EnM Endocrinol Metab. 25(2):89-93, June 2010
DOI: 10.3803/EnM.2010.25.2.89

마이크로키메리즘과 자가면역갑상선질환

임창훈

관동의대 제일병원 내과

Microchimerism and Autoimmune Thyroid Disease

Chang Hoon Yim

Department of Medicine, Cheil General Hospital, Kwandong University School of Medicine, Seoul, Korea

서 론

유전적으로 다른 개체에서 유래된 소수의 세포가 이동하여 조직 내에 존재하는 경우를 마이크로키메리즘(Microchimerism, MC)이라 정의한다[1]. MC는 여러 상황에서 발생할 수 있는데, 임신 중에 태아와 모체 사이에서, 또는 쌍둥이 태아들 사이에서 자연적으로 발생할 수 있고, 장기이식이나 수혈 같은 인위적인 처치 후에도 발생할 수 있다[2]. 이론적으로는 남녀 간의 성 결합 후 남성세포가 여성의 조직 내에 남아있을 수 있으며, 이전의 임신 중에 모체로 넘어가 남아있던 태아세포가 다음에 임신한 태아에게 다시 전달되는 것도 가능하다고 알려져 왔다. MC가 인체에 미치는 영향에 관한 연구는 임신 후에 발생하는 MC에서 많이 연구되어 왔으며[3], 출산 후 지속적으로 남아있는 모체 내의 태아세포나 태아체내에 남아있는 모체세포가 모체나 태아의 면역에 관여하고 질병을 유발시키는데 중요한 역할을 할 것 이라고 알려져 왔다. 따라서 이 장에서는 임신 후 발생하는 태아세포에 의한 MC가 모체의 자가면역갑상선질환에 미치는 역할에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. MC의 역할

다른 개체에서 유래된 MC세포들이 건강한 개체 내에서 어떤 역할을 하는지는 매우 흥미로운 내용이나, 지금까지 정확히 밝혀진 내용이 많지 않다. 다만 알려진 연구결과들에 따르면 생물학적 역할을 갖고 개체에 이익 또는 손해를 준다는 가설이 있는 반면, 질병에 직접적으로 관계하지 않는 다는 가설도 제기되고 있다[4]. 이러한 MC의 역할에 대한 가설들의 기전을 살펴보면, 모체 내 남아있는 태아세포가 출산 후 골수이식 후 수여자의 조직을 파괴하는 이식편대숙주질환(graft versus host disease)과 유사한 기전의 반응을 일으켜, 결과적으로 이들 외부 MC세포들이 모체의 자가면역질환을 유발시켜 모체에 피해를 줄 수 있고[5,6], 반면에 이들 태아세포가 오히려 모체의 조직복구과정에 참여하는 전구체(progenitor)로서의 역할을 하여 모체에 이익을 줄 수도 있다[7]. 또한 MC가 특별한 생물학적 역할 없이 다른 원인이나 기전에 의해 유발된 과정에서 단지 결과로서 관찰되기도 한다. 이러한 MC세포의 다양한 역할들은 여러 상황과 모체나 태아의 상태에 따라 다른 유형으로 발생할 수 있다.

2. MC 측정법

일반적으로 많이 쓰이는 MC 측정법은 여성의 조직에서 SRY (sex-determining region Y) 유전자 같은 남성특이유전자(male-specific gene)를 발견하는 것으로, Y염색체-특이 염기서열을 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 증폭하거나[8,9], X와 Y 염색체를 표지한 형광직접보합법(fluorescence in-situ hybridization, FISH)을 이용하여 형광현미경으로 관찰한다[10]. MC세포는 수가 매우 적으므로 첫 단계로 원심분리 또는 fluorescent activated cell sorting (FACS)이나 magnetic activated cell sorting (MACS)을 이용하여 특정 세포를 분리하여 모으고, 다음 단계로 염기서열이나 염색체를 확인하는 2단계 방법이 MC세포의 특성에 관한 연구에 사용되기도 한다[11-13].

한편 마우스실험에서는 형질전환으로 형광단백질을 발현하는 수컷 마우스와 교배시키면, 태아마우스의 반수에서 형광단백질이 발현되고, 형광발현 태아세포가 모체로 이동하면, 형광발현 세포를 직접 모체 마우스 조직에서 확인하는 방법을 사용하기도 한다[14].

MC의 발생빈도는 적기 때문에 실험실내변동성(interlaboratoy variability) 뿐만 아니라 연구디자인의 차이, 측정방법의 차이에 따라 다른 결과가 나올 수 있다[15,16]. 더구나 남성 DNA 또는 Y염색체를 태아 MC에 대한 지표로 사용할 경우 임신의 과거력 같은 임상적 변수에 주의를 기울여야 한다. 즉 남성세포가 관찰되었던 여성에서

과거력에서 남아를 임신한 적이 없는 경우가 있는데, 이것은 아마도 임신 1개월에도 태아 MC가 생길 수 있다는 것을 고려할 때, 인지하지 못했던 임신초기의 자연유산의 가능성을 배제하지 못한 때문이라 생각된다[8,17]. 이외에도 MC는 쌍둥이간, 혹은 수혈 등에서도 가능하다는 것을 고려해야겠다[4]. 그리고 MC세포를 측정하는 방법의 한계로 다수의 연구들이 남아에서 유래된 세포만을 MC세포로 간주하여 관찰하고, 여아로부터의 MC세포를 관찰하지 않는데, 남아뿐 아니라 여아에서도 비슷한 양의 MC세포가 올 수 있으므로 결과 해석시 이 점을 고려해야만 된다.

3. 임신과 MC

성공적인 임신을 위하여 임신 중 모체의 면역반응에 중요한 변화가 나타난다. 임신 중 태반의 영양막세포는 모체와 태아의 순환을 분리하는 물리적 장벽으로 작용하며, 각종 사이토카인과 면역조절물질들을 발현한다. 이러한 태반의 면역억제는 거부반응으로부터 태아를 보호하는 한편, 또한 모체 내로 이동한 태아세포의 모체 내 생존에 도움을 준다[18].

MC는 모체와 태아의 순환을 분리하는 태반 영양막세포의 물리적 결함으로 발생되며, 수정 후 4-5주부터 모체에서 관찰되며[17], 임신 34주 이후에는 남아를 임신하고 있는 여성의 100%에서 태아세포가 관찰된다[19,20]. 그러나 이들 모체 내 태아세포의 농도는 매우 낮아서 1 mL의 모체 정맥혈에 1-6개의 태아세포, 또는 태아세포 대 모체세포의 비는 1:500,000 정도의 낮은 비율로 관찰된다[21,22]. 비록 태아세포의 수는 출산 후 시간이 지나감에 따라 감소하지만, 출산 후 25년 이상 지난 후에도 모체혈액에서 발견되며, 출산 20년 후에 간생검 조직에서 발견되는 경우가 보고되었다[23,24]. 남아를 임신했었던 여성의 30-50%에서 출산 수년 후에도 태아에서 유래되었을 것으로 추측되는 태아세포가 발견되었다는 연구가 있다[25].

모체로 넘어간 태아세포는 주로 유핵적혈구, 림프구, 수지돌기세포 또는 조혈모세포 같은 조혈 근원세포일 것으로 생각되며[23,26-30], 영양막세포와 중간엽모세포(mesenchymal stem cell)도 관찰된다[31,32]. 태아세포는 모체의 모든 조직에서 다양한 빈도로 발견된다. Khosrotehrani 등[33]은 14-60%의 MC세포가 갑상선조직 내에서 cytokeratin을 발현하는 것을 관찰하고 태아세포는 모체 갑상선세포로 분화될 수 있고, 그 외 백혈구나 간세포 같은 여러 계통의 세포로도 분화될 수 있다고 주장하였다. 면역세포는 MC세포의 중요한 비율을 차지하며, 태아 만능모세포(pluripotent stem cell)로 부터 유래된다[5]. 이러한 태아 모세포의 분화는 자가면역이나 감염에 의하여 이미 존재하는 조직파괴에 대한 반응일수 있다. 더구나 태아 T세포는 모체항원에 대해 면역학적으로 능숙하게 증식하며, 따라서 이들 세포는 출산 후 항원전달과 면역조절에 작용 함으로서 자가면역질환을 조절할 수 있을 것으로 생각된다[6,18].

4. 자가면역갑상선질환과 태아 MC

대부분의 자가면역질환은 가임 연령의 여성에서 많이 발생하며, 임신에 영향을 받아 대표적 자가면역갑상선질환인 그레이브스병은 임신 중 호전되는 반면에 출산 후 악화된다[5,18,34]. 자가면역질환이 출산 후 악화되는 것은 임신 중 발생되었던 면역억제가 없어졌기 때문이라 생각되나, 가임 연령의 그레이브스병 환자의 60% 이상에서 출산 1년 내에 그레이브스병이 처음 발병되었다는 연구[35]와 출산 후에 산후갑상선염이 8-10%에서 발생되는 것을 고려할 때[18], 출산 후 회복된 면역효과 외에도 임신 중 모체로 넘어간 태아세포가 출산 후 발생한 자가면역갑상선질환에 관여했을 가능성이 있다[5].

자가면역질환과 태아 MC 관계는 전신피부경화증(systemic sclerosis) 환자에서 처음 확인되었으며[36], 환자의 피부병변에서 남성 DNA가 존재함이 밝혀졌다[37]. 남아를 임신했었던 여성의 혈액 내 MC세포가 25-31%에서 발견되는 반면, 자가면역질환을 갖고 있는 여성에서 45-60%로 높게 관찰되어 MC와 자가면역질환과는 관계가 있음을 보여 주었다[6].

마우스실험에서, 갑상선염이 없는 대조마우스에 비해(20%), 갑상선글로불린주사로 면역을 유도하여 갑상선염을 일으킨 마우스의 갑상선에서 임신과 출산 중 태아세포가 의미 있게 높게(46%) 관찰되었으며, 이들 MC세포에는 T세포와 수지돌기세포가 포함되어 있었다. 또한 갑상선내 남아있던 태아세포는 출산 후 모체면역계의 회복에 따라 급격히 감소하였다[14]. 이러한 결과를 바탕으로 갑상선의 염증은 태아면역세포의 갑상선내 축적을 유도할 수 있다는 주장이 제기되었다.

마우스실험과는 대조적으로, 태아세포는 출산 후에도 모체 내에서 오랜 기간 존재하며, 특히 자가갑상선질환 여성의 갑상선에서 많이 관찰된다. 갑상선내에 외부 세포인 MC세포가 오랜 기간 존재하는 기전에 대하여 잘 알려지지 않았으나, 현재까지 알려진 모체 내 MC세포의 존재를 결정짓는 인자는 모체와 태아간의 HLA compatibility이며[38], 자가면역갑상선질환과 연관된 것으로 알려진 HLA DQA1*0501를 갖고 있는 여성에서 MC세포가 존재할 가능성이 더 높다고 한다[39].

출산 후 면역억제상태가 끝나면, 모체 갑상선내 태아면역세포는 면역반응을 유발할 수 있다. 즉 출산 후 태아면역세포는 모체항원에 대한 이식편대숙주반응(graft versus host reaction)으로 면역조절물질을 분비하며, 이 물질들은 갑상선내 모체 T세포를 자극시켜 결과적으로 자가면역 산후갑상선질환을 발생하거나 악화시킬 수 있다[6]. 그러나 모체조직 내 활성화된 태아면역세포는 감수성 있는 여성에서만 자가면역질환의 발생을 유발할 수 있다[5]. 모체 갑상선내로 태아면역세포를 끌어드리는 기전에 대한 연구는 부족하나, 국소면역반응 즉 갑상선내의 손상이 면역반응을 유발시키고 태아세포를 축적시키며[14], 이 과정에 사이토카인, 키모카인, 그리고 인테그린 같은 물질들이 관여될 것으로 생각된다[34].

DOI: 10.3803/EnM.2010.25.2.89

갑상선내 태아세포는 자가면역갑상선질환에서 흔하게 관찰되며, 자가면역질환으로 침범된 갑상선조직에서 침범되지 않은 갑상선보다 태아세포가 많이 발견되었다[5]. 하시모토갑상선염 조직에서 임신과 관련된 MC세포로 추정되는 세포가 38-83%에서 관찰되었다[9,10,40,41]. Klintschar 등[9]은 17명의 하시모토갑상선염 여성의 갑상선에서 8명에서 Y염색체 염기서열을 관찰한 반면, 대조군으로 사용된 25명의 결절성갑상선종(nodular goiter) 중 1명에서 염기서열을 발견하였으며, 이런 결과는 하시모토병의 발생에 MC가 중요한 원인이 될 수 있다는 추론을 가능하게 한다. 그레이브스병과 MC관계에 관한 연구에서, 그레이브스병 환자의 갑상선시료 중 파라핀절편에서는 20명 중 4명(20%), 동결절편에서는 7명 중 6명(86%)에서 Y염색체 유전자가 발견된 반면, 양성 선종에서는 파라핀절편에서는 6명 모두 관찰되지 않았고, 동결절편에서는 4명 중 오직 1명(25%)에서 발견되어, 그레이브스병에서 MC세포가 더 흔하게 그리고 많이 관찰되었다[8]. 하시모토병과 그레이브스병에서의 이러한 결과들은 갑상선내 MC세포의 존재가 자가면역갑상선질환과 관련 있음을 뒷받침한다.

5. MC와 갑상선결절

다결절갑상선종 환자의 갑상선에서 여포상의 MC세포가 관찰되었다. 갑상선결절질환에서 이런 MC세포의 존재는 갑상선증대와 재생과정에 관련된 성장인자의 국소 발현과 관련되며, MC세포는 잠재적으로 모체 조직의 재생과정에 관여할 것으로 생각된다[10].

Cirello 등[42]은 63명의 유두상 갑상선암 조직에서 PCR을 이용하여 종양조직의 47.5%에서 남성 DNA를 관찰한 반면, 종양이 침범하지 않은 반대쪽 갑상선조직에서는 25%에서 관찰하였다. 또한 남성 DNA가 양성인 조직에서 X와 Y염색체를 표지한 FISH를 이용하여 비종양조직에 비하여 종양조직에서 더 많은 수의 남성세포를 확인하였다. 또한 면역화학조직검사를 이용하여, MC세포의 기능을 확인한 결과, 갑상선글로불린을 발현하는 남성세포는 종양조직이나 비종양조직에서 모두 관찰되나, 백혈구 표지자인 CD45를 발현하는 세포는 오직 종양조직에서만 관찰되었다. 따라서 저자들은 갑상선글로불린을 발현하는 세포는 재생기능을 가지고 있으며, CD45를 발현하는 세포는 종양세포에 대항하는 기능을 할 것 이라고 주장하였다.

비록 MC와 자가면역질환과의 직접적인 관련에 대한 많은 연구가 있지만, 일부 대립되는 연구 결과도 보고되었다. 면역질환 외에 염증성 간염과 갑상선선종 같은 비면역성질환에서도 MC가 발견되는 것은 염증반응에 대한 단순한 태아세포의 축적일수도 있다[10,43]. Walsh 등[44]은 1,045명의 여성을 대상으로 한 임상연구에서 임신은 자가면역질환의 위험인자가 아니며, 태아 MC는 병의 기전에 역할이 없다고 주장하였다. 그러나 이러한 연구들은 자가면역질환에서 임신의 횟수가 태아와 모체간의 유전적 관계에 비하여 덜 중요한 요소라는 것을 감안할 때, 자가면역질환에서 MC의 역할을 배제할 수는 없었다[45]. 최근에 Friedrich 등[46]은 갑상선기능검사, 자가항체, 그리고 초음파소견을 이용한 대규모 임상연구에서 임신은 자가면역갑상선질환 발병에 관련이 있으며, 기전은 임신에 따른 MC가 질환을 일으켰을 것이라고 주장하였다. 또한 쌍생아 연구에서 일란성쌍생아에 비해 성별이 다른 이란성쌍생아에서 갑상선자가항체의 빈도가 높은 것이 관찰되었으며, 이것은 임신 중 이란성쌍생아 사이에서 MC가 발생하고, 이 MC가 갑상선자가항체 발생에 관여했을 가능성을 제시하였다[2].

결 론

태아 MC는 임신과 관련된 질환, 자가면역질환, 그리고 조직재생에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 모체 내의 태아면역세포는 출산 후 면역억제가 사라짐에 따라 활성화되어 출산 후 자가면역질환의 발병에 중요한 역할을 하는 반면, 모체의 여러 조직 내에서 다양한 세포로 분화하여 조직재생 등에 관여하여 모체에 이익을 주기도 한다. MC의 형태, 여러 기관내의 이들 세포의 위치, 그리고 기능에 대한 연구는 향후 면역병리와 조직재생에서 MC의 역할을 재조명하게 될 것이고, 더 나아가 새로운 치료의 방법을 제시할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Liégeois A, Escourrou J, Ouvré E, Charreire J: Microchimerism: a stable state of low-ratio proliferation of allogeneic bone marrow. Transplant Proc 9:273-276, 1977
2. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L: Aggregation of thyroid autoantibodies in twins from opposite-sex pairs suggests that microchimerism may play a role in the early stages of thyroid autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab 94:4439-4443, 2009
3. Rust DW, Bianchi DW: Microchimerism in endocrine pathology. Endocr Pathol 20:11-16, 2009
4. Sarkar K, Miller FW: Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. Autoimmun Rev 3:454-463, 2004
5. Ando T, Davies TF: Self-recognition and the role of fetal microchimerism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 18:197-211, 2004
6. Ando T, Davies TF: Clinical Revise 160: Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. J Clin Endocrinol Metab 88:2965-2971, 2003
7. Bianchi DW: Robert E. Gross Lecture. Fetomaternal cell trafficking: a story that begins with prenatal diagnosis and may end with stem cell therapy. J Pediatr Surg 42:12-18, 2007
8. Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF: Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 87:3315-3320, 2002
9. Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M: Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 86:2494-2498, 2001

10. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Samura O, Lee SL, Bianchi DW: Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. Lancet 358:2034-2038, 2001
11. Oosterwijk JC, Mesker WE, Ouwerkerk-van Velzen MC, Knepflé CF, Wiesmeijer KC, Beverstock GC, van Ommen GJ, Kanhai HH, Tanke HJ: Fetal cell detection in maternal blood: a study of 236 samples using erythroblast morphology, DAB and HbF staining, and FISH analysis. Cytometry 32:178-185, 1998
12. Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, Hanson FW, Klinger KW, Shuber AP: PCR quantification of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. Am J Hum Genet 61:822-829, 1997
13. Gänshirt-Ahlert D, Burschyk M, Garritsen HS, Helmer L, Miny P, Horst J, Schneider HP, Holzgreve W: Magnetic cell sorting and the transferrin receptor as potential means of prenatal diagnosis from maternal blood. Am J Obstet Gynecol 166:1350-1355, 1992
14. Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, Davies TF: Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. Endocrinology 143:247-253, 2002
15. Nelson JL: Microchimerism in human health and disease. Autoimmunity 36:5-9, 2003
16. Johnson KL, Dukes KA, Vidaver J, LeShane ES, Ramirez I, Weber WD, Bischoff FZ, Hahn S, Sharma A, Dang DX, Hire LM, Bianchi DW, Simpson JL, Holzgreve W, Elias S, Klinger KW: Interlaboratory comparison of fetal male DNA detection from common maternal plasma samples by real-time PCR. Clin Chem 50:516-521, 2004
17. Thomas MR, Williamson R, Craft I, Yazdani N, Rodeck CH: Y chromosome sequence DNA amplified from peripheral blood of women in early pregnancy. Lancet 343:413-414, 1994
18. Davies TF: The thyroid immunology of the postpartum period. Thyroid 9:675-684, 1999
19. Ariga H, Ohto H, Busch MP, Imamura S, Watson R, Reed W, Lee TH: Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. Transfusion 41:1524-1530, 2001
20. Steele CD, Wapner RJ, Smith JB, Haynes MK, Jackson LG: Prenatal diagnosis using fetal cells isolated from maternal peripheral blood: a review. Clin Obstet Gynecol 39:801-813, 1996
21. Bianchi DW, Farina A, Weber W, Delli-Bovi LC, Deriso M, Williams JM, Klinger KW: Significant fetal-maternal hemorrhage after termination of pregnancy: implications for development of fetal cell microchimerism. Am J Obstet Gynecol 184:703-706, 2001
22. Aractingi S, Berkane N, Bertheau P, Le Goué C, Dausset J, Uzan S, Carosella ED: Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. Lancet 352:1898-1901, 1998
23. 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 U S A 93:705-708, 1996
24. Johnson KL, Samura O, Nelson JL, McDonnell M d WM, Bianchi DW: Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: evidence of long-term survival and expansion. Hepatology 36: 1295-1297, 2002
25. Lambert NC, Lo YM, Erickson TD, Tylee TS, Guthrie KA, Furst DE, Nelson JL: Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: cells or circulating DNA? A quantitative answer. Blood 100: 2845-2851, 2002
26. Khosrotehrani K, Bianchi DW: Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reverse. J Cell Sci 118:1559-1563, 2005
27. Bianchi DW: Fetal cells in the maternal circulation: feasibility for prenatal diagnosis. Br J Haematol 105:574-583, 1999
28. Osada H, Doi S, Fukushima T, Nakauchi H, Seki K, Sekiya S: Detection of fetal HPCs in maternal circulation after delivery. Transfusion 41:499-503, 2001
29. Guetta E, Gordon D, Simchen MJ, Goldman B, Barkai G: Hematopoietic progenitor cells as targets for non-invasive prenatal diagnosis: detection of fetal CD34+ cells and assessment of post-delivery persistence in the maternal circulation. Blood Cells Mol Dis 30:13-21, 2003
30. Evans PC, Lambert N, Maloney S, Furst DE, Moore JM, Nelson JL: Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. Blood 93:2033-2037, 1999
31. van Wijk IJ, van Vugt JM, Mulders MA, Könst AA, Weima SM, Oudejans CB: Enrichment of fetal trophoblast cells from the maternal peripheral blood followed by detection of fetal deoxyribonucleic acid with a nested X/Y polymerase chain reaction. Am J Obstet Gynecol 174:871-878, 1996
32. O'Donoghue K, Choolani M, Chan J, de la Fuente J, Kumar S, Campagnoli C, Bennett PR, Roberts IA, Fisk NM: Identification of fetal mesenchymal stem cells in maternal blood: implications for non-invasive prenatal diagnosis. Mol Hum Reprod 9:497-502, 2003
33. Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, Salomon RN, Bianchi DW: Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue. JAMA 292:75-80, 2004
34. Imaizumi M, Pritsker A, Kita M, Ahmad L, Unger P, Davies T: Pregnancy and murine thyroiditis: thyroglobulin immunization leads to fetal loss in specific allogeneic pregnancies. Endocrinology 142:823-829, 2001
35. Jansson R, Dahlberg PA, Winsa B, Meirik O, Säfwenberg J, Karlsson A: The postpartum period constitutes an important risk for the development of clinical Graves' disease in young women. Acta Endocrinol (Copenh) 116:321-325, 1987
36. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A, Bean MA, Ober C, Bianchi DW: Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. Lancet 351:559-562, 1998
37. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA: Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. N Engl J Med 338: 1186-1191, 1998
38. Lambert N, Nelson JL: Microchimerism in autoimmune disease: more questions than answers? Autoimmun Rev 2:133-139, 2003
39. Lambert NC, Evans PC, Hashizumi TL, Maloney S, Gooley T, Furst DE, Nelson JL: Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1*0501: implications in autoimmunity. J Immunol 164:5545-5548, 2000
40. Renné C, Ramos Lopez E, Steimle-Grauer SA, Ziolkowski P, Pani MA, Luther C, Holzer K, Encke A, Wahl RA, Bechstein WO, Usadel KH, Hansmann ML, Badenhoop K: Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease than in follicular adenomas. J Clin Endocrinol Metab 89:5810-5814, 2004
41. Klintschar M, Immel UD, Kehlen A, Schwaiger P, Mustafa T, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M, Hoang-Vu C: Fetal microchimerism in Hashi-

 DOI: 10.3803/EnM.2010.25.2.89

moto's thyroiditis: a quantitative approach. Eur J Endocrinol 154:237-241, 2006
42. Cirello V, Recalcati MP, Muzza M, Rossi S, Perrino M, Vicentini L, Beck-Peccoz P, Finelli P, Fugazzola L: Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a possible role in tumor damage and tissue repair. Cancer Res 68:8482-8488, 2008
43. Johnson KL, Bianchi DW: Fetal cells in maternal tissue following pregnancy: what are the consequences? Hum Reprod Update 10:497-502, 2004
44. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V: Parity and the risk of autoimmune thyroid disease: a community-based study. J Clin Endocrinol Metab 90:5309-5312, 2005
45. Adams Waldorf KM, Nelson JL: Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. Immunol Invest 37:631-644, 2008
46. Friedrich N, Schwarz S, Thonack J, John U, Wallaschofski H, Völzke H: Association between parity and autoimmune thyroiditis in a general female population. Autoimmunity 41:174-180, 2008