a inclus: macroscopia, organometria și metoda histologică în colorația hematoxilină-eozină (H&E).

Rezultate și discuții. În estimarea particularităților morfologice ale conceptului uman sa ținut cont de totalitatea elementelor atestate morfologic integrat (fig.1) sau dezintegrat prezentate prin: sac gestațional (corion) cu embrionie sau anembrionie, sac amnionial, sac vitelin și țesuturile endometrial deciduale cu zona de implantare. În conformitate cu datele de evidență și a diagnosticului clinic, paraclinic-imagistic s-a stabilit că incidența sarcinilor dereglate la termen mic a oscilat între 8,2% și 13,5% anual, cu un maximum de 14,6% în 2019, constituind un eșantion de 2712 sarcini dereglate la perioada între 3-5*s/g și 13*s/g la gravide, cu vârsta cuprinsă de la 15 la 45 ani.

Prevalența maximă cu 79,8% (2164 cazuri) a constituit sarcina uterină vs 20,2% (548 cazuri) de sarcină ectopică cu localizare tubară în 20,0% de cazuri, cele cu localizări rarissime fiind atestate în 0,11% (3 cazuri) ovariană, 0,07% (2 cazuri) în cornul uterin și 0,03% în colul uterin. În structura sarcinilor uterine dereglate la termen mic prevalența maximă cu 54,0% (1169 cazuri) a constituit sarcina stagnată vs 21,3% (461 cazuri) sarcina evoluată prin avort spontan la 6-12 săptămâni și 24,6% (534 cazuri) de sarcini la termen $\leq 5*s/g$, ultimele evaluate în 20,2% (438 cazuri) ca avort spontan și în 4,4% (96 cazuri) ca stagnante sau depistate la examenul histologic.

Având în vedere, impactul placentăției precoce prin instalarea legăturii embrio-coriale și particularităților fondalului de implantare la examinarea morfologică imagistică și macro-microscopică, profilul patologic a produsului avortiv a fost unul divers cu o prevalență maximă de 67,9% (1469 cazuri) din partea conceptului și cu 20,9% (452 cazuri) a statutului de fondal gestațional endometrial, iar în 11,2% (243 cazuri) s-a atestat profilul patologic mixt.

Pe parcursul anilor au fost întreprinse mai multe tentative clinice și morfologice de a consolida particularitățile normoforme și anormale ale produsului de concepție avortiv în perioada primului trimestru.

Majoritate din ele estimau doar aspectele morfologice embrionare, cele ale trofoblastului, sacului corionic și corionul vilar fiind stipulate succint ca sac corionic sau amniotic anembrionic, vilozitățile doar cele veziculate ca molă sau hidrops. Unele surse relevă, totuși, importanța examinării histologice a componentelor placentare, dat fiind faptul, că frecvent pentru studiul morfologic sunt dis-



Fig. 1. Componentele conceptului fetal normoform, integrat în avort spontan: sac corio-vilar, sac vitelin, sac amniotic, embrion.

ponibile doar țesuturile sacului corionic, examinarea cărora au importanță în determinarea efectelor teratogen și cromosomiale [5].

Pentru evaluarea și estimarea particularităților morfologice în concordanță cu cele ecografice și clinice, s-a luat ca exemplar complet a conceptului fetal cu sac corionic normoform, intact (fig. 1).

Astfel, în conformitate cu particularitățile anatomopatologice macro- și microscopice a componentelor germinative, conceptului fetal (CF) a fost divizat în 6 grupe: I) CF în dezvoltare normoformă (CFDN) cu componente embrionare și corio-vilare normoforme; II) CF – cu retardare embrioplacentară (CFREP); III) CF cu anomalități (CFA) fiind divizat în 2 subcategorii: cu anomalități izolate (CFAI) sau combinate (CFAC); IV) CF – cu sac corial anembrionic, fără prezența embrionului (CFSCA); V) CF – hidatiform molar (CFHM); VI) CF – dezorganizat (CFD), ultimul grup fiind frecvent diagnosticat în sarcinile stagnate.

Conform particularităților morfologice atestate, CF tip I (CFDN) a constituit 16,5% (357) din cazuri, fiind caracterizat prin aspecte morfologice și fenotipice ale embrionului, sacului vitelin și sacului corio-vilar, modificări gestaționale frecvent minime, fără dereglări de conversie gestațională a endometrului și componentelor sincito-citotrofoblastice (fig. 2).



Fig. 2. CF tip - I (CFDN), concept normoform în avort spontan cu includerea circulației embrio-coriale.

Particularitățile morfologice incluse în CF tip II (CFREP) au fost stabilite cu o frecvență de 21,6% (468) din cazuri, fiind relevante prin retardare dimensională de dezvoltare a embrionului, dar cu aspecte normoforme embrionare (fig. 3).

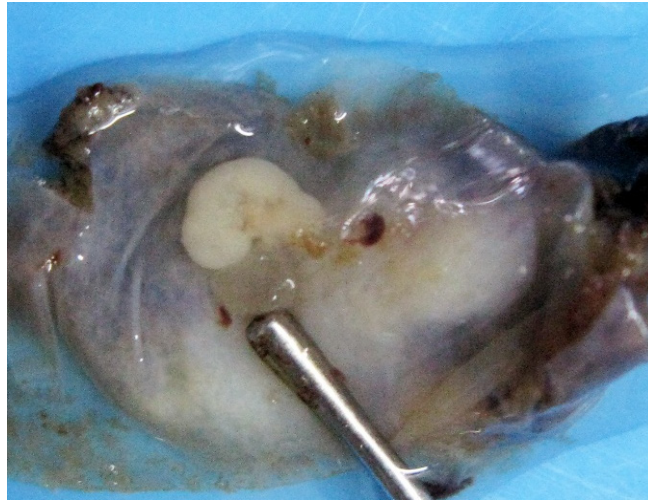


Fig. 3. CF tip - II (CFREP), concept normoform cu caracter retardat, opacități a corioamnionului și deficiența părții corio-vilare.

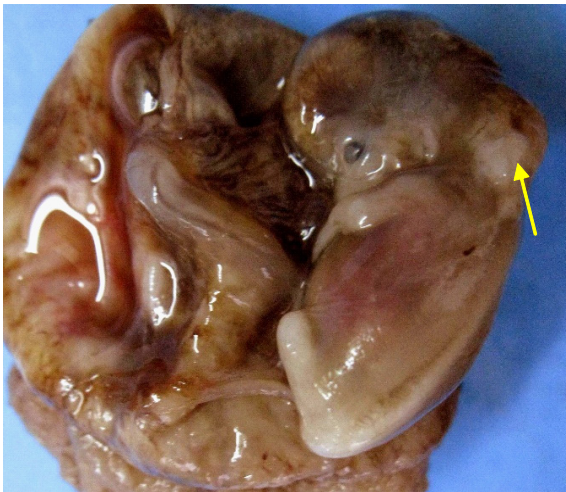


Fig. 4. CF tip III (CFAI). Chist cervical izolat.



Fig. 5. CF tip III (CFAC). Agenezia orificiului anal, fuziunea falangelor membrului inferior, gastro-schizis.

Concomitent în grupul respectiv sau atestat diverse aspecte a peretelui sacului amnion, calcinoza sacului vitelin, parțială sau totală, opacități și discronism de ramificare a corionului vilar.

Zona de implantare cu modificări trombo-hemoragice, dereglări de conversie gestațională a endometrului, procese inflamatorii nespecifice etc. cu 14,0% (302 cazuri).

O formă a sarcinilor evaluate cu avort spontan și la indicații medicale la constituit CF tip - III (CFA), care au înregistrat o frecvență de 14,0% (302 cazuri) și au inclus anomalii izolate (CFAI - fig. 4) cu o frecvență de 4,7% și cele combinate, multiple sub aspecte de monstruoziități embrionare (CFAC - fig. 5) și/sau a corionului vilar, atestate cu o incidență de 9,3%.

În grupul respectiv au fost incluși: CF cu anomalități embrionare (fig.6) și ale sacului corio-vilar, ca cele de inserție de cordon, lobulație a discului corio-vilar, citotrofoblastului vilos și extra-vilos etc., cu atestarea particularităților de retardare în dezvoltarea unei anomalități monstruoase a embrionului (fig.7).

De asemenea remarcăm frecvența de 8,1% a anomalităților CU atestate în cadrul investigațiilor ecografice (fig.6), care în mare parte au servit motivul întreruperii sarcinii în perioada primusului trimestru.

CU tip IV cu sac corial anembrionic (CFSCA), s-a caracterizat imagistic și morfologic prin lipsa de embrion atestat cu o frecvență de 18,2% (394 cazuri). Acest grup include saci corio-vilari integri sau fragmentați cu anembrionie, prezența sau lipsa cavității amniotice, inclusiv, hipoplazia

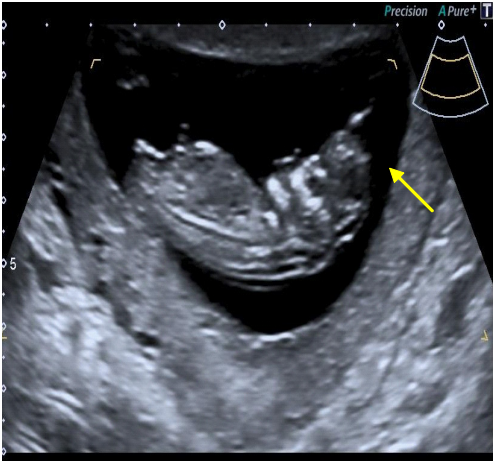


Fig. 6. Examen ecografic. CF tip III (CFAC). Acardie cu anencefalie: lipsa totală a calotei craniene.

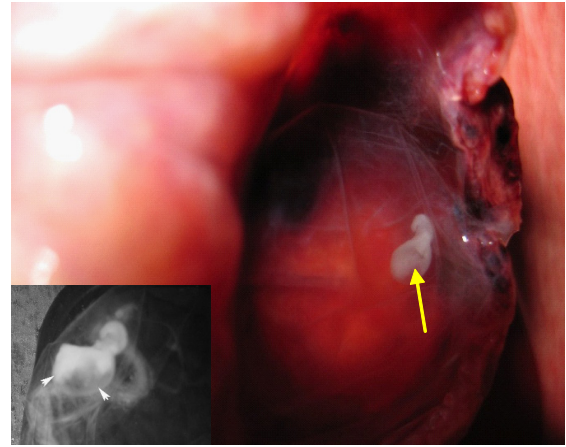


Fig. 7. CF tip III (CFAC). Embrion cu retard de dezvoltare: lungimea - 0,9 cm, chist frontal a lobului cefalic și lipsa mugurilor membrilor inferioare.



Fig. 8. CF tip IV (CFSCA) cu anembrionie, cavitate amnionică hipoplazică, absența sacului vitelin.



Fig. 9. CF tip IV (CFSCA) cu anembrionie. Plast endometrial-decidual cu sac germinativ anembrionar în implantare superficială.



Fig. 10. CF tip V (CFHM) cu anembrionie. Structuri vezicular-chistice de diverse dimensiuni, forma difuză.

cavității amnionale, lipsa sacului vitelin și lipsa primară a embrionului (fig. 8-9). Este prerogativa investigațiilor histologice în diferențierea anembrioniei primare sau secundare, ultimele frecvent fiind confirmate histologic ca rezultat a autoresorbției.

CF tip – V, hidatiform molar (CFHM) în studiul respectiv a înregistrat o frecvență de 2,8% (60 cazuri) cu modificări veziculoase ale corionului vilar, histologic având particularități a hidropsului corio-vilar pseudomolar și molar cu vezicule mari și mici, forma completă și forma parțială molară, completate de monstroozități ale sincito-citotroblastului vilos (fig.10).

CF de tip VI – dezorganizat (CFD), lipsa unor structuri bine diferențiate la ecografie și macroscopie în multiple fragmente, sau cu prezenta modificărilor post-mortem ale embrionului, cavitatea amnională privită polimorfă cu opacități.

Pot fi atestate fragmente de sac corial, sac vitelin calcificat etc. CF de tipul respectiv a înregistrat o frecvență de 26,9% (583 cazuri), fiind cu predilecție prezent în sarcinile stagnante \geq 5-6 s.g. (fig. 11).

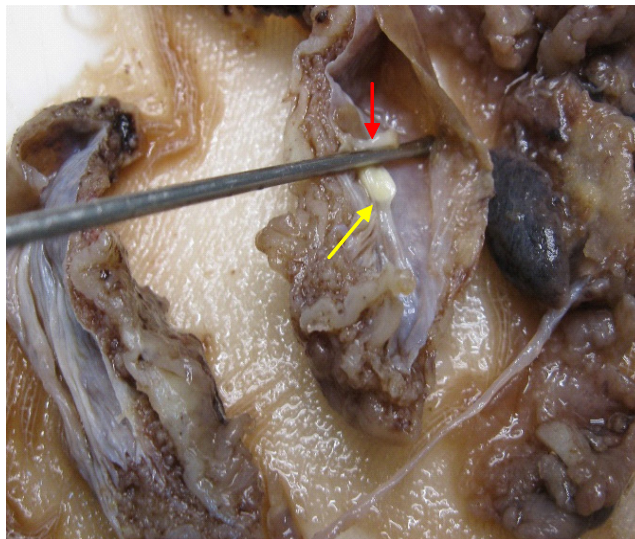


Fig. 11. CF tip VI (CFD). Sac germinativ dezorganizat, fragmentat cu calcinoza sacului vitelin, segment de omblic, anembrionie secundară.

Este de remarcat faptul că în 49,7% (1475) din cazuri sau atestat particularități din partea corionului vilozitar, în particular a componentei stromo-vasculare cu diverse caractere monstroase, hipo- și avascularizare, asociate în divers raport cu aspecte anormale a sincito-citotroblastului vilos și extravilos, fiind un deziderat a cercetărilor complexe ulterioare (Fig. 12 -13).

În rezultatul evaluării, concomitent cu descrierea profilului morfopatologic, au fost determinate modificări macro- și microscopice ale plăcilor endometriale deciduale, caracterizate prin dereglări de implantare, disfuncții gestațional-hormonale în prezența structurilor polipoase endometriale,

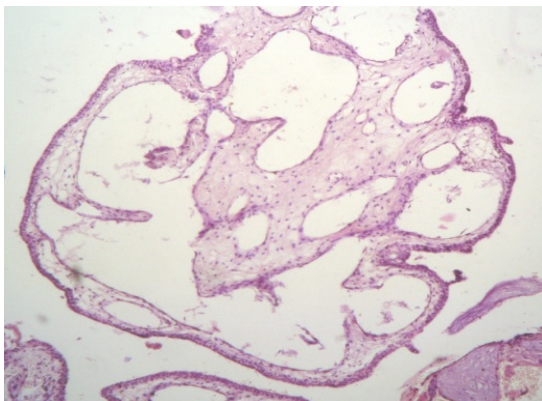


Fig. 12. Monstroozitate vilozitară - tip cavernos-chistică x200. Colorație: H&E.

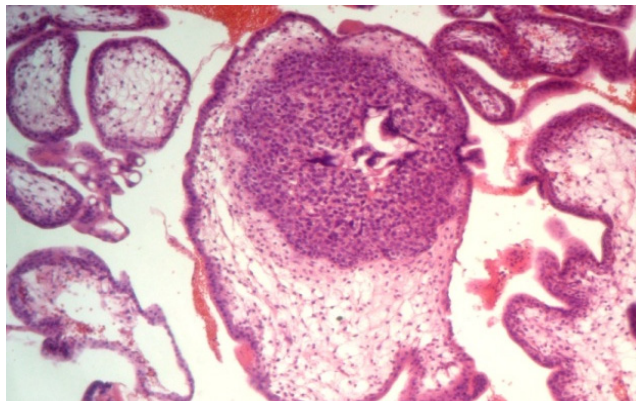


Fig. 13. Monstroozitate vilozitară. Chist sincitocitotroblastic intravilar prin incluzie cu activitate proliferativă non molară. x200 Colorație: H&E.

procese proliferativ-hiperplastice, sindrom trombo-hemoragic, procese inflamatorii acute și cronice, inclusiv cu caracteristici pentru infecțiile herpetiforme, dereglări de vascularizare a vaselor spirale prin lipsa sau conversie gestațională incompletă, morfologic manifestată prin insuficiența substituirii a endoteliului cu citotrofoblast intraparietal și obliterarea vasculară.

O altă particularitate atestată a constituit-o statutul maternal și genetic agravat, caracterizat prin patologii ale uterului (anormalități, tumori ale uterului și ovarelor), AOC (infecții cronice, avorturi spontane sau medicale repetate, patologii cromozomiale) etc.

Un concept uman (latină: conceptio, care înseamnă derivați din zigot) este un embrion cu anexele acestuia (anexe sau părți adjuvante) sau membranele asociate (adică produsele concepției) [14].

Astfel, totalitatea particularităților morfologice a produsul concepției umane în dezvoltare, stagnare sau evoluat în avort în primul trimestru este un sac corio-embriionar în diferite etape de dezvoltare intrauterină predecesor a unui concept fetal și anume: zigota, morula, blastocistul, embrionul, anexele extraembrionare cu legislațiile individuale de dezvoltare [6]. Așa dar, ținem să menționăm, că conceptul uman sau conceptul fetal propus este un termen bine venit, care include totalitatea componentelor produsului de concepție în I semestru de dezvoltare interauterin și inevitabil extrauterin. Analiza datelor de literatură indică o creștere semnificativă în ultimii ani a pierderilor precoce a sarcinii ce ating circa 51% [6].

Drept cauze a unei astfel de creșteri pot fi considerate etiologia multifactorială și mecanismele complexe patogenetice a întreruperii sarcinii în termeni precoce [12], prezența anomaliilor cromozomiale [1,3,4,7], patologii infectioase [13], imunologice [8], endocrine, malformații ale corpului uterin etc.

Concluzii

Studiul în cauză reprezintă prima cercetare interdisciplinară în echipă, efectuat prin evaluarea complexă a particularităților clinice, biochimice și morfopatologice a sarcinilor dereglate în perioada prenatală precoce. Rezultatele preliminare subliniază existența grupelor de risc, structura și incidența cărora necesită studii suplimentar.

Bibliografie

1. Berglund G. Preparation of antiserum to an antigen of low molecular weight. *Nature*. 1965 May 01; 206 (983):523-4.
2. Magnus M. C, Wilcox A. J, Morken N. H, Weinberg C. R, Håberg S. E. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019, 364 : l869.
3. Hertig AT, Rock J. Searching for early fertilized human ova. *Gynecol Invest*. 1973;4(3):121-39.
4. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, Kirkman-Brown J, Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod*. 2012 Oct;27(10):2908-17.
5. Riickelein G., Renate Ulmer Schröder . Karyotype and placental structure of first-trimester abortions: a morphometrical study. In *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 38 (1990) 25-32:
6. Kalousek DK, Neave C: Pathology of abortion, the embryo and the previable fetus. In Wigglesworth JS, Singer DB (eds). In. *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*, Boston, Blackwell Scientific Publications, 1991, pp. 123–160.
7. Shekoohi S, Mojarrad M, Raoofian R, Ahmadzadeh S, Mirzaie S, Hassanzadeh-Nazarabadi M. Chromosomal study of couples with the history of recurrent spontaneous abortions with diagnosed blighted ovum. *Int J Mol Cell Med*. 2013 Fall;2(4):164-8.
8. Surcel L. V. și colab. Sindromul antifosfolipidic – implicațiile sale obstetricale. *Clujul Medical*, 2000, V. 73 (1):16-25.
9. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil. Steril*. 2003, 79(3):577-84.
10. Zeqiri F, Paçarada M, Kongjeli N, Zeqiri V, Kongjeli G. Missed abortion and application of misoprostol. *Med Arh*. 2010;64(3):151-3.
11. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil. Steril*. 1996 Mar;65(3):503-9.
12. Радзинский В. Е. Ранние сроки беременности. – М, 2009, 479 с.
13. Серов В. Н. и др. Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода. *Акушерство и гинекология*, 1997, №6: 16-19.
14. <https://en.wikipedia.org/wiki/Conceptus>.