

Hallazgos placentarios en casos de parálisis cerebral

Dras. Carmen Gutiérrez ¹, Pilar Beltramo ², Cristina Scavone ³

Resumen

Objetivos: hay evidencias de que un elevado número de casos de parálisis cerebral (PC) se originan antes de nacer. Existe interés en determinar las causas que provocan esta grave complicación. Han sido descritas varias lesiones placentarias en estos pacientes. El objetivo es individualizar lesiones placentarias asociadas a PC en nuestro medio y poder contribuir a la determinación de factores de riesgo.

Material y método: se estudiaron 39 placentas de pacientes con PC que nacieron en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR). Se compararon los hallazgos con un grupo control de 75 placentas, correspondientes a embarazos de similar edad gestacional que no desarrollaron PC. Se evaluó la duración de la gestación, peso al nacer, peso placentario y alteraciones macroscópicas e histológicas de la placenta.

Resultados: fue relevante, desde el punto de vista estadístico, el hallazgo de: a) placentas grandes en niños prematuros; b) meconio evolucionado; c) corioamnionitis con respuesta fetal histológica en niños prematuros; d) hematomas retroplacentarios parciales en niños prematuros con corioamnionitis, con o sin respuesta fetal histológica; e) vasculopatía trombotica fetal en gestaciones de término.

Conclusiones: el estudio de la placenta aporta elementos valiosos en los pacientes con PC. Su resultado debería ser integrado a las historias clínicas pediátricas y ser considerado cuando se evalúa a los pacientes con PC y encefalopatía neonatal.

Palabras clave: PARÁLISIS CEREBRAL
DAÑO ENCEFÁLICO CRÓNICO
ENCEFALOPATÍAS
PLACENTA-lesiones
RECIÉN NACIDO

Summary

Background: there is strong evidence that a great number of cases of cerebral palsy (CP) are originated before birth. There is an interest in determining the causes of this dreadful complication. Many placental lesions have been described in these patients. The purpose of this research is to determine the placental lesions found in our cases of CP and to contribute to the investigation of risk factors.

Material and method: the placentas from 39 patients with CP that were born at the Hospital Pereira Rossell in Montevideo were analyzed. The findings were compared to a control group of 75 placentas from patients of a similar gestational age without CP. The authors studied the gestational age, weight at birth, placenta weight and abnormal macroscopic and histological findings.

Results: it was relevant from a statistical point of view the findings of: a) large placenta in premature babies; b) prolonged meconium; c) chorioamnionitis with fetal response in premature babies; d) partial retroplacental hematoma in premature babies with chorioamnionitis; e) fetal thrombotic vasculopathy in full term gestations.

Conclusions: placental examination provides valuable evidence in lesions originated before birth in many cases of CP. The results should be included in the clinical history of the pediatric patients. They should be taken into consideration when evaluating patients with CP or with neonatal encephalopathy.

Key words: CEREBRAL PALSY
BRAIN DAMAGE, CHRONIC
BRAIN DISEASES
PLACENTA-injuries
INFANT, NEWBORN

1. Profesora Agregada de Anatomía Patológica (UDELAR). Médica Jefe del Laboratorio de Patología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

2. Médica Anatomopatóloga y Pediatra.

3. Profesora Titular de Neuropediatría (UDELAR).

Fecha recibido: 5 de mayo de 2009.

Fecha aprobado: 1 de diciembre de 2009.

Introducción

Se define como parálisis cerebral (PC) a un amplio grupo de síndromes no progresivos que alteran la postura y el movimiento y se producen en un cerebro en desarrollo. La sintomatología es permanente y secundaria a una lesión ocurrida en algún momento del desarrollo del cerebro del niño.

Diferentes estudios clínicos y epidemiológicos indican que a pesar del progreso en neonatología, no se ha logrado disminuir el número de casos de PC⁽¹⁾. Se estima una incidencia de 1,5 a 3 por mil nacidos vivos. Sus causas pueden ser anteriores al parto, peri o posnatales. Las infecciones, los fenómenos hipóxico isquémicos, diferentes agentes tóxicos, traumatismos y factores genéticos o cromosómicos son implicados muy frecuentemente. También los tumores y accidentes vasculares derivan en PC, especialmente en el período posnatal⁽²⁾.

Hay evidencias que en un elevado número de casos, el daño neurológico ocurre antes de nacer^(1,3). Existe un marcado interés en conocer los factores que lo predisponen, para poder actuar sobre ellos.

Material y método

Se reunieron 39 placentas correspondientes a pacientes con PC que fueron estudiadas en el Laboratorio de Patología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR). Se tomó un grupo control de 75 placentas correspondientes a gestaciones de igual duración, estudiadas en el mismo lugar y con igual metodología, de niños que en la evolución no desarrollaron PC. La población control fue elegida al azar entre gestaciones de similar duración. El diagnóstico de PC fue realizado, en todos los casos, por un neuropediatra, en base a criterios estandarizados de diagnóstico.

En el CHPR se aplican los criterios del Colegio Americano de Patólogos⁽⁴⁾ para el estudio de las placentas. Las indicaciones *maternas* para el estudio son: diabetes, hipertensión arterial, duración anormal de la gestación, abortos u óbitos previos, oligoamnios, fiebre (u otros indicios de infección materna), adicciones, sangrado y desprendimiento placentario. Las indicaciones *fetales* para el estudio placentario son: muerte perinatal, gemelaridad, malformaciones, retardo del crecimiento, prematuridad, hidrops fetal, meconio, ingreso a unidad de cuidados intensivos, Apgar ≤ 5 , convulsiones y sospecha de infección. Las indicaciones *placentarias* son por cualquier alteración macroscópica del órgano.

Las placentas seleccionadas para el grupo control correspondieron, en todos los casos, a recién nacidos vivos. No se incluyeron placentas de mortinatos, ya que luego del cese de la circulación fetal se producen alteraciones que son secundarias a la muerte del producto.

En ambos grupos se evaluó: duración de la gestación, peso del recién nacido, peso de la placenta y alteraciones morfológicas del órgano. No se dispuso de datos correctos sobre la longitud del cordón umbilical, ya que casi todos los cordones que llegan al laboratorio para su estudio son "cortos", por el hábito de no enviar el sector comprendido entre las pinzas durante la extracción de sangre del cordón al nacer.

Se aplicaron las pruebas de significación estadística o pruebas de hipótesis basadas en el cálculo del valor p. El método elegido para el análisis de las variables fue el test t de Student⁽⁵⁾. Se calculó en cada caso el valor z y a través del mismo el correspondiente valor de p. Se calculó además el 95% del intervalo de confianza, determinando el valor α . Se consideró relevante para constatar que estadísticamente no rige la nulidad de la hipótesis cuando el valor $p \leq 0,05$, pero además superó el valor α . (En todos los casos se toma como válido el test cuando n y $n(1-)$ es ≥ 5).

Se evaluaron los pesos placentarios de acuerdo a las tablas de valores normales para la edad gestacional⁽⁶⁾.

Se realizó un exhaustivo estudio morfológico. Se investigaron alteraciones placentarias en el examen macroscópico e histológico del órgano. Se estudió un mínimo de tres fragmentos correspondientes al parénquima placentario alejado del margen, además del rollo de membranas y dos fragmentos del cordón umbilical. El material fue coloreado con hematoxilina y eosina, PAS y coloración de Perls. El estudio se realizó a doble ciego por dos patólogas (PB y CG).

- a) Se buscó la presencia de hematoma retroplacentario.
- b) Se investigó infección ovular ascendente (corioamnionitis) y en los casos de hallarla, la presencia o no de respuesta fetal histológica (migración de polimorfonucleares a través de las paredes vasculares del cordón y/o de la placa corial). La respuesta materna a la infección se traduce por migración de polimorfonucleares a través de las membranas ovulares y de la placa corial en dirección al amnios.
- c) Se individualizaron hallazgos morfológicos de bajo flujo sanguíneo útero-placentario de acuerdo a los criterios de la SPP⁽⁷⁾.
- d) Se evaluó la presencia de meconio y en los casos positivos, si el mismo estaba limitado al epitelio del amnios (indicando eliminación reciente) o, por el contrario, estaba en el citoplasma de macrófagos del corion (meconio evolucionado).
- e) Se registró si había glóbulos rojos nucleados en capilares vellositarios (respuesta eritroblástica fetal).
- f) Se investigó la presencia de vellosidades avasculares y evidencias de vasculopatía trombótica fetal⁽⁸⁾. Se define como tal al hallazgo de grupos de 15 o más

vellosidades terminales comprometidas por fibrosis del estroma y obliteración vascular, por lámina histológica de la placenta examinada. Igual proporción de vellosidades terminales comprometidas por cariorrexis del estroma y de los vasos se interpreta como lesión temprana.

- g) Se buscaron otras alteraciones morfológicas placentarias. Especialmente se investigó la presencia de vellositis (o "villitis") vinculada a vellosidades avasculares o vasculopatía obliterativa.

Resultados

1. Se analizó: edad materna, duración de la gestación, peso al nacer y peso placentario (tabla 1). Se destaca que sólo en tres de los 39 casos del grupo PC (7,6%), el peso al nacer fue menor de 1.000 g (entre 750 y 1.000 g). En cinco casos estuvo entre 1.000 y 1.250 g; en cuatro entre 1.250 y 1.500 g; en 13 entre 1.500 y 2.500 g y en 14 fue mayor de 2.500 g. Esta proporción se mantuvo en la población control.

2. Se analizó, en cada grupo, el número de placentas con peso normal, pequeño y grande para la edad gestacional. Se expresan los resultados en porcentajes (tabla 2).

Entre las placentas del grupo con PC, 58,3% tenían un peso anormal (16,6% tenían una placenta chica y 41,7% una placenta grande). Las placentas testigo, en un 77,3% de los casos tenían un peso normal y en 22,7%, un peso anormal (9,4% tenían una placenta chica y 13,3% una placenta grande).

Fue relevante, desde el punto de vista estadístico, el hallazgo de placenta grande en partos prematuros en los casos de PC. El valor $p=0,007$. El intervalo de confianza, medido por el valor $\alpha=0,04$.

3. Del estudio de los hallazgos placentarios propiamente dichos, se destaca:

- a) *Hematoma retroplacentario*. Se constató en 11 casos del grupo de PC (28,2%) y en 11 casos de la población control (14,6%). En todos los casos se trató de hematomas parciales. En la población control el tamaño del hematoma fue menor.
- b) *Infección ovular ascendente*. Se constató en 21 casos (53,8%) del grupo de PC. En la población control, en 17 casos (22%). En nueve casos del grupo PC (23%) se observó respuesta fetal histológica. Entre los prematuros con PC fue más frecuente la corioamnionitis, observándose en 19 casos (73% de los prematuros), la respuesta fetal histológica se observó en 35% de ellas. En la población control se constató corioamnionitis en 30% y respuesta fetal histológica en 15%.

Tabla 1. Características de los grupos estudiados

Característica	Grupo PC	Grupo control
Número de casos	39	75
Gestación de término	13 (33,3%)	28 (37,3%)
Gestación de pretérmino	26 (66,7%)	47 (62,7%)
Peso del recién nacido (gramos)		
Rango	875 g a 3.820	790 a 4.720
Promedio	2.106	2.206
Mediana	2.170	1.945
Edad materna (años)		
Rango	15 a 39	15 a 44
Promedio	26	25
Mediana	26	24
Modo	34	21
Edad gestacional (semanas)		
Rango	26 a 40	26 a 40
Promedio	33,7	33,7
Mediana	34	33,5
Modo	29	29
Peso de la placenta (gramos)		
Rango	150 a 730	200 a 800
Promedio	392	403
Mediana	380	380
Modo	350	200

Fue relevante, desde el punto de vista estadístico, el hallazgo de corioamnionitis con respuesta fetal histológica en las placentas de los partos prematuros en los casos de PC ($p=0,002$ y $\alpha=0,03$).

Otro aspecto relevante fue la asociación de corioamnionitis (con y sin respuesta fetal histológica) y hematoma retroplacentario en partos prematuros que se observó en 6 casos ($p=0,02$ y $\alpha=0,2$).

- c) *Bajo flujo sanguíneo útero-placentario*. Se observó en 6 casos (15,4%) del grupo PC mientras que en la población control se observó en 8 casos (10%). El dato no fue importante desde el punto de vista estadístico.

- d) *Meconio*. Se observó en 14 casos de la población PC (35,9%) y fue evolucionado en nueve casos; mientras que en el grupo control se constató en seis casos (8%), pero era evolucionado en dos casos.

Fue relevante desde el punto de vista estadístico el hallazgo de meconio evolucionado en los casos de PC ($p=0,005$ y $\alpha=0,02$).

Tabla 2. Pesos placentarios

Característica	Grupo PC n= 39			Grupo Control n= 75		
	Totales	Términos	Prematuros	Totales	Términos	Prematuros
Peso normal	41,7%	38,5%	43,5%	77,3%	85,7%	72,3%
Placenta chica	16,6%	23%	13%	9,4%		14,9%
Placenta grande	41,7%	38,5%	43,5%	13,3%	14,3%	12,8%

- e) *Glóbulos rojos nucleados en capilares vellositarios.* Se registraron en cuatro casos del grupo PC (10,2%) y en uno del grupo control (1,3%). El dato no fue relevante.
- f) *Vellosidades avasculares y evidencias de vasculopatía trombotica fetal.* Se vio en cinco casos del grupo PC con producto de gestación de término (38,4%). En controles de placentas de término, en un caso (3,5%). La prueba de significación estadística arrojó un valor $p=0,02$ y un valor $\alpha=0,07$.

4. Se observaron dos casos de embarazo gemelar entre las PC. Ambos fueron embarazos dicoriónicos, con dos placentas separadas. Esto los hace similar, desde el punto de vista de la placenta, a un embarazo único. Los diferentes valores examinados no variaron con la inclusión de estos casos.

Discusión

Existe consenso para considerar como PC a un amplio grupo de síndromes no progresivos, que alteran la postura y el movimiento y que se producen en un cerebro en desarrollo. Esta sintomatología es permanente y secundaria a una lesión ocurrida en algún momento del desarrollo del cerebro del niño. Constituye una de las causas más frecuente de discapacidad en la infancia. Se estima que la incidencia de PC es de 1,5 a 3 por mil nacidos vivos^(2,9).

La mayoría de los autores considera que el agravio debe producirse antes de los 3 o 4 años de la vida, para que el déficit pueda ser considerado como una PC. Aun cuando la lesión inicial permanezca invariable, la sintomatología puede presentar cambios con el crecimiento y desarrollo del niño.

Se reconocen varios factores de riesgo: a. De origen materno, como los trastornos de la coagulación, hipertensión arterial, infección intrauterina, uso de sustancias tóxicas y disfunción tiroidea. b. Placentarios. c. Fetales, como el embarazo gemelar monocoriónico, el retardo en el crecimiento intrauterino, polihidramnios, traumatismo intrauterino, malformaciones y disrupciones de la cortical cerebral⁽¹⁰⁾.

No todas las placentas de los partos del Centro Hospitalario Pereira Rossell son enviadas para su estudio al laboratorio de anatomía patológica. Esto constituye un sesgo conocido en la muestra seleccionada como control, al no ser elegidas entre todos los partos sino entre aquellos que tienen indicación de estudio obligatorio del órgano.

A la luz de los datos obtenidos en el presente estudio, y del tratamiento estadístico aplicado, se destaca como relevante el hallazgo de ciertas alteraciones en las placentas de los embarazos que resultaron en niños con PC: a) la placenta grande en niños prematuros; b) la presencia de meconio evolucionado; c) el hallazgo de corioamnionitis con respuesta fetal histológica en niños prematuros; d) el hallazgo de hematoma retroplacentario parcial en placentas prematuras con corioamnionitis, con o sin respuesta fetal histológica; e) la constatación de vasculopatía trombotica fetal en gestaciones de término.

Los casos de placenta grande responden al edema vellositario. Hay un aspecto microvacuolado del estroma de las vellosidades intermedias por acumulación de líquido. En su origen está la alteración en la microcirculación, la reducción en la presión osmótica y el aumento en la presión intravascular. El edema en las vellosidades intermedias comprime los capilares que llevan la sangre a las vellosidades terminales, comprometiendo, de esa manera, la oxigenación de la sangre fetal.

En patología perinatal se reconoce a la coriamnionitis como causa más frecuente de edema vellositario y de placenta grande en placentas prematuras. Esta fue la experiencia en la presente serie. Otras causas de placenta grande y edema vellositario son: la infección intrauterina crónica (especialmente la lúes), el sangrado feto-materno y otras formas de anemia fetal, los hemangiomas y otros tumores placentarios, la incompatibilidad Rh y otras incompatibilidades sanguíneas, diversas patologías que causan hidrops fetal no inmunológico, malformaciones pulmonares (especialmente la malformación adenomatoides quística), algunas cardiopatías congénitas y tumores congénitos. De modo pues, que para el diagnóstico cierto de todas las causas del edema vellositario y la placentomegalia, se requiere una evaluación que incluya el cono-

cimiento de la historia materna y del neonato, además del estudio morfológico de la placenta.

Aunque fueron frecuentes otras alteraciones en las placentas de embarazos del grupo con PC, las técnicas de significación estadística no permiten alejar la hipótesis de nulidad. Entre estos hallazgos: a) un mayor número de casos con respuesta eritroblástica fetal; b) vellositis crónica troncal y c) evidencias de bajo flujo sanguíneo útero-placentario crónico.

No se encontraron diferencias entre el grupo de PC y los controles con relación a tipo de placentación, implantación velamentosa o marginal del cordón umbilical, arteria umbilical única, presencia de corangiosis, placenta previa o vellositis crónica focal de etiología no identificada. Se reitera que los cordones no son enviados en su totalidad para estudio anatomopatológico. Las lesiones de cordón umbilical, al igual que las alteraciones hemodinámicas del mismo, constituyen importante causa de lesión fetal⁽¹¹⁾.

Se ha destacado la importancia de algunas lesiones placentarias que son indicadoras de un evento catastrófico: los hematomas retroplacentarios *totales* (por desprendimiento *total* del órgano o por rotura del útero); el desgarro de un vaso fetal importante con sangrado fetal masivo y la obstrucción completa del cordón umbilical (como en el prolapso). Estos eventos son causa indudable de muerte fetal o secuela neurológica; pero son situaciones infrecuentes. Se las ha llamado “lesiones centinela”⁽¹²⁾.

Las lesiones placentarias que se reportan como frecuentes en la génesis de PC son: la vasculopatía trombótica fetal con extensas vellosidades avasculares, la corioamnionitis con respuesta fetal histológica (vasculitis de la placa corial y/o del cordón umbilical) y las lesiones vasculares placentarias secundarias al meconio⁽¹²⁾. La corioamnionitis y el meconio (por vasoconstricción o por necrosis vascular), causan hipoperfusión del cerebro y otros órganos fetales⁽¹³⁾. Lo mismo ocurre en los casos de vellositis crónica de causa desconocida con vellositis troncal (o vellositis crónica no infecciosa)⁽¹⁴⁾. Este tipo de vellositis es propia de placentas maduras. Cuando el porcentaje de vellosidades comprometidas supera el 10% por campo a bajo aumento, se asocia a retardo del crecimiento y a óbito fetal recurrente. Se ha comprobado que las células inflamatorias que la componen son linfocitos T de origen materno⁽¹⁴⁾.

Se ha señalado, además, la importancia de lesiones que disminuyen la reserva funcional de la placenta ante el estrés del parto: a) bajo flujo sanguíneo útero-placentario crónico; b) vellositis crónica sin compromiso troncal ni vascular; c) hematoma retroplacentario crónico (placenta circunvalata, depósitos de hemosiderina y hematomas marginales viejos); d) obstrucción vascular fetal crónica y e) depósito fibrinoide perivellositario masivo⁽¹²⁾.

Del mismo modo, se ha destacado la existencia de lesiones placentarias que reflejan una adaptación a la hipoxia: 1) respuesta eritroblástica fetal (estrés fetal por lo menos 6 a 12 horas anteriores al parto); 2) corangiosis vellositaria (hipercapilarización); 3) inmadurez de las vellosidades distales, que presentan abundante estroma y escasas membranas vasculo-sinciciales⁽¹²⁾.

Es importante el conocimiento de lesiones placentarias que reducen el umbral de injuria neurológica ante agravios menores en el parto. Estas situaciones pueden simular, clínicamente, una asfixia durante el parto⁽¹⁵⁾.

Estudios de placenta en casos de PC nacidos a término revelan un evento “centinela” clínico en 20% de los casos; una lesión vascular fetoplacentaria severa en 34%; lesiones de disfunción placentaria crónica en 23% y alteraciones de adaptación subaguda o crónica a la hipoxia en 15%. En un 8%, que no tenía alteración demostrable, fue más frecuente la historia familiar de trastorno neurológico del desarrollo⁽¹⁵⁾. Se destaca la importancia del estudio adecuado de la placenta y su incorporación a la historia clínica correspondiente⁽¹⁶⁾.

En casos de PC en niños con muy bajo peso, los hallazgos placentarios más frecuentes son las lesiones de bajo flujo sanguíneo útero-placentario, la corioamnionitis con respuesta fetal histológica y el edema vellositario difuso⁽¹⁷⁾. La corioamnionitis ha sido vinculada a PC y a leucomalasia periventricular, en múltiples estudios. En la mayoría de los casos hay respuesta fetal histológica. Se entiende la importancia del tema si se considera que más de la mitad de los partos prematuros son debidos a infección placentaria⁽¹⁸⁾. Se ha constatado, además, la asociación de corioamnionitis *sin* respuesta fetal y hemorragia intraventricular⁽¹⁹⁾.

Los depósitos fibrinoides perivellositarios masivos, los llamados infartos del piso materno placentario y las lesiones de vasculopatía trombótica fetal son frecuentes en casos de trombofilia materna de origen genético o adquirido, así como en trombofilias fetales⁽²⁰⁾. Son conocidos en estos casos los resultados perinatales adversos y la recurrencia del fenómeno en gestaciones subsiguientes.

Se ha destacado^(21,22) que, hasta hace poco tiempo, se le atribuía un valor preponderante a las evidencias de “insuficiencia placentaria” vinculadas a lesiones del lecho vascular materno. Actualmente se reconoce a las lesiones del árbol vascular fetal como un factor de mayor importancia en la génesis de la PC y encefalopatía neonatal⁽²³⁾.

Conclusiones

Existe un mayor número de lesiones placentarias de significado ominoso en las placentas de pacientes que desarrollaron PC. Ellas indican la presencia de factores

antenatales que pudieron haber sido causantes directos de daño neurológico fetal o que, por lo menos, fueron lesiones que *predispusieron* al daño ante agravios menores del parto o del período neonatal inmediato.

El estudio de la placenta debería ser considerado en el momento de evaluar la etiología de los trastornos neurológicos pediátricos. Los resultados deberían estar incluidos en la historia clínica del niño. Los hallazgos deben siempre ser evaluados en un enfoque multidisciplinario, teniendo en cuenta los antecedentes del embarazo, el parto y la historia neonatal.

Entre las debilidades de esta revisión destacamos que es un estudio morfológico puro y no incluye la revisión de la historia obstétrica y neonatal. Los datos aportados tienen la importancia de recordar a la placenta en los casos de evolución adversa de los embarazos, en lo alejado o en lo inmediato. Estas situaciones frecuentemente son objeto de demandas legales contra el equipo de salud.

La corioamnionitis histológica tiene especial relevancia en esta casuística, si se considera que constituye la principal causa del parto prematuro en nuestro medio⁽²⁴⁻²⁶⁾, aunque en la mayoría de los casos no hay sospecha clínica de su existencia⁽²⁶⁾. Esto permite poner énfasis en la importancia de un adecuado control del embarazo.

Referencias bibliográficas

1. **Mac Lennan A.** International cerebral palsy task force. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319: 1054-9.
2. **Volpe JJ.** Neurology of the newborn. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995.
3. **Krous H.** Perinatal pathology, the placenta, and litigation. *Hum Pathol* 2003; 34(6): 517-21.
4. **Altshuler GA, Deppisch L.** College of American Pathologist Conference XIX on the examination of the placenta: report of the working group on indications for placental examination. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 701-3.
5. **Petrie A, Sabin C.** Medical statistics at a glance. Oxford: Blackwell Science, 2003.
6. **Pinar H, Sung CJ, Oyer CE, Singer DB.** Reference values for singleton and twin placental weights. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16: 903-7.
7. **Redline RW, Boyd T, Campbell V, Hyde S, Kaplan C, Khong Y, et al.** Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 237-49.
8. **Redline RW, Ariel I, Baergen RN, DeSa DJ, Kraus F, Roberts D, et al.** Fetal vascular obstructive lesions: Nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 443-52.
9. **Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM.** Pediatric neurology. Principles and practice. 4 ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006.
10. **Folkerth RD.** The neuropathology of acquired pre- and perinatal brain injuries. *Semin Diagn Pathol* 2007; 24: 48-57.
11. **Baergen RN.** Cord abnormalities, structural lesions and cord "accidents". *Semin Diagn Pathol* 2007; 24: 23-32.
12. **Redline RW.** Placental pathology and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006; 33(2): 503-16.
13. **Altshuler G.** Placental insights into neurodevelopmental and other childhood diseases. *Semin Pediatr Neurol* 1995; 2(1): 90-9.
14. **Redline RW.** Villitis on unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol* 2007; 38: (10): 1439-46.
15. **Redline RW.** Cerebral palsy in term infants: A clinicopathologic analysis of 158 medicolegal case reviews. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11: 458-64.
16. **Kraus FT.** The importance of timely and complete placental and autopsy reports. *Semin Diagn Pathol* 2007; 24: 1-4.
17. **Gogia N, Machin GA.** Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11: 424-9.
18. **Redline RW, Minich N, Taylor HG, Hack M.** Placental lesions as predictors of cerebral palsy and abnormal neurocognitive function at school age in extremely low birth weight infants (≤ 1 kg). *Pediatr Dev Pathol* 2007; 10: 282-92.
19. **Redline RW.** Infections and other inflammatory conditions. *Semin Diagn Pathol* 2007; 24: 5-13.
20. **Zanaro V, Vedovato S, Suppiej A, Trevisanuto D, Migliore M, DiVenosa B, et al.** Histological inflammatory responses in the placenta and early neonatal brain injury. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11: 350-4.
21. **Redline RW.** Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 452-7.
22. **Kaplan CG.** Fetal and maternal vascular lesions. *Semin Diagn Pathol* 2007; 24: 14-22.
23. **Kraus FT.** Clinical syndromes with variable pathologic features. *Semin Diagn Pathol* 2007; 24: 43-7.
24. **Gutiérrez C, Rodríguez A, Palenzuela S.** Revisión de autopsias perinatales: 5.339 casos. Experiencia de 21 años en la ciudad de Montevideo. *Arch Ginecol Obstetr* 2005; 43(1): 31-7.
25. **Beltramo P, Gutiérrez C.** Corioamnionitis histológica y parto prematuro en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Ginecol Obstetr* 2006; 44(2): 80-3.
26. **Moraes Castro M, Cancela MJ, Repetto M, Gutiérrez C, Fiol V, Piriz G, et al.** Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1.000 g. Incidencia y resultados perinatales. *Arch Ginecol Obstetr* 2006; 77(3): 244-9.

Correspondencia: Dra. Carmen Gutiérrez
Laboratorio de Patología Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Bvar. Artigas 1550. Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico: gutierrezmc@gmail.com