

Vol:62, Num:05
Ginecol Obstet Mex.
Volumen 62
Mayo 1994

TITULO:

Estudio ultraestructural de placentas en mujeres seropositivas para el VIH.(1)

AUTORES:

* DRA. HILDA VILLEGAS CASTREJON

* DR. JOAQUIN CARRILLO FARGA

* BIOL. YURIRIA PAREDES

BIOL. ARTURO BARRON

* DR. SAMUEL KARCHMER K

RESUMEN:

Se analizaron once placentas provenientes de mujeres seropositivas para VIH. en tres casos el material provino de abortos del primer trimestre y en los ocho restantes de embarazos a término. En cinco casos se identificaron retrovirus semejantes a VIH en tejido placentario. Se demostró por primera vez la internalización de un retrovirus y su presencia en el sincitiotrofoblasto. Se comunica por primera vez la presencia de una célula en el estroma placentario diferente a la de Hofbauer por su tipo de gránulos.

(Villegas C, H y col: Estudio ultraestructural de placentas en mujeres seropositivas para el VIH. Ginec. Obst. Méx, 1994;62: 136).

SUMMARY:

Eleven placentas from seropositive women for HIV, were analyzed. In three cases the material came from first trimester abortions and the other eight from term pregnancies. In five cases retroviruses were identified, similar to HIV in the placental tissue. It was demonstrated for the first time the internalization of a retrovirus and its presence in the sincitiotrophoblast. It is communicated for the first time the presence of one cell in the placental stroma different to Hofbauer's by its granules type.

(Villegas C, H et al: Ultrastructural study of placentas in seropositive women for HIV. Ginec. Obst. Mex. 1994; 63:136).

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es quizá el más estudiado en los últimos diez años. A lo largo de este tiempo se ha logrado caracterizar su genoma y muchas de sus proteínas(1,2). También se han podido establecer varios de los mecanismos patogénicos asociados con esta infección entre

los que se pueden mencionar la disminución de los linfocitos CD4 que son una de las causas de la inmunosupresión que presentan los individuos afectados (3,4). A pesar de todos estos estudios existen aún muchas preguntas acerca de otros mecanismos de disfunción inmune y aún más oscuro es el conocimiento del mecanismo del paso vertical del virus de madre a hijo. Las primeras publicaciones de este último fenómeno aparecieron en 1983, cuando se describió la infección en 15 niños(5). En 1984 se informó sobre 12 niños recién nacidos infectados, hijos de madres haitianas residentes en los Estados Unidos de América(6). En 1990 apareció una publicación de un estudio multicéntrico en 600 niños de 10 países europeos 64 de los cuales se infectaron teniendo 10 de ellos un cultivo positivo(7). Este estudio es el que informa el índice de infección más bajo en Europa ya que otros países informan porcentajes más altos de infección perinatal 32.6% para Italia(8) Y 27% para Francia (9).

Aparentemente el continente con mayor frecuencia de infección perinatal es Africa, con un porcentaje aproximado de 40%(10,11). En México, hasta Abril de 1993, se han descrito 413 casos de infección en niños, de los cuales 51.6% corresponden a infección perinatal(12).

La gran variación en los porcentajes informados se debe probablemente a la diversidad de la metodología utilizada para estudiar a los pacientes y al tipo de población. Por ejemplo, varios estudios han demostrado que las madres amamantaron a sus hijos, mientras que en otros no se cita este dato. Con respecto al seguimiento de los recién nacidos, éste es muy variable, así como los métodos utilizados para establecer el diagnóstico en los neonatos.

En ninguno de los estudios mencionados se efectuó un análisis de la placenta ni macroscópico ni microscópico; los mayores esfuerzos se han dirigido a estudiar a la madre y a conocer la epidemiología de los recién nacidos.

A pesar de los estudios realizados para conocer la frecuencia de transmisión de la madre embarazada al hijo, no se conocen los mecanismos por los que la mayoría de los niños no adquieren la infección mientras que en otros ésta se desarrolla rápidamente.

Conforme a los informes de la literatura, menos de 30% de los recién nacidos están infectados, sin embargo, como ya hemos dicho, se carece de estudios de la placenta por lo que surgen varias interrogantes: ¿Qué papel juega la placenta en la transmisión de la infección?; ¿Es la placenta una barrera para proteger al producto?; ¿En qué etapa del embarazo se infecta el producto?.

El propósito de este estudio fue tratar de resolver algunas de estas interrogantes determinando los aspectos morfológicos ultraestructurales de la placenta en once casos.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron once placentas provenientes de mujeres seropositivas para VIH estudiadas en el Instituto Nacional de Perinatología; en tres casos el material provino de abortos

del primer trimestre y en los ocho restantes de embarazos a término.

De este grupo se tuvo acceso, además, a cuatro muestras de semen proveniente de la pareja. Para el diagnóstico de SIDA en ambos grupos se siguió estrictamente el criterio utilizado por el CDC (Atlanta, GA, 1986).

Inmediatamente después del parto se obtuvieron fragmentos de las caras materna y fetal de la placenta, de las membranas amnióticas y del cordón umbilical. Tanto este material como el obtenido de los abonos se fijó inmediatamente en glutaraldehído al 3% y se procesó rutinariamente para microscopia electrónica de transmisión. Los testigos consistieron de cuatro placentas de embarazos normales, de las que se obtuvieron fragmentos de las mismas áreas, procesándose de manera idéntica.

RESULTADOS

En la Tabla I se muestran los datos de las pacientes seropositivas para VIH y la vía de transmisión a la madre; en diez casos la vía de transmisión fue sexual y sólo en un caso por transfusión. En los casos 1 y 5 las pacientes tienen manifestaciones de la enfermedad. En la mayoría de las pacientes la infección se detectó durante el embarazo excepto en el caso 9 que se detectó en un embarazo previo; la niña proveniente de este primer embarazo cursa actualmente con SIDA.

Tabla I
PACIENTES SEROPOSITIVAS PARA VIH.

Paciente	Diagnóstico	Gesta	P. Anteriores	F	Vía transmisión	M
1	IX-89	GII-PI-AI	Fallecido*	Fase IV+		SIDA
2	IV-89	GVI-CI-A5	Abortos inducidos	Portadora		Sexual
3	III-89	GII-PII-AI	Vivo sano	Portadora		Transf.
4	V-90	GI-PO-AI	-	Portadora		Sexual
5	III-88	GV-PIV-AI	Vivos sanos	Fase IV		Sexual
6	VIII-90	GI-PO-CI	-	Portadora		Sexual
7	IX-91	GII-PII	Vivo sano	Portadora		Sexual
8	XI-92	GII-PII	Vivo sano	Portadora		Sexual
9	XI-91	GII-PII	Hija con SIDA	Portadora		Sexual
10	90	GI-PI	-	Portadora		Sexual
11	II-93	GI-PI	-	Portadora		Sexual

*Bronconeumonía
+ Transfusión

En la Tabla II se muestra la vía de nacimiento (los casos no mostrados corresponden a los abortos), el sexo, peso, talla y apgar de los productos, y su estado actual. Se practicaron dos cesáreas, en 6 productos el peso fue menor a 3,000 g, un recién nacido presentó hipoxia grave que se recuperó y todos los niños están asintomáticos.

Tabla II
PRODUCTOS.

<i>Paciente</i>	<i>Nacimiento</i>	<i>Vía</i>	<i>Sexo</i>	<i>Peso(g)</i>	<i>Talla</i>	<i>Apgar</i>	<i>Edo. actual*</i>
2	I-90	Cesárea	M	3,725	50	8-9	41 m
3	II-90	Vaginal	M	2,750	47	8-9	40 m
6	IX-90	Cesárea	F	2,900	47	2-9(+)	33 m
7	X-92	Vaginal	F	2,675	47	8-9	8 m
8	XI-92	Vaginal	F	2,700	48	8-9	7 m
9	II-93	Vaginal	F	3,000	45	9-9	4 m
10	V-93	Vaginal	F	2,800	51	8-9	20 d
11	VI-93	Vaginal	M	2,550	48	8-9	7 d

* Todos asintomáticos

+ Asfisia grave recuperada

Pacientes 1, 4 y 5 abortos

Análisis Morfológico. En ninguna de las cuatro placentas testigo se encontraron alteraciones macro o microscópicas.

De las placentas de mujeres positivas para VIH ninguna mostró datos de corioamnionitis o necrosis. Con el microscopio de luz las vellosidades coriales libres mostraron en seis casos migración adecuada de los capilares con dilatación sinusoidal. En dos casos (10 y 11), las vellosidades presentaron una gran celularidad con espacios intervallos estrechos y poca migración capilar, siendo las alteraciones en el caso 11 compatibles con hipoxia.

En el estroma se identificaron dos tipos celulares anormales: por un lado se observó una cantidad aumentada de células de Hofbauer con gran cantidad de vacuolas, sobre todo en las placentas del primer trimestre (Fig.1), y por otro se encontraron células con numerosos gránulos citoplásmicos, que no se encuentran en las placentas normales (Fig. 2).

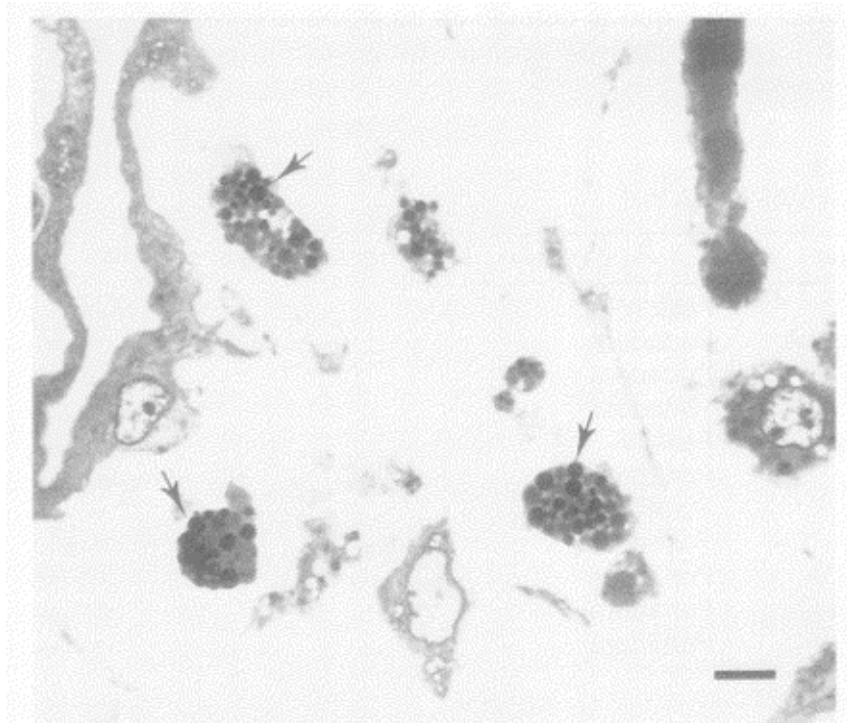


Figura 1. Fotomicrografía de células de Hofbauer que muestran extensa vacuolización citoplásmica (flechas). Del lado izquierdo se observa parte del trofoblasto. Barra=7.5 μ m.

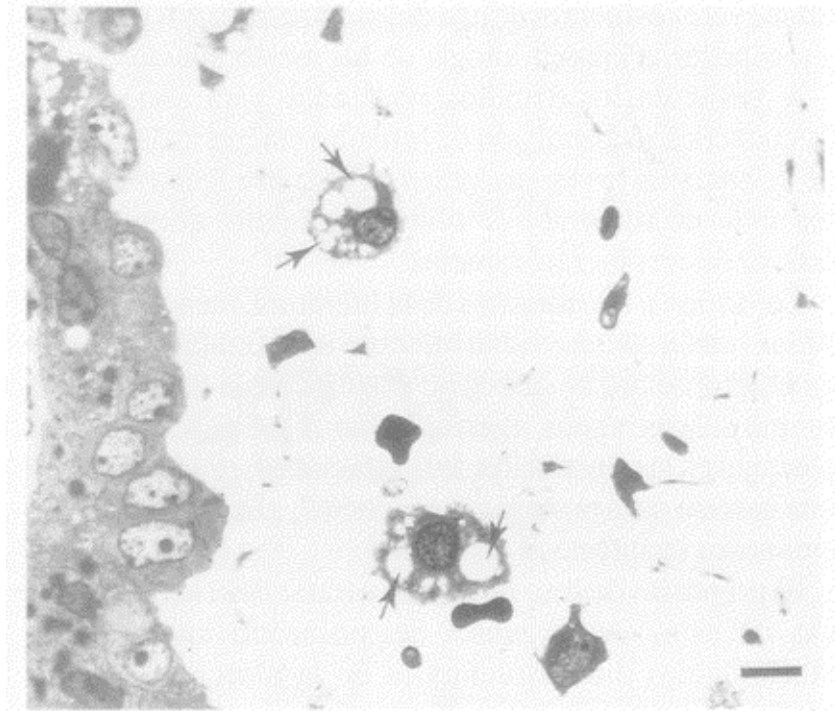


Figura 2. Fotomicrografía de una placenta a término en la que se observan células, en el estroma de una vellosidad, con gran cantidad de gránulos citoplásmicos (flechas). Barra=7.5 μ m.

Con el microscopio electrónico la mayoría de las placentas mostraron buen desarrollo de las microvellosidades y en dos casos se identificaron, en forma aislada, partículas semejantes al VIH. Dichas partículas midieron entre 80 y 100 nm y poseían un nucleóide electrón-denso. En la figura 3 se muestran estas partículas en una placenta del primer trimestre, encontrándose la mayoría en forma libre. En la figura 4 se muestra una invaginación de la membrana plasmática del trofoblasto en cuyo interior se encuentra una partícula semejante al VIH; dicha partícula midió 106 nm pudiéndose distinguir claramente el nucleóide y la unidad de membrana con sus típicas protrusiones. En este mismo caso el citoplasma del sincitiotrofoblasto estaba muy vacuolado y en su interior se encontraron partículas similares a las ya descritas (fig.5).

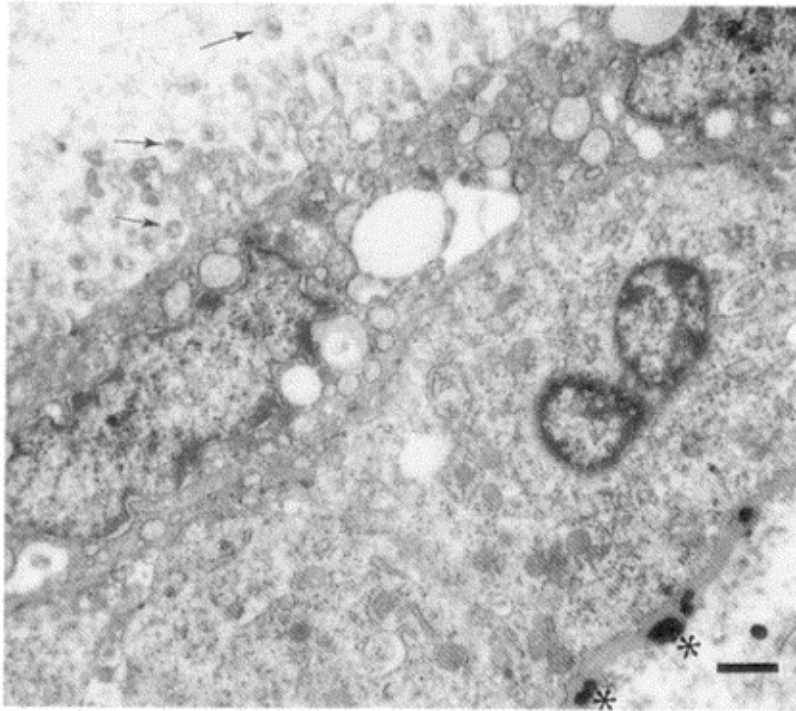


Figura 3. Se observan partículas virales (flechas) entre las microvellosidades del sincitiotrofoblasto. También se muestran calcificaciones en la membrana basal (*). Barra=200 nm.



Figura 4. Invaginación de la membrana trofoblástica en cuyo interior se encuentra una partícula semejante a VIH (flecha). Barra=220 nm.

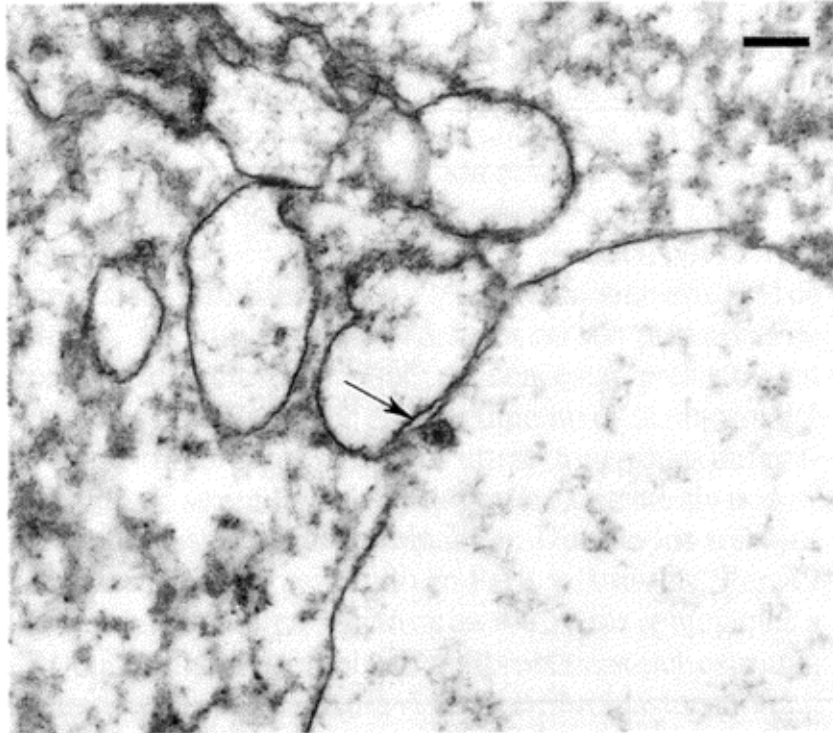


Figura 5. Ultraestructura del sincitiotrofoblasto mostrando grandes vacuolas rodeadas por una membrana y en cuyo interior se observa una partícula semejante al VIH (flecha). Barra=375 nm.

En otros dos casos se identificaron partículas virales citoplásmicas con un diámetro de 105 y 118 nm, por lo general con un nucleóide redondo de aproximadamente 68 nm de diámetro, ocasionalmente excéntrico. En ninguno de estos casos se encontraron virus en la membrana basal o en el estroma de las vellosidades coriales.

En las placentas del tercer trimestre el retículo endoplásmico rugoso era prominente y se encontró dilatado, estando estos cambios presentes ocasionalmente en el retículo endoplásmico liso. En las placentas en las que se identificaron partículas virales el citotrofoblasto presentó un núcleo grande siendo el retículo endoplásmico rugoso abundante. En el resto de los casos el citotrofoblasto estaba presente en forma ocasional, y los núcleos eran pequeños, con escaso citoplasma.

En sólo un caso se identificaron partículas virales en el endotelio de la vena umbilical (Fig. 6).

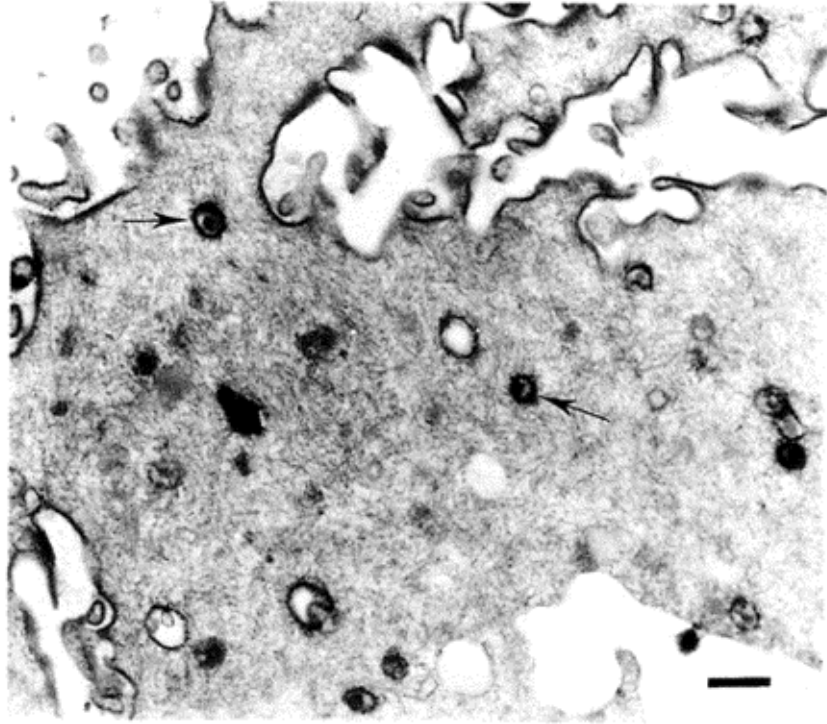


Figura 6. Célula endotelial de una vena umbilical en la que se observan numerosas partículas virales (flechas) en el seno del citoplasma, el cual muestra aumento de microfilamentos. Barra=320 nm.

En la membrana basal se encontraron calcificaciones en forma ocasional, más abundantes en un caso del primer trimestre en el que se identificaron partículas virales en el trofoblasto.

Las placentas del tercer trimestre mostraron abundantes células de Hofbauer de forma diversa, que mostraron hiperplasia e hipertrofia. La mayoría tenían numerosos lamelipodios que establecían contacto con las prolongaciones de los fibroblastos, estaban en las cercanías de la membrana basal o rodeaban a los capilares fetales. El núcleo era grande redondo y excéntrico o con una pequeña hendidura. El retículo endoplásmico era escaso, sin dilatación de las cisternas. En el citoplasma se encontraron escasas vacuolas con un material electrón-denso finamente granular.

En las placentas del primer trimestre lo más característico fue la presencia de células de Hofbauer con grandes vacuolas que en ocasiones ocupaban casi todo el citoplasma; estas células frecuentemente formaban grupos y se encontraban en las cercanías de la membrana basal.

Un segundo grupo de células, encontradas tanto en las placentas del primer y el tercer trimestre, mostraron gránulos electrón-densos, regulares y de contenido más o menos homogéneo (Fig. 7).

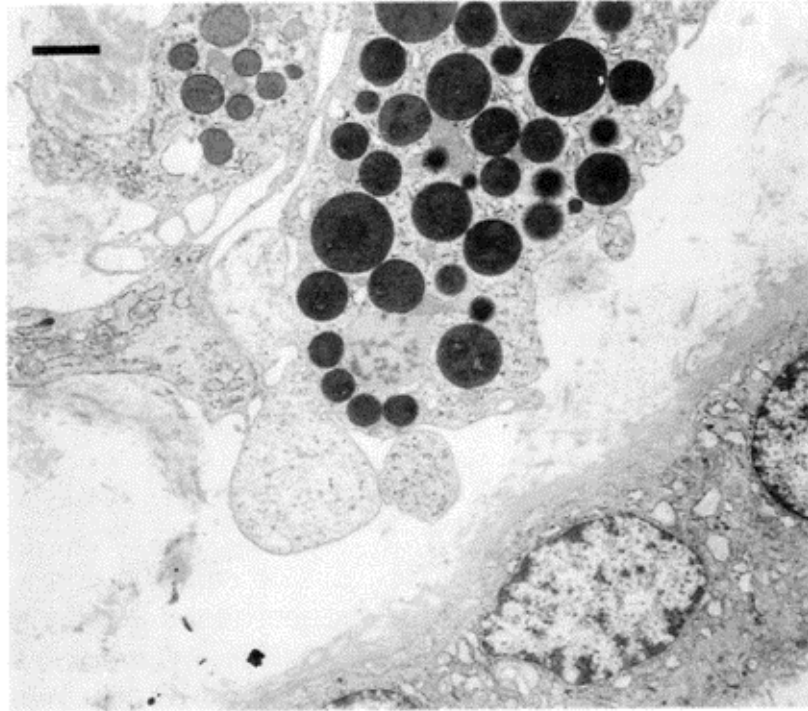


Figura 7. Micrografía electrónica mostrando parte de tres células, en dos de las cuales se observan numerosos gránulos circulares con un contenido más o menos homogéneo y electrón-denso. Barra=210 nm.

Se encontró también un tercer grupo de células semejantes a mastocitos, con gránulos de tamaño variable, rodeados por una unidad de membrana y de contenido heterogéneo, frecuentemente con un material central más denso (Fig.8). Los gránulos midieron entre 1 y 1.5 μm . Este tipo celular se encontró predominantemente en las vellosidades coriónicas cercanas a las células deciduales. El núcleo era redondo, con cromatina fina y la membrana plasmática mostró lamelipodios pequeños. En la Tabla III se resumen los hallazgos ultraestructurales.

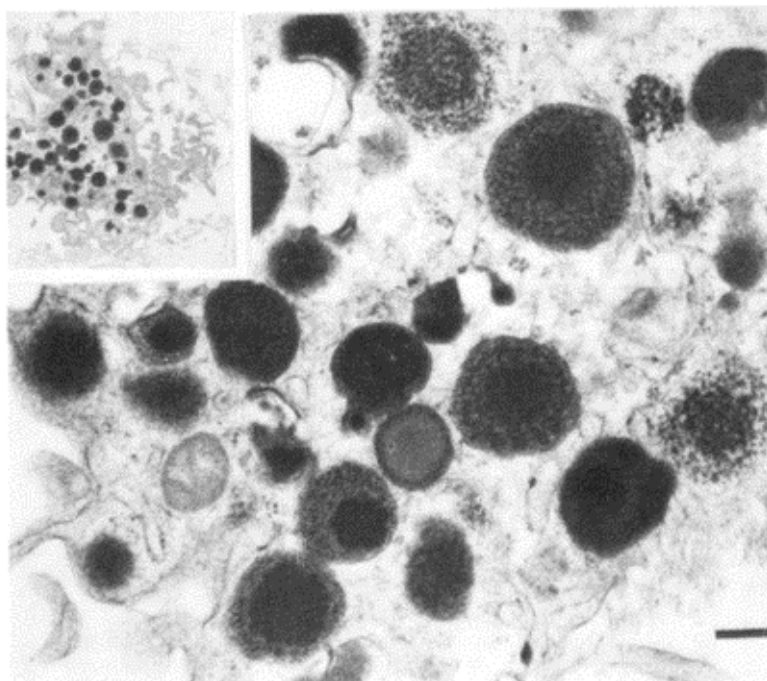


Figura 8. micrografía electrónica que muestra numerosos gránulos de tamaño variable en el citoplasma. El contenido de estos gránulos tiene una densidad y distribución muy heterogéneas. En el recuadro se muestra la misma célula a poco aumento. Barra=0.7 μ m.

Tabla III

Caso	Vellosidades	Troncos	Hofbauer	C. granulares	Otros	T. infección +
1*	11	-	59	-	-	48
2	102	12	58	2	Calcific/Fibrina	10
3	89	5	74	-	-	11
4*	19	-	142	-	-	10
5	7	-	44	-	Hofbauer vac.	36
6	105	2	49	5	Ausencia cito	10
7*	50	1	31	58	Presencia cito	12
8*	64	9	55	17	Ausencia cito	9
9*	209	7	122	94	Fibrina focal	18
10	106	6	34	5	Hofb vac/Hial	36
11	241	-	41	13	Hofbauer vac	9
Normales	111	3	35	-	-	-

* Partículas virales al microscopio electrónico.

+ Materna, en meses.

En cuatro casos se estudiaron ultraestructuralmente células deciduales que mostraron un núcleo grande con cromatina fina, abundante retículo endoplásmico rugoso y pequeñas proyecciones citoplásmicas. En un caso se observó en el interior de dichas proyecciones un material electrón-denso (Fig. 9).

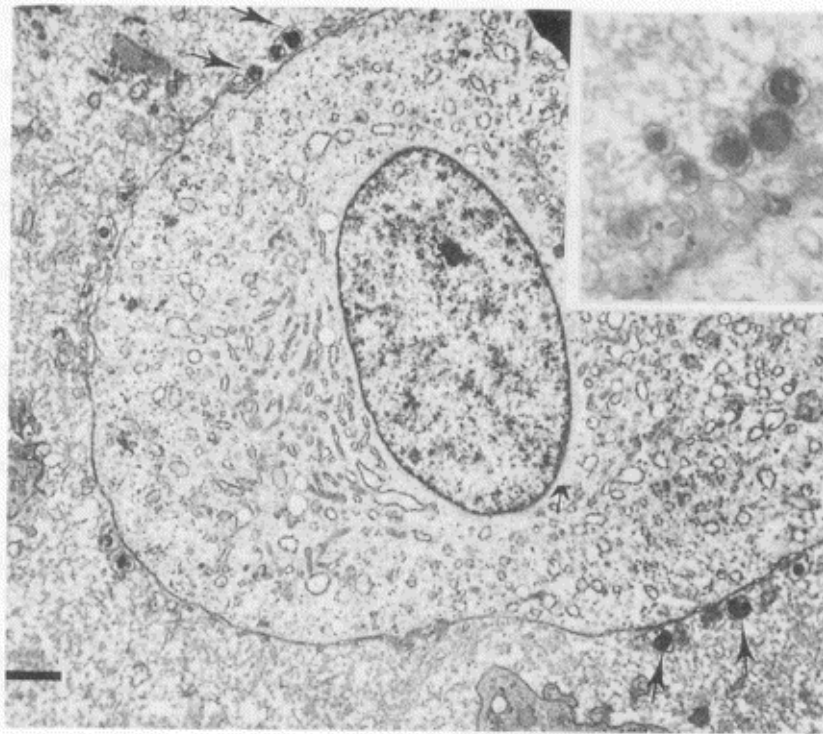


Figura 9. Célula decidual con pequeñas proyecciones citoplásmicas en cuyo interior se observa material electrón-denso (flechas). El recuadro muestra este material a mayor aumento. Barra=2 μ m.

COMENTARIO

En este trabajo se efectuó un análisis cuidadoso del material incluido en parafina y en resinas epóxicas con la finalidad de buscar una infección asociada en las membranas amnióticas siendo los once casos negativos. Este dato es importante ya que se ha especulado que la transmisión perinatal puede incrementarse cuando existe una infección asociada; sin embargo este dato no se ha confirmado(13).

Chandwani y col(14) analizaron 43 placentas provenientes de mujeres seropositivas, encontrando que 26 casos tenían corioamnioítis. El defecto de este análisis es que las placentas fueron obtenidas en forma anónima y no existe información acerca del curso de la gestación así como del seguimiento de la madre y del neonato. Estos autores efectuaron hibridización in situ e inmunohistoquímica encontrando sólo dos casos positivos y no efectuaron observaciones con el microscopio electrónico.

Jauniaux y col(15) informaron un análisis morfológico ultraestructural de 49 placentas de las cuales 13 estaban asociadas con una corioamnioítis; en seis se identificó una funisitis y en 13 se encontraron calcificaciones. En nuestras observaciones se encontraron dos casos con calcificaciones, uno de ellos correspondiente a una placente del primer

trimestre en la que dicha alteración era muy notable. El otro caso correspondió a un embarazo a término; las calcificaciones se localizaron en la membrana basal y en algunas vellosidades. Es posible que esta alteración sea debida al proceso infeccioso por el VIH, sin embargo puede encontrarse también en otras infecciones virales, como en citomegalovirus(16). Este virus puede producir villitis y/o necrosis; las infecciones por VIH no ocasionan este tipo de lesiones. Además las calcificaciones no son privativas de procesos infecciosos ya que pueden estar presentes en problemas hipóxicos o de envejecimiento de la placenta(17,18). Para corroborar los hallazgos ultraestructurales del presente trabajo se recopiló la bibliografía existente sin poderse encontrar suficiente información. Uno de los trabajos más extensos fue el realizado en París y Bruselas(15) en 49 placentas; los autores encontraron retrovirus semejantes a VIH en el sincitiotrofoblasto y fibroblastos del estroma, mostrando sólo una partícula viral en un fibroblasto estromal. En nuestra opinión la micrografía no es muy convincente y carece de nitidez; los autores no presentan micrografías de otros sitios en donde encontraron los virus. En otro estudio(19) aún cuando se informa un sólo caso, se demuestran las partículas virales en cultivos de placenta. En nuestro análisis se muestran las distintas localizaciones de las partículas semejantes a VIH, predominantemente en el espacio entre las microvellosidades y en el sincitiotrofoblasto y postulamos que la penetración del virus se lleva a cabo por una endocitosis inducida. La imposibilidad de encontrar el virus en la membrana basal o en el estroma de las vellosidades puede deberse a que el sincitiotrofoblasto es una capa celular bien diferenciada y para la replicación del virus se requieren células como las del citotrofoblasto. Este tipo celular predomina durante el primer trimestre y da origen al sincitiotrofoblasto, por lo que postulamos que la infección fetal es más factible durante este primer trimestre. Las placentas de término tienen escaso o nulo citotrofoblasto lo que proporcionaría condiciones poco apropiadas para la replicación viral y su posterior paso al estroma y endotelio capilar.

Es bien conocido el hecho de que el sincitiotrofoblasto forma una capa continua sin uniones celulares representando de esta manera una barrera efectiva. Sin embargo las microvellosidades del trofoblasto están en contacto con sangre materna a lo largo de toda la gestación(20) quedando de esta manera expuesto el tejido a los virus circulantes lo que favorecería la internalización de éstos como se demuestra en las diferentes micrografías del presente trabajo, permaneciendo el virus en el sincitiotrofoblasto; tal vez ésto explicaría que pocos neonatos se infecten. La internalización del VIH es favorecida por los receptores CD4; a este respecto se ha demostrado que el receptor existe en el estroma de la placenta, en el endotelio de los vasos fetales y en el perímetro de las vellosidades(21-23).

En el presente trabajo sólo en un caso se identificaron numerosas partículas virales en el endotelio de la vena umbilical; en este caso se encontraron también virus en el sincitiotrofoblasto. El paso del virus quizá se vio

favorecido porque esta placenta tenía extensas áreas de citotrofoblasto.

Con respecto a los otros casos en los que se encontraron virus en el sincitiotrofoblasto quizá aquéllos hayan tenido una expresión viral referida para la producción de RNA mensajero o proteína y que no hayan sido capaces de completar su replicación.

La importancia de esta comunicación es que por vez primera se demuestra la internalización de un retrovirus y su presencia en el sincitiotrofoblasto. Numerosos estudios clínicos indican que células de la placenta, incluso el trofoblasto, pueden ser infectadas por el VIH, sin embargo esto no se había demostrado directamente(21).

Con respecto al papel que juegan los macrófagos fetales, es decir las células de Hofbauer, mucho se ha discutido si estas células fagocitan las partículas virales o por el contrario favorezcan su replicación. Está demostrado que las células de Hofbauer expresan Fcy, receptores para complemento y receptores CD4(24,25).

Se ha sugerido que la presencia de receptores para Fc y para complemento pueden jugar un papel importante para remover los anticuerpos fetales, complejos de antígenos que se forman en la placenta(26).

Conforme a los conceptos anteriores es posible que la hipertrofia e hiperplasia de las células de Hofbauer que se informan en este trabajo y que se observaron predominantemente en embarazos a término, estén desempeñando una función de eliminación de partículas virales. La hiperplasia de estas células fue mayor cuando la paciente cursó con infección de más de un año.

No sabemos cual es el significado de las células granulares semejantes a mastocitos, sin embargo en la literatura no se hace mención de dichos elementos. ¿Corresponden a un estado morfológico distinto de la célula de Hofbauer?; ¿Cuál es su papel en la infección?. Su caracterización precisa será el motivo de un trabajo posterior. En nuestro análisis dichas células se encontraron en siete casos y morfológicamente los gránulos difirieron de los de las células de Hofbauer ya que en éstas el material es lipídico.

Brevemente mencionaremos que las células deciduales se estudiaron únicamente en cuatro casos, sin poder emitir por el momento ninguna conclusión con respecto a ellas.

Finalmente en cuatro casos se realizaron estudios de inmunoperoxidasa para tratar de detectar antígenos virales, siendo negativos en todos los casos.

CONCLUSIONES

1. En cinco casos se identificaron retrovirus semejantes a VIH en tejido placentario.
2. Se demostró por primera vez la internalización de un retrovirus y su presencia en el sincitiotrofoblasto.

3. Se comunica por primera vez la presencia de una célula en el estroma placentario diferente a la de Hofbauer por su tipo de gránulos.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Sr. Arturo Soto Luengas por su excelente trabajo fotográfico.

(1) Trabajo premiado, Segundo lugar, Area Básica, IV Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia, Tijuana, B. Cal.

* Depto. de Microscopía Electrónica. Instituto Nacional de perinatología. & Depto de Histología. Fac. de Medicina. UNAM., México, D.F.

REFERENCIAS

1. Bryant M L., Ratner L: Biology and molecular Biology of human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:390-400.

2. Cullen B., Green W C.: Regulatory pathways governing HIV-1 replication *Cell*. 1989;58:423-426.

3. Pantaleo G., Graziosi C., Fauci A S.: The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med*. 1993;328:327-335.

4. Fauci A S.: The human immunodeficiency virus infectivity and mechanism of pathogenesis. *Science*. 1988;239:617-639.

5. Oleske J., Minnefor A., Cooper R., y col: Immunodeficiency syndrome in children. *J Am Med Assoc*. 1983;249:2345-2349.

6. Pape J W., Liautaud B., Thomas F., y col: Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *New Engl J Med*. 1983;309:945-950.

7. European Collaborative Study: Children born to women with HIV-1 infection; Maternal history and risk of transmission. *Lancet*. 1991;337:253-260.

8. Italian Multicentre Study: Epidemiology clinical features and prognostic factors of pediatric HIV infection. *Lancet*. 1988;i:1043-1046.

9. WHO/Paris. WHO Collaborating Centre on AIDS. AIDS Surveillance in Europe: quartely report No. 24 December 31. 1989.

10. Ryder R W., Nsa W ., Hassing S E., Behets F., Rayfield m., Ekungola b., Nelson A M., Mulenda O., y col: Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zambia. *New Engl J Med*. 1989;320:1637-1642.

11. Hira SK., Kamanga J., Bath G J., Mwale O., Tembo G., Luo N., Perine O L.: Perinatal transmission of HIV-I in Zambia. *BMJ*. 1989;299:1250-1252.

12. Situación del SIDA en México. Datos actualizados hasta el

28 de Febrero de 1993. En Boletín mensual SIDA/ETS. No. 4, 1993. Ed. José Luis Mora Galindo.

13. McKinney RE: Vertically transmitted human immunodeficiency virus infection, *Current Science*. 1991;469-473.

14. Chandwani S., Greco M A., Minal K., Antoine C., Krasinski K., Borkowski W.: Pathology of human immunodeficiency virus expression in placentas of seropositive women. *H Infect Dis*. 1991;163:1134-1138.

15. Jauniaux E., Nessmann C., Imbert MC., Meuris S., Puissant F., Hustin J.: Morphological aspects of the placenta in HIV pregnancies. *Placenta*. 1988;9:633-642.

16. Gomez A., Ferreira E., Souza R L., Yamaki I: Placental Morphology in cytomegalovirus infection. *Placenta*. 1989;10:1-18.

17. Tindall V R., Scott J S: Placental calcifications. A study of 3025 singletons and multiple pregnancies. *J Obstet gynaec Brit Cwlth*. 1965;72:356-361.

18. Fujikura T: Placental calcifications and maternal age. *Am J Obstet Gynec*. 1963;87:41-45.

19. Hill W C., Bolton V., Carlson J R.: Isolation of acquired immunodeficiency syndrome virus from the placenta. *Am J Obstet Gynec*. 1987;157:10-11.

20. Enders A C: Trophoblast differentiation during the transition from trophoblastic plate to lacunar stage of implantation in the Rhesus monkey and human. *Am J Anat*. 1989;186:85-98.

21. Douglas G D., King B F: Maternal-Fetal transmission of human immunodeficiency virus. A review of possible routes and cellular mechanism of infection. *C Infect Dis*. 1991;15:678-691.

22. Lifson J D., Reyes G R., y col: Induction of CD 4 dependent cell fusion by the HTLV-III/LAV envelope glycoprotein. (Letter). *Nature*. 1986;323:725-728.

23. Sattentau Q J., Weiss R A: The CD 4 antigen physiological ligand and HIV receptor. *Cell*. 1988;52:631-633.

24. Golstein J., Braverman M., Salafia C., Buckley P: The phenotype of human placental macrophages and its variation with gestational age. *Am J Pathol* 1988;133:648-659.

25. Wood G W.: Role of macrophages in the elimination of anti-fetal antibody during its transport through the human placenta *Surv Synt Pathol Res*. 1983;1:196-207.

26. Johnson PM., Brown., PJ.: Review article Fcγ receptors in the human placenta. *Placenta*. 1981;2:355-370.