

Quimerismo: origen e implicaciones médicas

B. Fleta Asín, M. C. Gonzalvo Liarte y P. Cía Gómez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Se denomina «quimera» al organismo formado por células procedentes de distintos individuos. Se trata de un fenómeno frecuente en la naturaleza que puede aparecer tras la gestación, un trasplante de órganos o una transfusión. Se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes (EAI), concretamente la esclerodermia. La hipótesis que relaciona el quimerismo con las EAI surge de distintas observaciones, como la similitud de la esclerodermia con la enfermedad injerto contra huésped, la persistencia de células quiméricas en el tiempo y el hallazgo de mayor número de células quiméricas en mujeres afectas que en sanas. Este fenómeno no se asocia necesariamente a enfermedad, y podría ser de utilidad en diagnóstico prenatal e incluso estar implicado en la regeneración de órganos dañados.

Fleta Asín B, Gonzalvo Liarte MC, Cía Gómez P. Quimerismo: origen e implicaciones médicas. *Rev Clin Esp.* 2006;206(7):340-2.

Chimerism: origin and medical implications
The organism whose cells come from different individuals is called chimera. It is frequently observed in nature: pregnancy, organ transplantation or transfusion are considered chimeric cell sources. It has been involved in autoimmune diseases development such as scleroderma, because of similarities between it and graft versus host disease, long term persistence of fetal cells in women and the finding of greater number of chimeric cells in affected women than healthy ones. It is not strictly a disease but might be considered helpful in non-invasive prenatal diagnosis and damaged organs regeneration.

¿Qué es el quimerismo?

El término «quimera» proviene del griego y con él se designa a un animal mitológico con cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente. Entendemos por quimera, en el terreno de lo biológico, aquel organismo formado por células o material genético procedentes de individuos genéticamente distintos. Se denomina microquimerismo cuando es mínima la cantidad de células o material genético, por lo que sólo se detecta con métodos muy sensibles. Hecha esta aclaración emplearemos de forma indistinta ambos términos^{1,2}. La siguiente revisión tiene como objetivo familiarizar al médico con este fenómeno biológico, hacerlo consciente de su presencia en la naturaleza y mostrar sus mecanismos de formación e implicaciones en la salud.

Origen del individuo quimérico

El término quimerismo nació en medicina para designar a aquellos individuos trasplantados de órganos sólidos o células hematopoyéticas que claramente po-

seen células genéticamente distintas procedentes de otro individuo. Pero ésta no es la única forma de adquirir material genético extraño.

Se sabe desde hace años que existe una transferencia celular entre madre y feto que explica, por ejemplo, la sensibilización por incompatibilidad Rh. Es bidireccional, es decir, existe paso celular de la madre al feto y viceversa; empieza ya a las 4 ó 6 semanas de gestación, de tal modo que a las 36 semanas prácticamente todas las mujeres poseen células fetales en sangre y continúa en el parto. Es obvio que dicho fenómeno es independiente de la viabilidad del feto o incluso de que la gestación haya sido diagnosticada. Eventos como la gemelaridad, la hemorragia genital, la preeclampsia y la trisomía 21 fetal facilitan el paso celular, probablemente por asociarse a anomalías placentarias que lo favorecen³. Se ha detectado la persistencia de células fetales en la mujer hasta 27 años tras la gestación y de células maternas en el niño hasta 5 años tras el nacimiento^{4,5}.

Según esto, una mujer que ha tenido distintas gestaciones puede albergar células procedentes de distintos fetos que pueden ser del mismo padre o bien de padres distintos. Como hemos mencionado antes, el tráfico es bidireccional, lo que sugiere la posibilidad de la transmisión de las células «no propias» de la madre a parte de la descendencia.

La gemelaridad dicigótica posibilita la transferencia entre fetos. Este fenómeno no siempre resulta evidente debido a la posibilidad de pérdida fetal, incluso

Correspondencia: B. Fleta Asín.
 Servicio de Medicina Interna.
 Hospital Clínico Universitario.
 Avda. San Juan Bosco, 15.
 50009 Zaragoza.

Correo electrónico: beatriz_fleta@hotmail.com

Aceptado para su publicación el 3 de marzo de 2006.

antes de que se conozca que la gestación es gemelar, hecho que se puede demostrar gracias a las exploraciones ecográficas periódicas. Otra forma más evidente de quimerismo sería consecuencia de la transfusión sanguínea⁶.

Diagnóstico del quimerismo

En caso del quimerismo materno fetal, el diagnóstico se basa en la identificación de la diferencia de cariotipo entre las células. Esto se realiza mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o bien por fluorescencia con hibridación *in situ* (FISH). La primera es más sensible, puede usarse en sangre o tejidos, aunque existe mayor riesgo de falsos positivos. El diagnóstico de quimerismo se basa en la detección de células masculinas o femeninas o bien en la identificación de secuencias específicas de los cromosomas X e Y. Hasta hace poco esto se hacía exclusivamente para detección de quimerismo entre individuos de distinto sexo (por ejemplo, madre e hijo varón). Actualmente con el desarrollo de técnicas de laboratorio es posible la identificación de quimerismo entre individuos del mismo sexo (madre e hija, por ejemplo), presumiblemente con las mismas consecuencias e implicaciones^{7,8}.

Quimerismo y diagnóstico prenatal

El diagnóstico de quimerismo en la madre abre la posibilidad de empleo de estas técnicas en el diagnóstico prenatal en contraposición a técnicas invasivas como amniocentesis o biopsia corial, o incluso no invasivas, como determinación de sustancias en sangre materna o mediciones ecográficas. No sólo podría obtenerse información del análisis del cariotipo, sino también del número de células por muestra sanguínea que, como hemos comentado previamente, está aumentado en algunas patologías fetales, posiblemente por anormalidades de la placenta, que permiten mayor paso celular. La existencia de una gestación previa no interferiría en el diagnóstico prenatal de una gestación actual, puesto que se estudian eritrocitos nucleados que desaparecen aproximadamente a los 90 días tras el parto. No se consideran adecuados los linfocitos ni el trofoblasto, que tienen una vida media más larga y muy corta, respectivamente. En realidad en sangre materna no sólo pueden aislarse células fetales, sino que también es posible encontrar ADN fetal, pero así como las células fetales pueden persistir años en sangre materna, el ADN fetal se aclara rápidamente, en unas horas, tras el parto³.

Quimerismo y enfermedades autoinmunes

La hipótesis que relaciona el quimerismo con las enfermedades autoinmunes (EAI) surge de distintas observaciones. Por un lado, la similitud entre la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y algunas EAI, en concreto la esclerodermia; la relación entre el antígeno de leucocito humano (HLA) y el desarrollo de EICH; el hecho de que las EAI son más frecuentes en

mujeres, sobre todo tras la etapa fértil; y la evidencia de paso celular entre madre y feto⁸⁻¹⁰.

La EICH es un fenómeno que sucede en ocasiones tras el trasplante de células hematopoyéticas, o menos frecuentemente de órganos sólidos. Es el resultado de la acción de células T del donante, transferidas al receptor con el material trasplantado, contra antígenos del receptor, incluidas las células tumorales. Esta respuesta inmune puede ser responsable del control de algunas enfermedades malignas, tanto hematológicas como de órgano sólido. La EICH puede ser leve y no requerir ningún tratamiento, o bien grave y precisar tratamiento activo para evitar la disminución de la supervivencia. Se ha objetivado que la EICH comparte similitudes clínicas con la esclerodermia: en ambas existe afectación cutánea, intestinal y pulmonar; aparecen autoanticuerpos y pueden desarrollarse citopenias autoinmunes. Sabemos, además, que el fenómeno de microquimerismo existe en pacientes afectados de esclerodermia. Todo ello nos lleva a corroborar que el quimerismo pudiera estar implicado en la patogenia de las EAI. Sin embargo, esta deducción no es inequívoca, pues no despeja algunas dudas que se han planteado. Por ejemplo, no explica las diferencias entre EICH y esclerodermia, tanto en la clínica (fenómeno de Raynaud y afectación renal), como en la histopatología y la diferencia cuantitativa en el grado de quimerismo: éste es mucho menor en el caso de la esclerodermia que en el trasplante de células hematopoyéticas y, sin embargo, la EICH no siempre se presenta o no lo hace con la misma intensidad¹¹. Diversos autores han realizado estudios tras los que puede concluirse que el quimerismo también está presente en mujeres sanas, por tanto no es un fenómeno privativo de las EAI. Nelson et al¹² estudiaron un grupo de mujeres que habían tenido al menos un hijo varón, unas sanas y otras afectas de esclerodermia. Calcularon la proporción de células fetales en determinado volumen de sangre materna mediante PCR y observaron que ambos grupos de mujeres tenían células fetales en sangre periférica, pero la proporción era significativamente mayor en las afectas de esclerodermia que en las sanas, incluso en el caso de sanas embarazadas. Artlett et al¹³ objetivaron además quimerismo fetal en lesiones cutáneas de pacientes con esclerodermia, pero no en piel de mujeres sanas. Se han estudiado otras EAI como cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, polimiositis o tiroiditis, sin que se haya llegado a establecer una relación concluyente entre estos trastornos y el quimerismo fetal^{7,14-16}.

Se ha comentado anteriormente que el paso de células es bidireccional, por lo que se deduce que el quimerismo también afecta al niño. En la infancia el fenómeno no sólo se ha relacionado con trastornos autoinmunes, sino también con inmunodeficiencias y el eritema tóxico neonatal. Artlett et al¹⁷ concluyeron que el microquimerismo materno es más frecuente en niños afectados de miopatía idiopática inflamatoria, tanto en células de sangre periférica como en lesiones cutáneas, aunque no exclusivo, en comparación con niños control^{4,18}.

De cualquier modo, el quimerismo no se asocia necesariamente al desarrollo de enfermedad autoinmune. Como se ha comentado previamente, también se detectan células fetales en sangre periférica de mujeres sanas y en tejidos afectados de patología no autoinmune, como el adenoma tiroideo. Bianchi describe en un adenoma tiroideo extirpado a una mujer el hallazgo de unos tirocitos con cariotipo masculino y otros femenino. Esto implica que hubo paso de células fetales que se diferenciaron y contribuyeron a la formación de un tejido en la madre³. También se ha observado que mujeres con una o más gestaciones tenían una edad de comienzo de esclerosis sistémica superior a las que no habían tenido hijos y que presentaban, con menos frecuencia, afectación pulmonar y muerte. Todo ello hace pensar que el quimerismo podría tener incluso efectos beneficiosos⁷.

Con lo conocido hasta ahora no se puede asegurar un papel etiológico del quimerismo en el desarrollo de estas enfermedades, aunque parece evidente su implicación. Por otro lado, no es seguro el efecto deletéreo del mismo sobre la salud, incluso se han sugerido efectos positivos sobre la inmunorregulación y formación de órganos. Serán necesarios otros estudios que contribuyan a aclarar estas cuestiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Argüelles GJ, Bordes-Aznar J, Díaz-Caballero N, Ruiz-Delgado G. La importancia del quimerismo en medicina. *Gac Méd Méx*. 2004;140:573-5.
2. Adams KM, Nelson JL. Microchimerism: An investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *J Am Med Assoc*. 2004;291:1127-31.
3. Bianchi DW. Fetal cells in the mother: from genetic diagnosis to diseases associated with fetal cell microchimerism. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol*. 2000;92:103-8.
4. Bianchi DW. Fetomaternal cell trafficking: A new cause of disease? *Am J Med Gen*. 2000;91:22-8.
5. Guillemin M, Reinert P. Trafic bidirectionnel de cellules entre mère et foetus: un éclairage nouveau dans les pathologies de l'adulte et de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2002;9:196-205.
6. Hall JG. So you think your mother is always looking over your shoulder? She may be in your shoulder. *J Pediatr*. 2003;142:233-4.
7. Khosrotehrani K, Bianchi DW. Fetal cell microchimerism: helpful or harmful to the parous woman? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15:195-9.
8. Nelson JL. Microchimerism and autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1998;338:1224-5.
9. Nelson JL. Microchimerism and human autoimmune disease. *Lupus*. 2002;11:651-4.
10. Nelson JL. Autoimmune disease and the long-term persistence of fetal and maternal microchimerism. *Lupus*. 1999;8:493-6.
11. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:705-8.
12. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet*. 1998;351:559-62.
13. Artlett CM, Smith JB, Jiménez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338:1186-91.
14. Selva A, Balada E, Castells LL, Vargas V, Solans R, Vilardell M. Microquimerismo fetal en pacientes con cirrosis biliar primaria. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:770-2.
15. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Bianchi DW. Maternal cell microchimerism in newborn tissues. *J Pediatr*. 2003;142:31-5.
16. Selva A. Fetal microchimerism and inflammatory myopathies. *Lancet*. 2001;357:887.
17. Artlett CM, Ramos R, Jiménez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Lancet*. 2000;356:2155-6.
18. Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, Kredich DW. Chimeric in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet*. 2000;356:2156-7.