

ORIGINAL

QUIMERISMO GENÉTICO UN NUEVO PARADIGMA PARA LA MEDICINA LEGAL

*Dr. José Luis Quirós Alpizar**

*Dra. Kattia E. Alpizar Miranda***

Resumen:

El quimerismo genético un concepto no bien esclarecido en la comunidad científica, aún confundido con mosaicismo. En la presente revisión pretendemos definirlo con un enfoque legal y ejemplificarlo con una serie de casos descritos en la literatura médica, los cuales nos orientan a la diferencia clara entre mosaicismo y quimerismo. Dentro de esta serie separamos los casos que se relacionan con hermafroditismo y los no relacionados. Además, hacemos referencia a un nuevo concepto que genera polémica en la investigación, el microquimerismo, relacionado con transfusiones sanguíneas, transplantes y la génesis de las enfermedades autoinmunes.

Palabras clave:

Quimerismo, microquimerismo, mosaicismo, hermafroditismo.

Abstract:

Genetic chimerism is a not well defined concept among the scientific community; it is still confused with mosaicism. In the following review we intend to define the concept with a legal point of view and exemplify it with a series of cases described in medical texts. The cases lead us to find the clear difference between mosaicism and chimerism. Contained in these series of cases we have separated the ones related with hemaphroditism from the ones that are not related. We also make reference to a new concept that generates controversy in the investigation; microchimerism, which is related with blood transfusions, transplants and genesis of autoimmune diseases..

Key words:

Chimerism, microchimerism, mosaicism, hemaphroditism.

* *Médico Patólogo Hospital Max Peralta de Cartago. Profesor Departamento de Anatomía, Universidad de Costa Rica. dr.quiros@gmail.com*

** *Médica General. Profesora Departamento de Fisiología, Universidad de Costa Rica. kathy.eam@gmail.com*

Recibido para publicación: 10 de mayo de 2009. Aceptado: 27 de junio de 2009.

INTRODUCCIÓN

En la mitología griega, Quimera (en griego antiguo Χίμαιρα Khimaira; latín Chimæra) es un monstruo horrendo que escupe fuego y que tiene cabeza de león, cuerpo de cabra, y cola de serpiente ⁽¹⁾. En la medicina, una quimera es un individuo que tiene más de una población de células genéticamente diferenciadas originadas a partir de más de un cigoto ^(1, 2).

Los casos descritos en la literatura científica de quimerismo son pocos ^(3, 4), los primeros fueron descritos en individuos hermafroditas ⁽⁴⁾, siendo entendidos como casos de mosaicismo. Estos dos términos pueden confundirse fácilmente. Los mosaicos y las quimeras son animales que cuentan con más de una población de células diferenciadas genéticamente. La distinción entre estas dos formas está perfectamente definida, aunque algunas veces estas definiciones no se usan, o se ignoran. En los mosaicos, los tipos de células genéticamente diferentes surgen todas de un único cigoto, mientras que en las quimeras se originan de más de un cigoto ⁽⁵⁾.

CASOS DE QUIMERISMO

A) Relacionados con hermafroditismo

El hermafroditismo verdadero ocurre cuando en un individuo se encuentra un ovario y un testículo, o un ovotestículo. Por razones no esclarecidas, la asimetría gonadal muy a menudo se presenta con un testículo en el lado derecho y un ovario en el izquierdo. El hermafroditismo verdadero debido a mosaicismo 46,XY/46,XX es raro y tiene un fenotipo variable que depende de la proporción de cada línea celular ^(6, 7, 8, 9).

Hasta 1979 se había descrito 21 casos de hermafroditismo verdadero de origen quimérico, de estos muchos no fueron publicados ⁽⁷⁾. En este mismo año fue descrito un caso de un adolescente de 14 años que consulta por ginecomastia y acné. Con el antecedente de tres cirugías de reconstrucción uretral por hipospadia. Se le realiza laparotomía exploratoria que revela un ovario derecho, con trompa de Falopio y un

útero rudimentario, y un testículo izquierdo in situ del que se tomó una biopsia, lo que demostró que consistía en un caso de hermafroditismo verdadero. Mediante cultivo de fibroblastos se demostró la presencia de ambos tipos de células, cariotipo XX y XY, que indica un origen quimérico ⁽⁷⁾.

En 1980 fue descrito otro caso de un paciente referido para análisis cromosómico por genitales ambiguos. En la laparotomía exploratoria se encuentra un útero unicorne rudimentario, tropas de Falopio y una cintilla gonadal izquierda con oocitos. En el lado derecho, un testículo fetal, vasos deferentes y epidídimo. Ambos fueron removidos. Lo que lo caracteriza como un hermafrodita verdadero. Mediante estudios citogenéticos se demostró en todos los tejidos analizados células 46,XX y células 46,XY. ⁽¹⁰⁾.

En 1998, en la revista New England Journal of Medicine, se describió otro caso de hermafroditismo verdadero de origen quimérico resultado de un proceso de fertilización in vitro. Se trata de una mujer de 31 años con infertilidad primaria. Su compañero de 41 años con oligospermia severa. Se someten a terapia hormonal y posteriormente a fertilización in vitro. Nace un niño a término con un testículo derecho normal, un testículo izquierdo no descendido y genitales externos normales. A los seis meses el testículo izquierdo se palpa a nivel del anillo inguinal. A los 15 meses se realiza exploración quirúrgica que muestra un saco herniario que contiene una gónada anormal y vasos deferentes. El examen histológico de estas estructuras confirma un ovario con trompa de Falopio unida al cuerno del útero. El cariotipo identificó dos líneas celulares, una 46,XX y otra 46,XY ⁽¹¹⁾.

En este mismo año también se reportó el caso de un niño cuya madre utilizó citrato de clomifeno como medicación para su infertilidad. Al nacer el niño presentaba un pene normal, pero no se palpaban testículos. A los 2 meses fue hospitalizado por una hernia inguinal izquierda estrangulada. El saco inguinal contenía un testículo normal derecho, epidídimo y conducto deferente que se continúa con una estructura Mulleriana central. En el lado derecho se continúa con un tubo uterino y una gónada pequeña.

El estudio histológico reveló tejido testicular normal en la gónada derecha y muchos oocitos dentro de tejido testicular en la gónada izquierda. Análisis citogenéticos mostraron un cariotipo 46,XX/46,XY en linfocitos de la sangre periférica. Los análisis moleculares fueron consistentes con doble contribución genética del padre y única por parte de la madre. Este fue el primer caso documentado de quimerismo, en un hermafrodita, basado en la contribución partenogenética materna y doble paterna ⁽¹²⁾.

Los casos anteriormente mencionados nos llevan a reflexionar sobre la importancia de la identidad sexual de cada ser humano para desarrollarse plenamente. Ante la disyuntiva de si estos individuos deben conocer su verdadero origen genético o no, nos enfrentamos a un dilema legal en el ámbito de la medicina.

Estas personas crecen de acuerdo al sexo genital que se les asigna posterior a múltiples cirugías reconstructivas. Sin embargo, en sus células aún portan ambas líneas celulares que les confieren dos sexos genéticos. Esto pone al médico en una polémica ética y legal debido a que esta persona tiene derecho a conocer su verdadera identidad genética, lo cual lo llevaría a estar inmerso en una polémica psicológica, médica y sociocultural que requiere de mucho apoyo para interiorizar. De otro modo, al negársele la información y que continúe viviendo de acuerdo al sexo genital que se le asignó, podría descubrir en cualquier momento su verdadero origen quimérico y demandar al médico que le ocultó su identidad doble.

Aunque son pocos los casos descritos en la literatura, debemos estar preparados para enfrentar un aumento, ya que actualmente con las múltiples tecnologías de reproducción asistida disponibles para la población con infertilidad, podemos influir en la prevalencia del hermafroditismo de origen quimérico de manera iatrogénica.

B) No relacionados con hermafroditismo

Más raros todavía son los casos de seres humanos quiméricos no hermafroditas ^(2,3,10). Uno de los más difundidos ha sido el caso de una paciente de 52 años de edad, que tenía insuficiencia renal

como consecuencia de la glomerulonefritis focal esclerosante. En la preparación para el trasplante renal, la paciente y su familia inmediata se realizaron la prueba de histocompatibilidad. Los resultados sugieren que la paciente no puede ser la madre biológica de dos de sus tres hijos. Después de diversas pruebas ⁽²⁾ se determina la presencia de dos poblaciones celulares en el tejido tiroideo de la paciente, con dos tipos de ADN distintos. Se propone como hipótesis que la fusión de 2 embriones de igual sexo podrían explicar este hallazgo ⁽²⁾.

Otro caso, una mujer llamada Lydia Fairchild, quien dio a luz a su hijo en el 2002, pero las pruebas genéticas realizadas sobre su piel, sangre y el cabello no se corresponde con su hijo. Se realizan más estudios y sin embargo, el ADN de otros tejidos en el cuerpo de Lidia no coincide con su hijo. Lydia lleva dos series distintas de ADN dentro de su cuerpo, la característica que define a una quimera ⁽²⁾. La explicación más probable es que Lydia Fairchild misma fue la fusión de dos conjuntos de cromosomas de sus padres. Su madre ovuló simultáneamente dos óvulos, que fueron fertilizados por diferentes espermatozoides de su padre. A continuación, dos cigotos fusionados dieron origen a un único embrión.

Esta mujer, tenía dos series distintas de ADN, como si hubiera dos gemelos dentro de su propio cuerpo, pero llamando la atención que la distribución de los dos tipos de su ADN es asimétrica. Así que cuando Lydia Fairchild tenía un niño, este heredaba un conjunto de su ADN, pero no el otro ⁽²⁾.

En Human Reproduction, en el 2007 se describió un caso de una paciente de 41 años embarazada que por su edad avanzada fue sometida a una amniocentesis diagnóstica a las 17 semanas de gestación, donde se observó dos líneas celulares (90% 46,XX y 10% 46,XY) en el cultivo del líquido amniótico. El ultrasonido control a las 22 semanas de gestación revela genitales externos femeninos normales. En una segunda amniocentesis a las 25 semanas de gestación se realiza cariotipo de la sangre fetal y del líquido amniótico, lo cual confirma los resultados previos.

Posterior al nacimiento de la niña se le realiza un ultrasonido control que muestra genitales internos normales. Mediante análisis con marcadores de ADN polimórficos se diagnóstico una quimera con fenotipo femenino normal ⁽¹³⁾.

Aunque raros, este tipo de casos constituyen dos ejemplos a considerar por parte de cualquier profesional que se desempeñe en el campo del estudio de paternidad y maternidad, en especial para los médicos y genetistas forenses.

MICROQUIMERISMO

El microquimerismo ha sido definido como la presencia de un escaso número de células circulantes transferidas de un individuo a otro. Esta transferencia se lleva a cabo naturalmente durante el embarazo, entre la madre y el feto y / o entre los fetos en gestación múltiple. Además, el establecimiento de microquimerismo también puede ocurrir durante la transfusión de sangre y los trasplantes de órganos ⁽¹⁴⁾.

Resulta interesante que una de las descripciones más detalladas de este fenómeno se encuentra en la revista Science de 1945, pero no en humanos sino en vacas. El ganado quimérico no es raro en absoluto. Cuando una vaca tiene gemelos, es casi inevitable que se desarrollen anastomosis (áreas de unión) entre los sistemas circulatorios de los fetos durante las primeras etapas de la gestación. Esto conduce al intercambio de sangre entre los dos fetos. La sangre fetal contiene células madre hematopoyéticas, y cada feto se ve permanentemente "sembrado" con células madre de su gemelo. El resultado es que ambos animales son quimeras hematopoyéticas. Una fracción variable de todas las células que se derivaron de las células madres hematopoyéticas (las células sanguíneas periféricas, las células Kupffer del hígado, los linfocitos y macrófagos presentes en los nodos linfáticos y en el bazo, etc.) provienen del gemelo ^(15, 16).

En el caso de seres humanos, está descrito que en ocasiones se produce anastomosis entre los vasos sanguíneos de placentas fusionadas de gemelos dicigóticos, lo que origina mosaicismo

eritrocitario; (similar a los casos descritos anteriormente en ganado vacuno), lo que constituye una quimera de grupo sanguíneo ⁽¹⁷⁾.

Son bien conocidas las propiedades de intercambio de múltiples sustancias en la placenta humana, entre el feto y la madre. Sin embargo es relativamente nueva la idea sobre el intercambio de células. En 1950 se describió la transferencia de células cancerosas de la piel de la madre a la placenta y el feto ⁽¹⁾. La vía inversa fue descrita mucho tiempo antes en 1893, cuando un patólogo alemán encontró en los pulmones de una madre que falleció por hipertensión, células fetales. No obstante, el hallazgo más importante se dio en el año 1979, cuando el investigador L. Herzenberg de la Universidad de Stanford encontró células masculinas (Y) en sangre de mujeres embarazadas anteriormente de niños varones ^(1,16).

El microquimerismo está implicado en la salud y en la enfermedad. Se ha correlacionado con la poca respuesta del sistema inmune materno hacia el feto y con la longevidad de los trasplantes de órganos. Sin embargo, las células quiméricas también han estado implicadas en algunas enfermedades del recién nacido incluyendo: la inmunodeficiencia combinada severa y eritema tóxico neonatal y más recientemente en la patogénesis de enfermedades autoinmunes incluyendo la esclerosis sistémica y la miositis ^(1,14).

Así por ejemplo en la dermatomiositis juvenil, una enfermedad autoinmune, en 2004 Ann M. Reed de la Clínica Mayo aisló células inmunitarias maternas en la sangre de sus hijos varones que sufrían de la enfermedad ⁽¹⁾. Hallazgos similares fueron comunicados en el 2003 por Ann M. Stevens, en una investigación llevada a cabo en pacientes con Lupus neonatal. En esta enfermedad autoinmune, los hijos recién nacidos de madres que padecen de Lupus pueden experimentar arritmia cardíaca, condición que puede causar su muerte. En aquellos hijos varones que murieron se realizaron autopsias que mostraron células con presencia de dos cromosomas células miocárdicas ⁽¹⁾. Sin embargo, todavía no se ha determinado si estas células están integralmente involucradas en la patogénesis de estas enfermedades, o si son un marcador de inflamación- reparación ^(14, 18).

CONCLUSIÓN

Esta serie de casos citados pone de manifiesto que un organismo animal multicelular puede estar conformado por células que poseen tipos de ADN diferentes y esto puede ser el resultado de anomalías en la fecundación (fusión de cigotos), los embarazos múltiples, el intercambio feto-materno-

placentario o iatrogénico como en el caso de los trasplantes de órganos ^(1, 2, 14). Estos nuevos conceptos además están aportando nuevos enfoques para entender diversas patologías, entre ellas las enfermedades autoinmunes. Y además constituyen un concepto importante por conocer para todos aquellos profesionales ligados a la investigación e interpretación de pruebas de ADN ⁽¹⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Nelson, J. L.(2008). Nelson, J. L>Your cells are my cells. Scientific American. 298(2), 64-71.
- 2 Yu, N., Kruskall, M. S., Yunis, J. J., Knoll, J. H., Uhl, L. y Alosco, S., et al. (2002). Disputed maternity leading to identification of tetragametic chimerism. N Engl J Med. 346:1545–1552.
- 3 Schoenle, E., Schmid, W. y Schinzel, A., et al. (1983). 46,XX/46,XY chimerism in a phenotypically normal man. Hum Genet. 64, 86-89.
- 4 Findlay, J. K., Gear, M. L., Illingworth, P. J., Junk, S.M., Kay, G. y Mackerras, A. H., et al. (2007). Human embryo: a biological definition. Hum Reprod. 22, 905-911.
- 5 Robinson, W. P., Lauzon, J. L., Innes, A. M., Lim, K., Arsovska, S. y McFadden, D. E. (2007). Origin and outcome of pregnancies affected by androgenetic/biparental chimerism. Hum Reprod. 22, 1114-1122.
- 6 Kasper, D. et al. (2006). Harrison. Principios de Medicina Interna. (16ª ed). México: Mac-Graw-Hill. (11629–11632).
- 7 Fitzgerald, P. H., Donald, R. A. y Kirk, R. L. (1979). A true hermaphrodite dispermic chimera with 46, XX and 46, XY karyotypes. Clinical Genetics. 15, 89-96.
- 8 Ceylan, K., Algun, E., Gunes, M., Gonulalan, H. (2007). Trae hermaphroditism presenting as an inguinal hernia. Int. Braz. J. Urol. 33(1), 72-73.
- 9 MacLaughling, D. and Donahoe, P. (2004). Sex determination and differentiation. New England Journal of Medicine. 350(4), 367-378.
- 10 Dewald, G., Haymond, M. W., Spurbeck, J. L. y Moore, S. B. (1980). Origin of chi46,XX/46,XY chimerism in a human true hermaphrodite. Science. 207(4428), 321–323.
- 11 Strain, L., Dean, J., Hamilton, M. y Bonthron, D. (1998). A true hermaphrodite chimera resulting from embryo amalgamation after in vitro fertilization. New England Journal of Medicine. 338(3), 166-169.
- 12 Giltay, J. C., Brunt, T., Beemer, F. Wit, J. M., Ploos van Amstel, H. K. y Pearson, P. L., et al. (1998). Polymorphic detection of a parthenogenetic maternal and double paternal contribution to a 46,XX/46,XY hermaphrodite. Am. J. Hum. Genet. 62, 937-940.

- 13 Malan, V., Gesny, R., Morichon, N., Aubry, M. C., Benachi, A. y Sanlaville, D., et al. (2007). Prenatal diagnosis and normal outcome of a 46,XX/46,XY chimera: a case report. *Human reproduction*. 22(4), 1037-1041.
- 14 Carol, M.A. (2002). Microchimerism in health and disease. *Current molecular Medicine*. 2, 525-535.
- 15 Owen, R. D. (1945). Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science*. 102, 400-401.
- 16 Starzl, T. E., Zinkernagel y R. M. (2001). Transplantation tolerance from a historical perspective. *Nat Rev Immunol*. 1, 233-239.
- 17 Moor, K. L. y Persaud, T.V.N. (2004). *Embriología clínica*. (7ª ed). España : Elsevier.
- 18 Brubaker, D. B. (1993). Immunopathogenic mechanisms of posttransfusion graft-vs-host disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 202, 122-147.