



Displasia mesenquimal de placenta: revisión sistemática

Álvarez-Silvares E,¹ García-Lavandeira S,² Vilouta-Romero M,² Blanco-Pérez S²

Resumen

OBJETIVOS: describir las características clínicas y las repercusiones perinatales de la displasia mesenquimal de placenta.

MÉTODO: revisión sistemática de la bibliografía disponible en las bases PubMed, EMBASE y Scopus en donde se buscaron los términos "displasia mesenquimal de placenta" y "pseudomola parcial". Criterios de inclusión: artículos de casos o series que contuvieran los apartados de diagnóstico histológico confirmado y reporte de al menos 75% de los datos clínicos establecidos. Como ejemplo se comunica un caso clínico de los autores.

RESULTADOS: se encontraron 202 artículos, casi todos de casos clínicos o series de casos. Se descartaron los duplicados y los que no cumplieron los criterios de inclusión; finalmente la serie quedó formada por 88 publicaciones con 104 casos clínicos.

CONCLUSIONES: la displasia mesenquimal de placenta es una anomalía poco conocida, infradiagnosticada y poco publicada. En la ecografía simula una mola parcial, casi siempre con un cariotipo fetal diploide y altas concentraciones de alfafetoproteína. Es frecuente su asociación con prematuridad, rotura prematura de membranas, retraso del crecimiento intrauterino, malformaciones fetales, síndrome de Beckwith-Wiedemann y muerte perinatal.

PALABRAS CLAVE: Displasia mesenquimal de placenta; cariotipo diploide fetal; retraso del crecimiento intrauterino.

Ginecol Obstet Mex. 2018 January;86(1):70-83.

Placental mesenchymal dysplasia: systematic review.

Álvarez-Silvares E,¹ García-Lavandeira S,² Vilouta-Romero M,² Blanco-Pérez S²

Abstract

OBJECTIVES: To describe the clinical characteristics and perinatal outcomes of placental mesenchymal dysplasia.

MATERIALS AND METHODS: Systematic review of the medical literature under the terms "placental mesenchymal dysplasia", "partial pseudomole". Inclusion criteria for the review were: confirmed histological diagnosis and presence of at least 75% of established clinical data. The systematic review was performed by searching for cases or series published in PubMed, EMBASE, Scopus databases. We present 1 clinical case of our institution.

¹ Jefa de la Sección de Obstetricia.

² Facultativo especialista de área.

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España.

Recibido: octubre 2017

Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia

Esther Álvarez Silvares
esther.alvarez.s@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Álvarez-Silvares E, García-Lavandeira S, Vilouta-Romero M, Blanco-Pérez S. Displasia mesenquimal de placenta: revisión sistemática. Ginecol Obstet Mex. 2018 enero;86(1):70-83.

DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i1.1704>



RESULTS: A total of 202 articles were found, most of them corresponding to clinical cases or case series. Duplicates were discarded and those that did not meet inclusion criteria were excluded. Finally, the series consisted of 88 publications with 104 clinical cases.

CONCLUSIONS: Placental mesenchymal dysplasia is a poorly understood, underdiagnosed, and poorly published clinical entity. Placental mesenchymal dysplasia echocardiography simulates a partial spring, but usually presents a diploid fetal karyotype and elevated levels of alpha-fetoprotein. It is frequently associated with prematurity, premature rupture of membranes, intrauterine growth retardation, fetal malformations, Beckwith-Wiedemann syndrome and perinatal death.

KEYWORDS: Placental mesenchymal dysplasia; diploid fetal karyotype; membranes intrauterine growth retardation fetal.

ANTECEDENTES

La displasia mesenquimal de placenta es una anomalía placentaria de incidencia desconocida. Algunos autores la estiman en 0.02-0.03%^{1,2} y todos coinciden en que es posible la infravaloración debido a que solo se efectúan estudios histológicos de placentas en gestaciones con comorbilidades médicas o, bien, con alguna sospecha ecográfica o macroscópica de lesión. También contribuye a su escaso diagnóstico el que se trate de una anomalía poco conocida por los obstetras y patólogos.

La primera descripción data de 1982 asociada con síndrome de Beckwith-Wiedemann.³ En 1991 Moscoso y colaboradores⁴ propusieron el término de displasia mesenquimal de placenta junto con la descripción de dos casos de placentas con una anomalía vascular asociada con hiperplasia difusa de las vellosidades mesenquimatosas; sugirieron que quizá representara un nuevo cuadro clínico de una enfermedad.

Desde el punto de vista microscópico las placentas con displasia mesenquimal tienen vellosidades aumentadas e hidrólicas, con las

cisternas centrales recubiertas por un estroma laxo, mixoide y rico en mucina ácida. Para poder establecer el diagnóstico es imprescindible la ausencia de proliferación trofoblástica o de inclusiones trofoblásticas en el estroma.^{5,6}

La etiología de esta displasia también es incierta, aunque algunos han propuesto que se trata de una hipoxia e hipoperfusión de causa desconocida, que son las que favorecen los cambios fenotípicos en la placenta porque durante la hipoxia los fibroblastos estimulados producen fibras de tejido conjuntivo, con el consecuente aumento de producción del factor de crecimiento vascular endotelial por parte de las vellosidades, lo que induce la angiogénesis.⁷ Otra teoría para explicar el origen de la displasia mesenquimal es el mosaicismo androgenético-biparental confinado a la placenta. Esta hipótesis se apoya en la existencia de dos líneas celulares separadas en estas placentas, una androgenética y otra biparental.

Las células androgénicas anormales están confinadas a las membranas y vasos del mesodermo coriónico, sin afectar a las células trofoblásticas. Esta teoría también puede explicar el marcado

predominio por el sexo femenino de la displasia mesenquimal de placenta. Puesto que la línea androgenética surge de la duplicación del genoma haploide paterno, se origina una línea celular 46XX, porque una línea celular de 46YY es incompatible con la vida.⁸ Ninguna de las dos teorías puede explicar la displasia en fetos masculinos, por lo que la displasia mesenquimal de placenta debe tener un origen multifactorial.

El diagnóstico se sospecha en la ecografía, y algunos autores⁹ sugieren a la resonancia magnética por su buen poder discriminatorio. El diagnóstico definitivo siempre será mediante el estudio histológico de la placenta.

Ante la sospecha ecográfica de displasia mesenquimal de placenta debe plantearse el diagnóstico diferencial con la mola hidatiforme parcial, embarazo gemelar con mola completa y los mosaicismos placentarios confinados. Una ecografía con hallazgos compatibles con gestación molar asociada con valores elevados de alfafetoproteína en suero materno y normales o discretamente elevados de beta-gonadotropina coriónica, junto con el estudio genético fetal normal, es sumamente sugerente de displasia mesenquimal de placenta.⁷

El objetivo de esta revisión es describir las características clínicas y las repercusiones perinatales de la displasia mesenquimal de placenta y reportar un caso clínico.

MÉTODO

Revisión sistemática mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos: PubMed, EMBASE y Scopus, sin fecha de inicio hasta la actualidad (septiembre 2017). Criterios de inclusión: asociaciones de palabras clave: "*placental mesenchymal displasi*", "*pseudopartial mole*". El término "displasia mesenquimal de placenta" carece de descriptor MeSH (*Medical Subject*

Headings). Se revisó la bibliografía de todos los artículos encontrados en busca de nuevas citas bibliográficas. La búsqueda bibliográfica fue supervisada por un bibliotecario experto en investigación médica. Se incluyeron todos los idiomas. Criterios de exclusión: carencia de diagnóstico histológico de la placenta, no aportar al menos 75% (15 de 20) de los datos clínicos pre establecidos.

Dos revisores obstetras evaluaron, de forma independiente, los artículos completos. Se generó una alerta automática en los diferentes motores de búsqueda para la continua actualización de la base de publicaciones.

Los datos obtenidos de los artículos se enlistan en el Cuadro 1.

Con los datos obtenidos de la revisión sistemática se elaboró y realizó el estudio estadístico mediante SPSS.15

Caso clínico

Paciente primigesta, de 38 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés. El cribado de cromosomopatías del primer trimestre se reportó de bajo riesgo. PAPP-A: 20 ng/mL (0.5 MoM) y β-hCG: 0.76 mUI/mL (0.24 MoM). Ecografía morfológica de la semana 20: sin hallazgos fetales patológicos. Se observó placentomegalia (grosor de 5 cm) heterogénea con múltiples quistes subamnióticos (Figuras 1 y 2). En la semana 22 se diagnosticó retraso en el crecimiento intrauterino tipo I y se programaron controles semanales con flujometría doppler. En la semana 26 la paciente inició con un cuadro de preeclampsia que se trató con 500 mg cada 8 horas de metildopa oral. El crecimiento fetal se mantuvo en un percentil 0, con fluxometría estable hasta la semana 29. En ese momento se observó la ausencia de diástole en ambas arterias umbilicales (retraso en el crecimiento

**Cuadro 1.** Datos obtenidos de las historias clínicas revisadas

	Autor
Publicación	Año de publicación
	Especialidad médica
	Edad
Datos maternos	Paridad
	Complicaciones durante la gestación
	Gemelaridad
Datos gestacionales	Alfafetoproteína (valor)
	HCG (valor)
	Amenorrea al diagnóstico
	Patrón ecográfico
	Amenorrea a la finalización
	Aborto
Complicaciones gestacionales	Rotura prematura de membranas
	Retraso del crecimiento intrauterino
	Sexo
Características feto-recién nacido	Cariotipo
	Peso al nacimiento
	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
	Malformaciones asociadas
	Muerte fetal/neonatal
Estudio de la placenta	Peso
	Otras patologías placentarias

intrauterino tipo II). Se decidió la maduración pulmonar con corticoesteroides.

En la semana 31 se finalizó la gestación debido al retraso en el crecimiento intrauterino tipo II, placentomegalia y preeclampsia.

El nacimiento fue por cesárea electiva de un feto femenino de 810 g (percentil 0) que ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales con adecuada evolución posterior.

Placenta: en la observación macroscópica (Figura 3) se la encontró de coloración parduzca, con áreas blanquecinas extensas, de consistencia blanda con predominio en la cara fetal y peso de 530 g.

**Figura 1.** Imagen ecográfica de placenta obtenida en estudio de la semana 20.**Figura 2.** Imagen ecográfica de placenta obtenida en estudio de la semana 22.

Al microscopio se encontraron extensas áreas de infarto placentario, proliferación fibroblástica intravellositaria, degeneración hidrópica focal y cambios vasculares de tipo corangiosis: hallazgos compatibles con displasia mesenquimal de placenta.

RESULTADOS

De la serie de casos clínicos ($n = 104$) analizados (1986-2017) 45.1% ($n = 47$) se reportaron en los



Figura 3. Imagen macroscópica de placenta con displasia mesenquimal.

últimos cinco años. En la revisión se encontró gran heterogeneidad de datos clínicos reportados; solo 9.6% ($n = 10$) de los casos aportaron todos los datos establecidos en el estudio. Esto se justifica, en parte, por la gran dispersión de especialidades médicas que comunican casos de displasia mesenquimal de placenta. Así, atendiendo a la especialidad del primer autor, se encontró que 54.8% eran ginecoobstetras, 19.2% anatomapatólogos, 9.6% pediatras, 5.7% radiólogos e, incluso, más de 10% eran de otras especialidades.

La edad media de las pacientes con el diagnóstico motivo de estudio fue de 29.6 ± 5.3 años (mínimo 18, máximo 41), con la distribución por quinquenios que se detalla en la Figura 4.

El 93.9% de los casos fue de gestaciones simples. En 6.0% correspondió a gestaciones gemelares, de ellas 5.0% se catalogaron como biconiales y 1% monocoriales.

Se encontró que 52.7% de los casos se diagnosticaron como displasia mesenquimal de placenta durante la primera gestación, mientras que 47.2% eran multíparas.

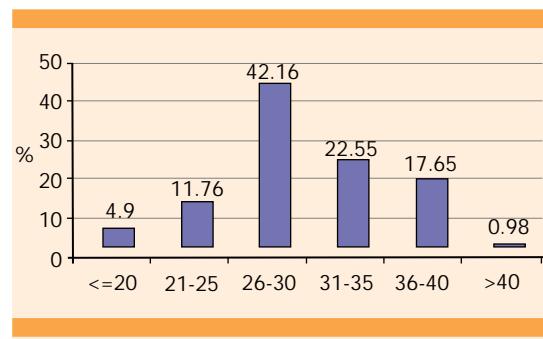


Figura 4. Edad materna por quinquenios al diagnóstico de displasia mesenquimal de placenta.

El valor de la alfafetoproteína en sangre materna se encontró elevado en 71.4% de los casos; mientras que la hormona gonadotrofina coriônica sólo tuvo valores superiores a su límite en 3.8%.

En 89.4% de los casos hubo sospecha ecográfica de patología placentaria, mientras que en 10.5% fueron hallazgos fortuitos de desprendimiento prematuro de placenta en el estudio histológico por otras indicaciones.

La descripción de la alteración placentaria mediante sonografía se reportó entre las semanas 8 y 36; en la mayoría de los casos se detectó en el trascurso del segundo trimestre (83.8%). Sólo en 6.4% de la cohorte se sospechó la alteración placentaria durante el estudio ecográfico del primer trimestre.

Los diferentes autores describen, básicamente, dos tipos ecográficos de alteración placentaria relacionada con el desprendimiento prematuro de placenta:

Tipo 1: placentomegalia (placentas con grosor superior a 40 mm) con múltiples imágenes hipoeucogénicas rodeadas por un halo hipereucogénico, con la clásica imagen en "copos de nieve" o "panal de abejas".



Tipo 2: placenta con múltiples espacios lacunares y complejo retroplacentario muy vascularizado.

En nuestra revisión 55.9% de los autores describieron la placenta como tipo 1, mientras que 17.2% podrían incluirse en el tipo 2. En el resto de los casos la sospecha ecográfica coincidió con la descripción de corioangiomas o, bien, de patología fetal.

Del total de la cohorte estudiada 11.5% interrumpieron el embarazo. De ellas, 66.6% fueron interrupciones voluntarias después de conocer el diagnóstico y el informe de mal pronóstico fetal. Un tercio de los casos fueron abortos espontáneos. La tasa de aborto espontáneo fue de 3.8%, todos entre las semanas 14 y 16.

La amenorrea al parto estuvo entre 24 y 40 semanas, con una media de 32.8 ± 4.3 semanas. Solo 23.2% alcanzaron el término (amenorrea mayor a 37 semanas). Fueron fetos inmaduros (amenorrea menor a 32 semanas) 45.3% del total de la serie y prematuros (amenorrea menor a 37 semanas) 83.7%. En 62.7% de la serie la prematuridad fue de origen iatrogénico.

El 26.7% de los casos estudiados se asoció con rotura prematura de membranas.

En 32.2% de la serie los recién nacidos se diagnosticaron con síndrome de Beckwith-Wiedemann. La proporción entre sexos de los recién nacidos con síndrome de Beckwith-Wiedemann fue de 2.1/1 a favor del femenino. La tasa de mortalidad neonatal en el grupo afectado se incrementó 538.5 por mil; dos tercios correspondieron a mortalidad fetal.

El retraso en el crecimiento intrauterino, excluidos los fetos con síndrome de Beckwith-Wiedemann, alcanzó 52.6% de la muestra. Sólo la mitad tuvo peso adecuado para la edad gestacional. El retraso en el crecimiento intrauterino

fue más frecuente en el sexo femenino, con una relación de 7.4:1 sin significación estadística en relación con el total de la cohorte ($p = 0.42$). La tasa de mortalidad neonatal en los casos de retraso del crecimiento intrauterino se cuantificó en 256.4 por mil, 70% ocurrieron en los casos intraútero. No se encontraron diferencias estadísticas al compararlos con el total de la serie ($p = 0.6$).

De los casos con displasia mesenquimal de placenta 18.8% de las gestaciones se complieron con estados hipertensivos del embarazo: preeclampsia e hipertensión gestacional.

Los límites de peso de los recién nacidos fueron 610 y 3560 g, sólo 11.9% pesaron más de 2500 g.

El sexo femenino fue más frecuente, con 80.8%, con una relación mujer-hombre de 4.5 a 1.

Los cariotipos pre y postnatales se comunicaron normales en 96.6%, solo se identificaron 3 cariotipos patológicos (3.3%) que se correspondieron con: trisomía 21, trisomía 13 y síndrome de Klinefelter.

El 29.3% de los recién nacidos tuvo diagnóstico de alguna malformación congénita, la más frecuente fue el hamartoma de hígado o pulmón con una frecuencia de 29.6%; seguida por los hemangiomas, sobre todo de piel e hígado, con una frecuencia de 22.2%. En 18.5% de la cohorte se estableció el diagnóstico de onfalocele. El 7.6% de los recién nacidos tuvieron diagnóstico de anemia con trombocitopenia.

El 25.9% de la serie se complicó con muerte perinatal. Así, en el global de la cohorte la mortalidad perinatal ascendió a 321.4% (IC 95%: 215.6-427.2) sobre todo a expensas de la mortalidad fetal que representó 70.3% de los casos de muerte perinatal. En todos los casos de

muerte perinatal los cariotipos fueron normales. En el total del estudio la tasa de mortalidad fetal fue de 182.7%. La amenorrea a la muerte fetal estuvo entre 25 y 36 ± 5 semanas. En 21.0% de las muertes intrauterinas se diagnosticaron hamartomas hepáticos y en 10.5% se observó hidrops fetal, quizás secundario al diagnóstico de anemia y trombopenia. El 50% de los recién nacidos fallecidos en el periodo neonatal tenía malformaciones.

La distribución por semanas de gestación de la mortalidad fetal se encuentra en la Figura 5.

Entre las semanas 31 y 34 ocurrieron 63% de las muertes fetales intraútero.

El riesgo prospectivo de muerte fetal se calculó según la amenorrea; así, antes de la semana 28 alcanzó 43.7%; en la semana 28 fue de 27.9%; a la semana 32 se estimó en 19.5% y en las gestaciones que alcanzaron la semana 36 el riesgo estimado de muerte fue de 6.9%. Figura 6

El estudio histológico de la placenta confirmó el diagnóstico de displasia mesenquimal (criterio esencial de inclusión), pero en 15.7% de los casos se observó la coexistencia con corioangiomas y corangiomatosis.

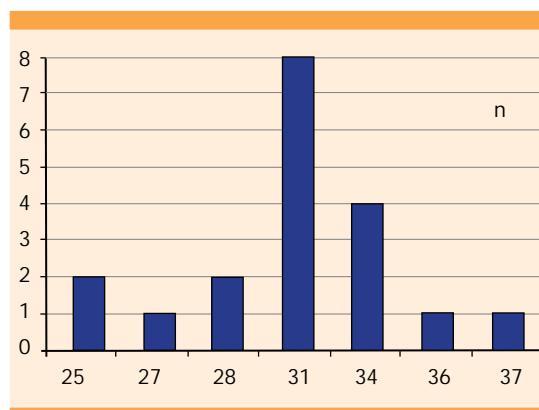


Figura 5. Semanas de amenorrea al diagnóstico de muerte fetal.

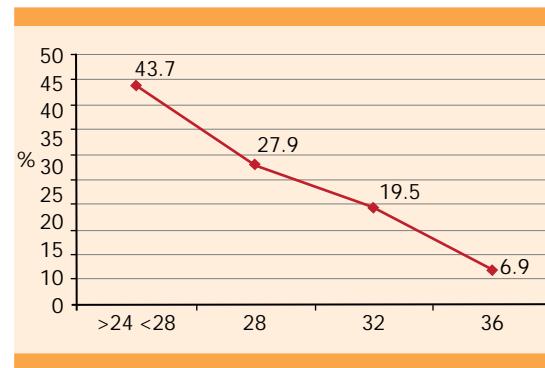


Figura 6. Riesgo prospectivo de muerte fetal según las semanas de gestación.

Solo en 3.8% del total de la serie se obtuvo un recién nacido sano, a término y con peso adecuado para la edad gestacional.

DISCUSIÓN

La amplia dispersión de los artículos estudiados respecto al año de publicación (40 años de intervalo)¹⁰⁻⁵⁰ y al país de origen hace muy difícil comparar la edad materna o la paridad de nuestra cohorte con los datos de la población obstétrica en general (es bien sabido que la edad materna al parto o la paridad es una variable dependiente de factores socioeconómicos mundiales y también que la edad materna se ha incrementado con el paso del tiempo en los países con mayores recursos económicos). Nosotros calculamos que en más de 40% de la serie, la edad materna estuvo comprendida entre los límites de 26 a 30 años.

La tasa de gestaciones gemelares en nuestra cohorte parece incrementada respecto de los datos poblacionales publicados⁵¹ que la estiman en 1%.

Los abortos espontáneos del segundo trimestre alcanzaron 3.8%; es probable que las pacientes con esta patología tuvieran incrementada la tasa de abortos espontáneos, secundaria a los procesos de hipoxia-isquemia de la placenta.



Existe un claro predominio por el sexo femenino, se cree que se debe a que el gen D del factor de crecimiento endotelial (VEGF-D), o factor relacionado con la angiogénesis, está localizado en el cromosoma Xp22.31.⁵² En el total de la muestra estudiada la proporción mujer-hombre fue de 4.5/1. Esta proporción se incrementa en los casos con retraso en el crecimiento intrauterino que alcanzó 7.4/1; hallazgo no descrito en la bibliografía.

La alfafetoproteína sérica tuvo valores por encima del límite de la normalidad para amenorrea en más de 70% de la serie. Este dato es clásico; la mayoría de los autores lo incluyen como parámetro para la sospecha gestacional de displasia mesenquimal de placenta y para su diagnóstico diferencial con la mola parcial. El aumento del área de transferencia secundario a la placentomegalia y a sus alteraciones estructurales puede justificar mayor cesión de alfafetoproteína del feto a la embarazada.⁵³

La sospecha prenatal de displasia mesenquimal de placenta fue mayor y a menor tiempo de amenorreas menores en los artículos de publicación más reciente. Es un dato lógico teniendo en cuenta el avance tecnológico de la sonografía y su generalización en el estudio de la población obstétrica. En la mayor parte de los artículos revisados la sospecha de displasia mesenquimal de placenta se detectó durante el estudio morfológico fetal (alrededor de la semana 20). Nayeri y colaboradores,² después de revisar 44 artículos que incluían obligatoriamente la descripción ecográfica de la placenta, encontraron que 80% de los autores describieron la imagen ecográfica de la placenta como "quística con áreas hipoeucogénicas" y 50% refirieron una placenta aumentada en tamaño o grosor o 16% la existencia de vasos coriónicos dilatados. Estos hallazgos ecográficos deben plantear el diagnóstico diferencial con la mola parcial, cuya descripción ecográfica es similar.⁹⁵

El diagnóstico diferencial entre ambos cuadros clínicos es fundamental porque la mola parcial se asocia con triploidía fetal, mientras que la incidencia de cromosomopatías en displasia mesenquimal de placenta es similar al resto de la población. El estudio del cariotipo fetal mediante biopsia corial o amniocentesis aporta un dato imprescindible para el consejo genético y el pronóstico, que siempre debe ofrecerse a los padres.

La tasa de prematurez superó 80% de los casos, mayor que la descrita por otros autores. Nayeri y su grupo,² en su metanálisis, la cuantifican en 52%, mientras que Ishikawa y sus coautores,⁵⁰ en una cohorte de 109 casos con diagnóstico de displasia mesenquimal de placenta estimaron que la tasa de prematurez fue de 67.5%. Es posible que la dispersión en estos resultados sea secundaria a la propia definición de prematurez. Los diferentes autores^{2,50} coinciden con nuestros datos en que en más de 50% de los casos la prematurez es iatrogénica, secundaria al incremento en la tasa de rotura prematura de membranas y alteraciones del bienestar fetal (sobre todo secundaria al retraso en el crecimiento intrauterino), que determinan la finalización prematura del embarazo.

Una revisión de la bibliografía⁵⁴⁻⁸³ indica que, aproximadamente, 25% de los casos de displasia mesenquimal de placenta se asocian con síndrome de Beckwith-Wiedemann, un padecimiento que se caracteriza por macrosomía, onfalocele, macroglosia, onfalocele, visceromegalia interna, hiperglucemia neonatal, placentomegalia y aumento de la susceptibilidad a tumores infantiles. La patogénesis del síndrome de Beckwith-Wiedemann y la displasia mesenquimal de placenta pueden tener un origen común, con la evidencia más fuerte que apunta hacia anomalías de impresión epigenética que implica a los genes del cromosoma 11p15.5. Las alteraciones genéticas encontradas en el

síndrome de Beckwith-Wiedemann e implicadas en la displasia mesenquimal de placenta pueden ser parte de un espectro, con aberraciones de genes solo encontradas en el feto (síndrome de Beckwith-Wiedemann), localizadas solo en la placenta (displasia mesenquimal de placenta), o ambas (displasia mesenquimal de placenta más síndrome de Beckwith-Wiedemann).¹⁰ Los genes que con más frecuencia participan son CDKNIC, H19, IGF-II, y KVLQT.⁶⁸ No se han efectuado grandes análisis de la frecuencia de estas alteraciones moleculares en la displasia mesenquimal de placenta.

En la bibliografía existen múltiples casos con diagnóstico de síndrome de Beckwith-Wiedemann en ausencia de displasia mesenquimal de placenta. En esta situación los fetos no se asocian con retraso del crecimiento intrauterino sino, más bien, con un crecimiento excesivo, y no se ha descrito un aumento de la mortalidad neonatal. Por el contrario, ante una displasia mesenquimal de placenta, las tasas de retraso del crecimiento intrauterino y muerte perinatal son altas y bastante similares en fetos con y sin síndrome de Beckwith-Wiedemann, lo que refleja que es la displasia mesenquimal de placenta pero no este síndrome el factor principal que influye en el resultado de la gestación.²

Los fetos que no se diagnostican con síndrome de Beckwith-Wiedemann tienen, con frecuencia, restricción del crecimiento intrauterino; en nuestra revisión fue mayor a 50%. Pham y su grupo,⁸³ en su metanálisis, encontraron un valor similar. Estos autores proponen que el retraso en el crecimiento intrauterino y el incremento de la mortalidad intraútero observado en estas pacientes puede explicarse por una hipoxia potencialmente crónica, secundaria a la obstrucción vascular fetal por trombosis, que provoca la disminución del intercambio materno-fetal como resultado de un número insuficiente de vellosidades coriónicas norma-

les y la derivación de sangre de la superficie de intercambio a las vellosidades displásicas. Sander y sus colegas⁸⁴ propusieron que el retraso en el crecimiento puede deberse a la desviación de sangre fetal dentro del complejo de malformación vascular desde el espacio intervelloso materno. La anemia o trombocitopenia podría deberse a un proceso microangiopático relacionado con trombosis dentro los vasos malformados. Hojberg y colaboradores⁷³ atribuyen el bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento intrauterino, anemia y elevación de la alfa feto proteína en suero materno a la insuficiencia placentaria y fuga vascular.

La combinación de displasia mesenquimal de placenta con hamartomas fetales, corioangioma y corangiomatosis se considera una forma mixta de malformación congénita del mesodermo fetal.^{11,60} Los corioangiomas y la corangiomatosis son lesiones relacionadas con el desarrollo vascular fetal de la placenta. La corangiomatosis es una lesión multifocal que se caracteriza por incremento del número de capilares que se asientan en los troncos vellositarios principales, sin afectación de las vellosidades terciarias.⁸⁵ Hasta en 15% de nuestra cohorte el estudio histológico de la placenta reveló la asociación entre displasia mesenquimal de placenta con corioangiomas-corangiomatosis. Los hamartomas fetales fueron la malformación fetal reportada con más frecuencia en la serie de casos, sobre todo los de localización hepática o pulmonar.

Se observó una alta frecuencia de asociación con anemia-trombocitopenia neonatal e, incluso, varios casos de hidrops fetal que parece lógico pensar son la manifestación intrauterina de la anemia fetal. Varios autores⁵¹⁻⁵⁴ asocian las manifestaciones hematológicas con la existencia del fenómeno de Kasabach-Merritt, que se caracteriza por trombocitopenia, coagulopatía de consumo y anemia hemolítica microangio-



pática secundaria a una lesión vascular. Estas características patogenéticas sugieren que las alteraciones hematológicas fetales se asocian, principalmente, con el grado de vascularidad en la displasia mesenquimal de placenta, más que con el grado de placentomegalia.

El pronóstico materno suele ser bueno; en la bibliografía solo se encontró asociación con los estados hipertensivos del embarazo^{18,30,34,39,51,67,72,74,76,85} y síndrome en espejo materno.⁴⁹ En nuestra serie la incidencia de estados hipertensivos del embarazo alcanzó casi 19% de la muestra, porcentaje muy elevado respecto de la población obstétrica en general. El aumento en la frecuencia de la hipertensión asociada puede explicarse por las alteraciones vasculares características de ese estado patológico. En la actualidad, en el seguimiento y monitorización de las gestaciones con disfunción placentaria, se están utilizando los biomarcadores solubles en suero relacionados con la angiogénesis, tirosina cinasa 1 (sFlt-1) y el factor de crecimiento placentario (PIGF).⁸⁶ Herraiz y su grupo⁴⁹ publicaron su experiencia con casos clínicos donde dichos marcadores pueden ser útiles para predecir las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria. La bibliografía relacionada con su aplicación es muy limitada.

De acuerdo con los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud,⁸⁷ después de estudiar más de un millón de muertes neonatales procedentes de 194 países de diferentes áreas geográficas y con amplias variaciones socioeconómicas, la mortalidad neonatal a nivel mundial varía entre 5 y 30 por cada mil. En nuestra serie la mortalidad neonatal se multiplicó entre 11 y 65 veces, sobre todo a expensas de la mortalidad fetal. En nuestro estudio 26% fueron casos de muerte perinatal, dato similar al publicado por Ishikawa y sus coautores⁵⁰ que estiman un porcentaje de 29.4%. Pham y colaboradores⁸³ proponen que tanto la mortalidad fetal como la

restricción del crecimiento intrauterino pueden ocurrir como consecuencia de la trombosis obstructiva de los vasos de la placenta, con la subsiguiente disminución del intercambio materno-fetal.

En nuestro estudio, 63% de las muertes fetales ocurrieron entre las semanas 31 y 34, independientemente de la asociación con la restricción del crecimiento intrauterino. Este hallazgo obliga a la necesidad del seguimiento intensivo de la gestación mediante estudio Doppler seriado, capaz de reducir la tasa de mortalidad fetal.

Para un mejor asesoramiento de la embarazada es importante conocer la probabilidad de muerte neonatal; así, en la semana 28 pudo calcularse que alcanza 27.9%. En amenorreas superiores a 36 semanas ésta permanece elevada, cercana a 6.9%. Otros autores⁵⁰ estiman el riesgo potencial de muerte a la semana 36 en 13%.

Un porcentaje de pacientes con diagnóstico de displasia mesenquimal de placenta cursan con gestaciones normales, sin morbilidad materna y los recién nacidos son sanos, a término, y con peso adecuado.

Limitaciones del estudio

Es probable que nuestra revisión sistemática esté limitada por el sesgo de las publicaciones, porque es más frecuente publicar casos con mal resultado neonatal que casos que cursaron sin incidencias materno-fetales. Otro posible sesgo del estudio es que habitualmente sólo se realiza estudio histológico de las placenas cuando existe una sospecha ecográfica o macroscópica de patología. Es posible que las placenas con lesiones parciales de displasia mesenquimal no se estudien debidamente. Como consecuencia de los puntos anteriores es posible que las complicaciones perinatales y la tasa de mortalidad estén sobrevaloradas.

CONCLUSIONES

La displasia mesenquimal de placenta es una anomalía poco conocida en Obstetricia; por ello infradiagnosticada y poco publicada. Gracias al avance tecnológico en ecografía obstétrica y la generalización del estudio fetal, cada vez es más frecuente la sospecha diagnóstica de displasia mesenquimal de placenta durante la gestación. Desde el punto de vista ecográfico la displasia mesenquimal de placenta simula una mola parcial, que casi siempre tiene un cariotipo fetal diploide y concentraciones elevadas de alfafetoproteína. Esta displasia se asocia, frecuentemente, con prematuridad, rotura prematura de membranas, retraso en el crecimiento intrauterino, síndrome de Beckwith-Wiedemann y muerte perinatal.

REFERENCIAS

1. Arizawa M, Nakayama M. Suspected involvement of the X chromosome in placental mesenchymal dysplasia. *Cong Anomal* 2002;42:309-317.
2. Nayeri UA, West AB, Grossetta Nardini HK, Copel JA, Sfakianaki AK. Systematic review of sonographic findings of placental mesenchymal dysplasia and subsequent pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*.2013;41(4):366-74.
3. Shapiro LR, Duncan PA, Davidian MM. The placenta in familial Beckwith-Wiedemann syndrome. *Birth Defects*. 1982;18:203-6.
4. Moscoso G, J Cohen MC, Roper EC, Sebire NJ, Stanek J, Anumba DO. Placental mesenchymal dysplasia associated with fetal aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2005;25(3):187-92.
5. Ohyama M, Kojyo T, Gotoda H, Sato T, Ijiri R, Tanaka Y. Mesenchymal dysplasia of the placenta. *Pathol Int*. 2000;50(9):759-64.
6. Jauniaux E, Hustin J. Placental vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia. A new clinicopathological entity? *Pathol Res Pract*. 1991;187:324-8.
7. Ribot-Luna I, García-Graua E, Costa-Pueyo J, Serra-Azúara L, Bella-Cueto MR, Canet-Estévez Y. Displasia mesenquimal placentaria. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52(6):341-6
8. Cubal A, Carvalho J, Faria B, Rodrigues G, Carmo O. Displasia mesenquimatosa placentária. *Acta Obstet Ginecol Port* 2015;9(3):235-240.
9. Marusik C, Frykholm C, Ericson K, Wikström J, Axelsson O. Diagnosis of placental mesenchymal dysplasia with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*.2017;49(3):410-412.
10. Starikov R, Goldman R, Dizon DS, Kostadinov S, Carr S. Placental mesenchymal dysplasia presenting as a twin gestation with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2 Pt 2):445-9.
11. Harris K, Carreon CK, Vohra N, Williamson A, Dolgin S, Rochelson B. Placental mesenchymal dysplasia with hepatic mesenchymal hamartoma: a case report and literature review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2013;32(6):448-53
12. Gizzo S, Di Gangi S, Patrelli TS, Saccardi C, D'Antona D, Nardelli GB. Placental mesenchymal dysplasia: can early diagnosis ensure a good materno-foetal outcome? A case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(1):15-7.
13. Francis B, Hallam L, Kecske Z, Ellwood D, Croaker D, Kent A. Placental mesenchymal dysplasia associated with hepatic mesenchymal hamartoma in the newborn. *Pediatr Dev Pathol*. 2007;10(1):50-4.
14. Ruhland B, Schröer A, Gembruch U, Noack F, Weichert J. Prenatal imaging and postnatal pathologic work-up in a case of fetal hepatic hamartoma and placental mesenchymal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(3):360-2.
15. Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Yamamoto E, Iwase A, Shimoyama Y, Nagasaka T, Hayakawa H, Yamamoto T, Ino K, Kikkawa F. A case report of placental mesenchymal dysplasia with an increased VEGF-D expression. *Placenta*. 2012;33(10):888-91.
16. Umazume T, Kataoka S, Kamamura K, Tanuma F, Sumie A, Shirogane T, Kudou T, Ikeda H. Placental mesenchymal dysplasia, a case of intrauterine sudden death of fetus with rupture of cirroid perumbilical chorionic vessels. *Diagn Pathol*. 2011;6:38-43.
17. Kinoshita T, Fukaya S, Yasuda Y, Itoh M. Placental mesenchymal dysplasia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(1):83-6.
18. Sengers FB, van Lijnschoten G, van der Sluijs-Bens JP, Porath MM, Dijkman KP. Haematological abnormalities in premature babies due to placental mesenchymal dysplasia. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A1040.
19. Aviram R, Kidron D, Silverstein S, Lerer I, Abeliovich D, Tepper R, Dolfin Z, Markovitch O, Arnon S. Placental mesenchymal dysplasia associated with transient neonatal diabetes mellitus and paternal UPD6L. *Placenta*. 2008;29(7):646-9.
20. Arigita M, Illa M, Nadal A, Badenas C, Soler A, Alsina N, Borrell A. Chorionic villus sampling in the prenatal diagnosis of placental mesenchymal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(5):644-5.
21. Vaisbuch E, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Kim CJ, Kim JS, Yeo I, Hassan SS. Three-dimensional sonography of placental mesenchymal dysplasia and its differential diagnosis. *J Ultrasound Med*. 2009;28(3):359-68.
22. Robinson WP, Slee J, Smith N, Murch A, Watson SK, Lam WL, McFadden DE. Placental mesenchymal dysplasia



- associated with fetal overgrowth and mosaic deletion of the maternal copy of 11p15.5. *Am J Med Genet A.* 2007 Aug 1;143A(15):1752-9.
23. Heazell AE, Sahasrabudhe N, Grossmith AK, Martindale EA, Bhatia K. A case of intrauterine growth restriction in association with placental mesenchymal dysplasia with abnormal placental lymphatic development. *Placenta.* 2009;30(7):654-7.
 24. H'mida D, Gribaa M, Yacoubi T, Chaieb A, Adala L, Elghezal H, Saad A. Placental mesenchymal dysplasia with Beckwith-Wiedemann syndrome fetus in the context of biparental and androgenic cell lines. *Placenta.* 2008;29(5):454-60.
 25. Schuetzle MN, Uphoff TS, Hatten BA, Dawson DB. Utility of microsatellite analysis in evaluation of pregnancies with placental mesenchymal dysplasia. *Prenat Diagn.* 2007;27(13):1238-44.
 26. Robinson WP, Lauzon JL, Innes AM, Lim K, Arsovka S, McFadden DE. Origin and outcome of pregnancies affected by androgenetic/biparental chimerism. *Hum Reprod.* 2007;22(4):1114-22.
 27. Morales C, Soler A, Badenas C, Rodríguez-Revenga L, Nadal A, Martínez JM, Mademont-Soler I, Borrell A, Milà M, Sánchez A. Reproductive consequences of genome-wide paternal uniparental disomy mosaicism: description of two cases with different mechanisms of origin and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):393.e5-9.
 28. Huertas E, Valladares EA, Gutiérrez G, Oros V. Displasia mesenquimal placentaria. *An Fac med.* 2008;69(3):188-92.
 29. Arellano-Borja A, Mojarral-Estrada JM, Antillón-Valenzuela J, González-Olivos AJ. Displasia mesenquimatosa de placenta. Hallazgos ultrasonográficos en el primer trimestre por sospecha diagnóstica precoz. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Perinatol Reprod Hum.* 2011;25(3):155-60.
 30. Álvarez E, Bello JA, González A, Borrajo E, Rodríguez R, Vilalou M, Abades C. Displasia mesenquimatosa de placenta. *Prog Obstet Ginecol.* 2004;47(9):430-5.
 31. Tortoledo M, Galindo A, Ibarrola C. Placental mesenchymal dysplasia associated with hepatic and pulmonary hamartoma. *Fetal Pediatr Pathol.* 2010;29(4):261-70.
 32. Ang DC, Rodríguez Urrego PA, Prasad V. Placental mesenchymal dysplasia: a potential misdiagnosed entity. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(6):937-9.
 33. Miliaras D, Conroy J, Pervana S, Meditskou S, McQuaid D, Nowak N. Karyotypic changes detected by comparative genomic hybridization in a stillborn infant with chorioangioma and liver hemangioma. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(3):236-41.
 34. Robertson M, Geerts LT, de Jong G, Wainwright H. Mesenchymal dysplasia in a monochorionic diamniotic twin pregnancy with review of the differential diagnosis of cystic changes in the placenta. *J Ultrasound Med.* 2007;26(5):689-93.
 35. Kaiser-Rogers KA, McFadden DE, Livasy CA, Dansereau J, Jiang R, Knops JF, Lefebvre L, Rao KW, Robinson WP. Androgenetic/biparental mosaicism causes placental mesenchymal dysplasia. *J Med Genet.* 2006;43(2):187-92.
 36. Reinhart RD, Wells WA, Harris RD. Focal aneurysmal dilatation of subchorionic vessels simulating chorioangioma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(2):147-9.
 37. Chen CP, Hsu CY, Su YN, Wang TY, Chern SR, Su JW, Wang W. Placental mesenchymal dysplasia associated with antepartum hemorrhage, subchorionic hematoma, and intrauterine growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(1):154-6.
 38. Kuwata T, Takahashi H, Matsubara S. 'Stained-glass' sign for placental mesenchymal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):355-60.
 39. Chan YF, Sampson A. Placental mesenchymal dysplasia: a report of four cases with differentiation from partial hydatidiform mole. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43(6):475-9.
 40. Mulch AD, Stallings SP, Salafia CM. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein, umbilical vein varix, and mesenchymal dysplasia: are they related? *Prenat Diagn.* 2006;26(8):659-61.
 41. Gibson BR, Muir-Padilla J, Champeaux A, Suarez ES. Mesenchymal dysplasia of the placenta. *Placenta.* 2004;25(7):671-2.
 42. Furuhashi M, Oda H, Nakashima T. Hydrops of placental stem villi complicated with fetal congenital adrenal hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264(2):101-4.
 43. Lokan J, Chan YF, Agneta F. Placental mesenchymal dysplasia. *Pathology.* 2002;34(4):375-8.
 44. Drut R. Nodular myofibroblastic mesenchymal dysplasia of the placenta in association with an unusual bone dysplasia. *Fetal Pediatr Pathol.* 2010;29(6):407-12.
 45. Matsui H, Itsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S. Placental mesenchymal dysplasia initially diagnosed as partial mole. *Pathol Int.* 2003;53(11):810-3.
 46. Mittal D, Anand R, Sisodia N, Singh S, Biswas R. Placental mesenchymal dysplasia: What every radiologist needs to know. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(1):62-64.
 47. Toru HS, Aytekin EC, Sanhal CY, Yakut S, Çetin Z, Mendilcioğlu İ, Peştereli HE. We can Diagnose it if we Consider it. Diagnostic Pitfall for Placenta: Placental Mesenchymal Dysplasia. *Turk Patoloji Derg.* 2017 Feb 4. doi: 10.5146/tjpath.2015.01301.
 48. Malik A, Sundaram S, Srinivasan B, Saishalini CN, Pavithra V. A Rare Mimicker in the Placenta. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):EJ01-2.
 49. Herraiz I, Simón E, Toldos Ó, Rodríguez Y, Gómez-Arriaga PI, Galindo A. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PIGF) in placental mesenchymal dysplasia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(8):958-961.
 50. Ishikawa S, Morikawa M, Yamada T, Akaishi R, Kaneuchi M, Minakami H. Prospective risk of stillbirth in women with placental mesenchymal dysplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Oct;41(10):1562-8.

51. Martinez-Payo C, Bernabeu RA, Villar IS, Goy El. Intrauterine Growth Restriction Associated with Hematologic Abnormalities: Probable Manifestations of Placental Mesenchymal Dysplasia. *AJP Rep.* 2015;5(2):e085-8.
52. Balachandran Nair KG, Srinish M, Balan P, Sadasivan S. Mesenchymal dysplasia of placenta. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58(3):371-3.
53. Davoudian P. Placental mesenchymal dysplasia associated with spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015; 28;2015. pii: bcr2014207420
54. Ventura F, Rutigliani M, Bellini C, Bonsignore A, Fulcheri E. Clinical difficulties and forensic diagnosis: histopathological pitfalls of villus mesenchymal dysplasia in the third trimester causing foetal death. *Forensic Sci Int.* 2013 Jun 10;229(1-3):e35-41. Epub 2013 May 1.
55. Koga H, Makimura M, Tanaka H, Sumioki H. Placental mesenchymal dysplasia and fetal hematologic disorder. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(6):e389-91.
56. Sudano MC, D'Emidio L, Mangiafico L, Mobilì L, Giorlandino C. Placental mesenchymal dysplasia, a case of intrauterine sudden death in a normal-sized fetus. *J Prenat Med.* 2013;7(1):9-11.
57. Ohira S, Ookubo N, Tanaka K, Takatsu A, Kobara H, Kikuchi N, Ohya A, Kanai M, Shiozawa T. Placental mesenchymal dysplasia: chronological observation of placental images during gestation and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;75(4):217-23.
58. Ulker V, Aslan H, Gedikbasi A, Yararbas K, Yildirim G, Yavuz E. Placental mesenchymal dysplasia: a rare clinicopathologic entity confused with molar pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(3):246-9.
59. Chen CP. Syndromes and disorders associated with omphalocele (I): Beckwith-Wiedemann syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(2):96-102.
60. Rosefort A, Cordier AG, Kaddoumi S, Beaumont B, Baergen R, Benachi A, Martinovic J. Co-occurrence of multifocal chorioangiomatosis and mesenchymal dysplasia in preeclampsia. *Pediatr Dev Pathol.* 2013;16(3):206-9.
61. Rohilla M, Siwatch S, Jain V, Nijhawan R. Placentomegaly and placental mesenchymal dysplasia. *BMJ Case Rep.* 2012 Dec 23;2012. pii: bcr2012007777. doi: 10.1136/bcr-2012-007777.
62. Woo GW, Rocha FG, Gaspar-Oishi M, Bartholomew ML, Thompson KS. Placental mesenchymal dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):e3-5.
63. Hochart A, Khodja Bach S, Avni F, Petit S, Truffert P. Placental mesenchymal dysplasia: consequences for the newborn. *Arch Pediatr.* 2014;21(9):998-1001.
64. Carta M, Maresi E, Giuffrè M, Catalano G, Piro E, Siracusa F, Corsello G. Congenital hepatic mesenchymal hamartoma associated with mesenchymal stem villous hyperplasia of the placenta: case report. *J Pediatr Surg.* 2005;40(5):e37-9.
65. Chen CP, Chern SR, Wang TY, Huang ZD, Huang MC, Chuang CY. Pregnancy with concomitant chorangioma and placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia. *Hum Reprod.* 1997;12(11):2553-6.
66. Kitano Y, Ruchelli E, Weiner S, Adzick NS. Hepatic mesenchymal hamartoma associated with mesenchymal stem villous hyperplasia of the placenta. *Fetal Diagn Ther.* 2000;15(3):134-8.
67. Hillstrom MM, Brown DL, Wilkins-Haug L, Genest DR. Sonographic appearance of placental villous hydrops associated with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Ultrasound Med.* 1995;14(1):61-4.
68. Kuwabara Y, Shima Y, Araki T, Shin S. Mesenchymal stem villous hyperplasia of the placenta and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 2):940-3.
69. Mulik V, Wellesley D, Sawdy R, Howe DT. Unusual prenatal presentation of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn.* 2004;24(7):501-3.
70. McCowan LM, Becroft DM. Beckwith-Wiedemann syndrome, placental abnormalities, and gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol.* 1994;83:813-817.
71. Takayama M, Soma H, Yaguchi S, Funayama H, Fujiwara K, Irie H, Yamane S. Abnormally large placenta associated with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 1986;22:165-168.
72. Müngen E, Dundar Ö, Muğcu M, Haholu A, Tunca Y. Placental mesenchymal dysplasia associated with trisomy 13: sonographic findings. *J Clin Ultrasound.* 2008;36:454-456.
73. Højberg KE, Aagaard J, Henriques U, Sunde L. Placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia and a localized chorioangioma: a rarity simulating partial mole. *Path Res Pract.* 1994;190:808-813.
74. Li H, Li L, Tang X, Yang F, Yang KX. Placental mesenchymal dysplasia: a case of a normal-appearing fetus with intrauterine growth restriction. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;15(7):5302-7.
75. Pérez García GE, Sierra Avendaño JA, Rangel Navia E, Fuentes Porras JS. Corioangioma de placenta: aproximación clínico-patológica de un caso en Colombia. *Ginecol Obstet Mex.* 2013 Feb;81(2):109-14.
76. Surti U, Hill LM, Dunn J, Prosen T, Hoffner L. Twin pregnancy with a chimeric androgenetic and biparental placenta in one twin displaying placental mesenchymal dysplasia phenotype. *Prenat Diagn.* 2005;25(11):1048-56.
77. Jalil SS, Mahran MA, Sule M. Placental mesenchymal dysplasia-can it be predicted prenatally? A case report. *Prenat Diagn.* 2009;29(7):713-4.
78. Cohen MC, Roper EC, Sebire NJ, Stanek J, Anumba DO. Placental mesenchymal dysplasia associated with fetal aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2005;25(3):187-92.
79. Agarwal R, Khatuja R, Sharma L, Singh A. Placental mesenchymal dysplasia: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2012;2012:202797. doi: 10.1155/2012/202797. Epub 2012 Aug 5.
80. Westergaard T, Wohlfahrt J, Aaby P, Melbye M. Multiple pregnancies in Denmark 1980-1994. *Ugeskr Laeger.* 1998 Sep 28;160(40):5794-7.



81. Parveen Z, Tongson Ignacio J, Fraser C, Killeen J, Thompson K. Placental mesenchymal dysplasia. Arch Pathol Lab Med 2007;131:131-137.
82. Weksberg R, Shen DR, Fei YL, Song QL, Squire J. Disruption of insulin-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. Nature Genetics. 1993;5(2):143-150.
83. Pham T, Steele J, Stayboldt C, Chan L, Benirschke K. Placental mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fetal demise: A report of 11 new cases and a review of the literature. Am J Clin Pathol. 2006;126(1):67-78.
84. Sander CM. Angiomatous malformation of placental chorionic stem vessels and pseudopartial molar placentas: a report of five cases. Pediatr Pathol. 1992;13(5):621-633.
85. Ogino S, Redline RW. Villous capillary lesions of the placenta: distinctions between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiosis. Hum Pathol 2000;31:945-954.
86. Vrachnis N, Kalampokas E, Sifakis S, Vitoratos N, Kalampokas T, Botsis D, Iliodromiti Z. Placental growth factor (PIGF): a key to optimizing fetal growth. J Matern Fetal Neonatal Med 2013;26:995-1002.
87. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. Bull World Health Organ 2015;93:19-28.

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.