

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

32. Hagens VE, Rancho AV, van Sonderen E et al. Quality of life in persistent atrial fibrillation in the RACE study [abstract]. *Circulation* 2002;106:II-634.
33. Brandes A, Chen X, Gadsbøll N et al. Behandling af atrieflimren og atrieflagren. DCS rapport. Dansk Cardiologisk Selskab, 2003.
34. Jenkins LS, Eleanor S, Brodsky M et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: baseline data from AFFIRM [abstract]. *Circulation* 2000;102:II-512.
35. Wyse DG, and the AFFIRM investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation – the AFFIRM study [abstract]. *Circulation* 2000;102:II-671.
36. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104:2118-50.
37. Obias-Manno D, Friedmann E, Brooks MM et al. Adherence and arrhythmic mortality in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *Ann Epidemiol* 1996;6:93-101.
38. DeMets DL, Califf RM. Lessons learned from recent cardiovascular clinical trials: Part I. *Circulation* 2002;106:746-51.
39. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Circulation* 1991;84:527-39.

## Mikrokimærisme – en mulig årsag til autoimmune sygdomme?

Læge Jakob Grauslund &  
specialechef Palle Wang

Odense Universitetshospital, Afdeling KKA, og  
Vejle Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling

### Resumé

Under graviditeten udveksles der celler mellem moder og foster. Da disse celler kan persistere i værtsorganismen i flere dekader, er det foreslået, at de kan være årsag til forskellige autoimmune sygdomme. Denne hypotese underbygges af, at en del autoimmune tilstande har kliniske fællestræk med graft versus host-sygdom, der netop opstår som konsekvens af iatrogen overførte celler. For at belyse denne teori har man i en del studier undersøgt, om patienter med bestemte autoimmune lidelser i højere grad er bærere af føtale og/eller maternelle celler end baggrundsbefolkningen. Forholdene er bedst undersøgt ved sklerodermi, hvor det har vist sig, at kvindelige patienter bærer en højere koncentration af føtale celler i blodet end matchede kontrolpersoner. Da det desuden er påvist, at disse patienter har en øget HLA-klasse II-kompatibilitet med deres mødre eller børn, er det muligt, at overførte celler kan cirkulere ubemærket og først efter mange år blive aktiveret og reagere imod kvindens egne celler og væv.

Mikrokimærisme er betegnelsen for en tilstand, hvor en person bærer et lille antal celler fra et andet individ. Mikrokimærisme opstår hyppigst som følge af graviditet, men kan også skyldes blodtransfusion.

Der foreligger adskillige kliniske lighedspunkter mellem graft versus host-sygdom (GvHD) og visse autoimmune bindevævssygdomme, herunder bl.a. sklerodermi, Sjögrens syndrom og primær biliær cirrose (PBC). Andre karakteristika ved disse sygdomme er, at kvinder er stærkt overrepræsente-

ret blandt patienterne, og at sygdommene hos disse kvinder normalt først debuterer postmenopausalt.

Da det i 1996 blev kendt, at føtale celler kan persistere i maternelt blod i op til 27 år efter graviditeten [1], blev mikrokimærisme foreslået som et muligt ætiologisk agens i forbindelse med udviklingen af de nævnte autoimmune sygdomme. Ifølge teorien bliver de føtale celler overført i forbindelse med svangerskabet, hvorefter de i mange år ligger latent i kvindens krop, inden de – som følge af endnu ukendte stimuli – igangsætter immunologiske mekanismer, som fører til de pågældende sygdomme.

Såvel mænd som nulliparae er også i stand til at få autoimmune sygdomme. Dette kan i henhold til ovenstående teori forklares ved maternelt overførte celler. En sådan sammenhæng er undersøgt hos patienter med juvenil dermatomyositis.

### Metode

Der er foretaget litteratursøgning i foråret 2003 i MEDLINE og EMBASE. Der er søgt for perioden 1995-2003, og følgende søgetermer er benyttet alene eller i kombination: *microchimerism, microchimeric, autoimmune, autoimmunity, scleroderma, Sjögren's syndrome, primary biliary cirrhosis* og *juvenile dermatomyositis*.

Der er desuden foretaget hånd søgning i referencelisterne i de fundne artikler.

De citerede artikler er valgt ud fra en vurdering af deres relevans, og kun publikationer på engelsk er inkluderet. Inddraget er undersøgelser, der belyser sammenhængen mellem mikrokimærisme og autoimmune sygdomme. Oversigtsartikler er ikke medtaget.

### Sklerodermi

Sklerodermi er en autoimmun generaliseret bindevævssygdom, som primært rammer kvinder i den postmenopausale

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

alder. Sklerodermi er den sygdom, der er bedst undersøgt for mikrokimærisme, idet tilstanden har adskillige kliniske lighedspunkter med transplantationskomplikationen GvHD.

Hud, lunger og øsofagus er hyppigt ramt ved begge sygdomme, som desuden begge karakteriseres af lymfocytinfiltration i de afficerede væv og fibrose i dermis og de indre organer [2].

I en del undersøgelser har man forsøgt at fastslå, hvorvidt kvinder med sklerodermi er hyppigere bærere af føtale celler end baggrundsbefolkningen, og enkelte har også undersøgt, om føtale celler er til stede i en større koncentration hos disse kvinder.

Når det skal bestemmes, om en person bærer fremmede celler, er det rent måleteknisk lettest at søge efter Y-kromosomholdige celler vha. polymerasekædereaktion (PCR). Følgende betingelser skal i den forbindelse være opfyldt: Det skal være en kvindelig forsøgsperson, hun skal have født mindst én dreng, og hun må ikke have modtaget blodtransfusioner.

I de fleste undersøgelser har man ikke kunnet dokumentere, at kvinder med sklerodermi hyppigere er mikrokimære end raske kvinder [3-9]. Det er bemærkelsesværdigt, at forekomsten af mikrokimærisme i de enkelte undersøgelser er meget varierende. Tallet spænder fra 13% til 83%. Dette store udsving kan skyldes flere faktorer: Der er forskel i de enkelte undersøgelses sensitivitet, idet der anvendes forskellige prober og forskelligt PCR-udstyr. Desuden kan kontaminering være en væsentlig årsag til de forskellige resultater.

I enkelte undersøgelser har man påvist en øget forekomst af mikrokimærisme hos kvindelige sklerodermipatienter i forhold til hos raske kontrolpersoner [2, 10-12]. Flere af disse undersøgelser har dog været præget af metodologiske svagheder, idet der enten ikke har været optaget graviditetsanamnese [10], eller der ses manglende eksklusion af kvinder, der tidligere har modtaget blodtransfusioner [11, 12].

Nelson *et al* kunne i en publikation i 1998 fastslå, at selv om kvinder med sklerodermi ikke er hyppigere bærere af føtale celler end raske kvinder, så er koncentrationen af fremmede celler større i patientgruppen [13]. Hos patienterne (n = 17) målt der i gennemsnit 11,1 føtale celler pr. 16 ml blod mod 0,38 føtale celler hos kontrolgruppen (n = 16). På baggrund af denne kvantitative forskel konkluderede Nelson, at forekomsten af mikrokimærisme er et naturligt fænomen, men at kvinder, som bærer et øget antal føtale celler, har større risiko for at få sklerodermi.

I to andre undersøgelser har man senere bekræftet Nelsons resultater [4, 8], men der foreligger også en undersøgelse, hvor man ikke har fundet nogen kvantitativ forskel på grupperne [9].

Betragtes alle undersøgelser af mikrokimærisme i blodet under ét, synes tendensen at være, at mikrokimærisme er et naturligt fænomen, men at kvindelige sklerodermipatienter har en højere koncentration af fremmede celler i blodet end raske kvinder.

- Teori: Føtal overførte celler kan befinde sig uerkendt i kvinder og senere være årsag til autoimmun sygdom.
- Kvinder med sklerodermi har en højere koncentration af føtale celler i blodet end raske kvinder.
- Kvinder med sklerodermi er hyppigere HLA-type II-forlignelige med deres børn end raske kvinder.
- Patienter med juvenil dermatomyositis bærer hyppigere maternelle celler end raske børn.

Forekomsten af mikrokimærisme er også undersøgt i afficeret væv. *Obtsuka et al* offentliggjorde i 2001 resultaterne af en undersøgelse, hvor hudbiopsier fra kvinder med sklerodermi (n = 49), andre bindevævssygdomme (n = 30) og raske kontrolpersoner (n = 57) var blevet undersøgt vha. PCR [14]. Undersøgelsen viste, at der ikke forelå nogen kvalitativ forskel, men at sklerodermipatienterne havde en højere koncentration af føtale celler i huden end de to andre grupper. Resultatet var signifikant ( $p < 0,05$ ) og bekræftes af resultaterne af et tidligere studie [10].

Et øget antal fremmede celler hos sklerodermipatienter er ikke nødvendigvis et udtryk for, at sklerodermi opstår som følge af disse celler. Da de hidtil omtalte undersøgelser alle har omfattet patienter, der har haft sygdommen i adskillige år, fremgår det ikke, hvordan den mikrokimære status har været ved sygdomsudbruddet. Det kan derfor ikke udelukkes, at overførslen af føtale celler er et normalt fænomen, og at koncentrationen af disse celler sker som følge af sygdommen og ikke er en årsag hertil.

Et studie fra 1998 søgte Nelson *et al* at afklare denne problemstilling [13]. Nelson påviste, at kvinder med sklerodermi (n = 21) signifikant hyppigere havde født mindst et HLA-type II-kompatibelt barn end raske kvinder (n = 32). Kompatibilitet krævede, at det pågældende barn enten var HLA-identisk eller HLA-homozygot med kvinden. Relationen var stærkest ved HLA-DRB1 (ods-ratio (OR) = 8,78). Ved kompatibilitet som følge af homozygositet var resultatet endnu mere markant (OR = 19,08).

Relationen mellem sklerodermi og HLA-kompatibilitet var som anført stærkest for HLA-DRB1, men var også signifikant for HLA-DQA1 og HLA-DQB1. Der sås til gengæld ingen sammenhæng mellem HLA-type I-kompatibilitet og sklerodermi.

Det faktum, at der oftere er HLA-type II-forlig mellem sklerodermipatienter og deres førstegradsslægtninge, end det er tilfældet i baggrundsbefolkningen, tyder på, at mikrokimærisme kan have betydning for udviklingen af sklerodermi. Især betragtningen om, at denne lighed hyppigst skyldes homozygositet, er interessant. En sådan situation kan opstå, hvis en gravid kvinde f.eks. bærer antigenkombinationen DRB1\*3,\*7 og fosteret bærer DRB1\*3,\*3. Sker der en overførsel

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

af føtale celler i forbindelse med graviditeten, vil moderens organisme ikke kunne skelne disse celler fra sine egne, og hendes immunsystem vil derfor ikke være i stand til at afstøde de føtale celler. Derimod vil de overførte celler potentielt være i stand til at reagere mod kvindens væv, da kvinden bærer antigener (i dette tilfælde DRB1\*7) som er forskellige fra de føtale cellers. Herved opstår ligheden med GvHD.

Disse resultater tyder på, at koncentreringen af føtale celler sker som følge af HLA-kompatibilitet og derfor kan være årsag til - og ikke en følge af - sygdomsudviklingen.

### Sjögrens syndrom

Ved Sjögrens syndrom afficeres kroppens eksokrine kirtler. Tilstanden er autoimmun og karakteriseres af kroniske inflammatoriske forandringer i spytt- og/eller tårekirtler, som medfører svigtende tåresekretion (keratoconjunctivitis sicca) og spyttsekretion (xerostomi).

Ved undersøgelser af blodprøver fra kvindelige Sjögren-patienter har man ikke kunnet påvise, at disse personer skulle være hyppigere bærere af føtale celler end matchede kontrolpersoner [7, 12, 15-17]. Desværre er der ingen, der har forsøgt at påvise en kvantitativ forskel. Hos patienter med sklerodermi viste flere undersøgelser jo netop, at forskellen mellem patienterne og kontrolpersonerne var kvantitativ og ikke kvalitativ.

Flere forskergrupper har i stedet beskæftiget sig med måling af mikrokimærisme på spytkirtelbiopsier hos Sjögren-patienter. I to undersøgelser [7, 17] påviste man en overvægt af mandlige celler i spytkirtler hos kvindelige patienter i forhold til hos en rask kontrolgruppe, men to andre undersøgelser fandt man ingen forskel mellem grupperne [18, 19].

Der foreligger altså ikke entydige resultater på området, som er sparsomt belyst og kræver yderligere udforskning.

### Primær biliær cirrose

PBC er en kronisk autoimmun leversygdom, som karakteriseres af en progressiv inflammatorisk destruktion af det intralobulære galdevejsepitel. Hos næsten alle patienter ses højt titret mitokondrieantistof.

Tre undersøgelser har drejet sig om føtale celler blandt de perifere blodceller hos patienter med PBC [20-22]. Man har ikke kunnet påvise en øget forekomst af mikrokimærisme blandt patienter med PBC i nogen af disse undersøgelser. I den ene af disse undersøgelser havde man dog ikke optaget graviditetsanamnese hos forsøgspersonerne [21].

I fem undersøgelser har man undersøgt leverbiopsier for mikrokimærisme [21-25]. Kun i én af disse undersøgelser har man påvist en øget forekomst af Y-kromosomholdige celler i patientgruppen [21], men denne undersøgelse havde den svaghed, at graviditetsselektionen manglede. Ingen undersøgelser har vist en kvantitativ øgning i antallet af føtale celler i leveren hos patienter med PBC [22, 23].

### Juvenil dermatomyositis

Dermatomyositis er en kronisk inflammatorisk myopati med samtidig hudaffektion. Sygdommen rammer oftest børn eller unge og kan derfor ikke tilskrives føtal mikrokimærisme. Da det har vist sig, at materielle celler fortsat kan detekteres hos raske personer i slutningen af fyrrerne [26], er det derimod muligt, at sygdommen er relateret til tilstedeværelsen af materioføtal overførte celler i patienten.

*Artlett et al* påviste i 2001 tilstedeværelsen af fremmed DNA hos 19 ud af 26 patienter med juvenil dermatomyositis (73%) og hos to af 21 raske kontrolpersoner (10%) [27]. Undersøgelsen blev foretaget ved hjælp af en PCR-analyse med udgangspunkt i HLA Cw-antigener.

Resultatet bekræftede resultaterne af to tidligere undersøgelser [28, 29], hvor man i begge havde fundet en øget forekomst af maternel mikrokimærisme hos børn med juvenil dermatomyositis. I den ene undersøgelse [28] påviste man vha. fluorescens in situ-hybridisering (FISH)-materielle celler i de inflammatoriske foci, hvilket antyder, at mikrokimærisme spiller en aktiv rolle i udviklingen af juvenil dermatomyositis.

### Patogenese

I flere undersøgelser har man vist, at det ikke er en speciel cellype, der udveksles mellem moder og foster. Det er lykkedes at påvise såvel myeloide og lymfoide stamceller (CD34+) som forskellige typer af immunkompetente celler - f.eks. B-lymfocytter (CD19+), T-lymfocytter (CD3+, CD4+, CD8+), makrofager (CD14+) og NK-celler (CD56+) [1, 4, 11]. *O'Donoghue et al* har desuden vist, at mesenkymale stamceller overføres til moderen under graviditeten [30]. Undersøgelsen omfattede postmenopausale kvinder, hvoraf den ældste havde født sin søn 51 år tidligere. Stamcellerne blev identificeret immunocyto kemisk og gennem deres udviklingspotentiale til osteocytter og fedtceller.

Det er kendt, at ikke alle personer med mikrokimærisme får autoimmune sygdomme. Derfor kræves der sandsynligvis et signal, der kan aktivere de hvilende overførte celler, så disse kan igangsætte en immunologisk kaskade, som fører til den autoimmune tilstand. Et sådant signal kunne være et eksternt stimulus (f.eks. en viral eller en kemisk påvirkning).

En vigtig forskel mellem GvHD og mikrokimærisme er antallet af overførte celler. Ved en stamcelletransplantation, som kan være en årsag til GvHD, erstattes recipientens celler helt eller delvist af de overførte, hvorimod en graviditetsbetinget celleoverførsel kun vil resultere i overførsel af ca. en celle pr. 500.000 værtsceller [31]. Patogenesen må derfor også antages at være forskellig, da det virker usandsynligt, at så få celler ved direkte kontakt kan medføre så svære konsekvenser for recipienten. Der foreligger dog endnu ingen undersøgelser herom.

### Konklusion

Mikrokimærisme er et almindeligt forekommende fænomen

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

– såvel hos patienter med autoimmune sygdomme som hos normalbefolkningen.

Kvindelige patienter med sklerodermi er ikke hyppigere bærere af føtale celler end baggrundsbefolkningen, men de fleste undersøgelser peger på, at føtale celler er til stede i højere koncentration hos kvinder med sklerodermi. Desuden har disse kvinder en øget hyppighed af HLA-type II-kompatibilitet med deres børn, hvilket medfører, at overførte føtale celler kan befinde sig uerkendt i kvinden.

Der er hverken påvist en øget frekvens af mikrochimærisme hos patienter med Sjögrens syndrom eller PBC, men hos patienter med juvenil dermatomyositis ses derimod en øget hyppighed af persisterende maternelle celler.

Yderligere undersøgelser er påkrævet for at fastslå, hvorvidt der foreligger en kausal sammenhæng mellem mikrochimærisme og autoimmune sygdomme. Især savnes der studier, hvor man undersøger, om mikrochimære patienter er HLA-kompatible med deres børn eller mødre. Såfremt der kan etableres en kobling mellem mikrochimærisme og HLA-kompatibilitet, virker det sandsynligt, at mikrochimærisme har en ætiologisk betydning i udviklingen af sklerodermi og juvenil dermatomyositis.

Perspektivet af en sådan erkendelse kan blive, at fremtidens behandlingsmuligheder for autoimmune sygdomme også rettes mod de overførte celler.

Korrespondance: *Jakob Grauslund*, Femkanten 13, 2. th., DK-5000 Odense C.  
E-mail: grauslund@oncable.dk

Antaget: 15. januar 2004  
Interessekonflikter: Ingen anført

## Litteratur

- Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;96:705-8.
- Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum* 2000;43:1062-7.
- Selva-O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Prades EB et al. Lack of evidence of foetal microchimerism in female Spanish patients with systemic sclerosis. *Lupus* 2003; 12:15-20.
- Artlett CM, Cox LA, Ramos RC et al. Increased microchimeric CD4+ T lymphocytes in peripheral blood from women with systemic sclerosis. *Clin Immunol* 2002;103:303-8.
- Ichikawa N, Kotake S, Hakoda M et al. Microchimerism in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1226-8.
- Murata H, Nakauchi H, Sumida T. Microchimerism in Japanese women patients with systemic sclerosis. *Lancet* 1999;354:220.
- Endo Y, Negishi I, Ishikawa O. Possible contribution of microchimerism to the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41: 490-5.
- Lambert NC, Lo YM, Erickson TD et al. Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: cells or circulating DNA? A quantitative answer. *Blood* 2002;100:2845-51.
- Gannagé M, Amoura Z, Lantz O et al. Feto-maternal microchimerism in connective tissue diseases. *Eur J Immunol* 2002;32:3405-13.
- Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338: 1186-91.
- Evans PC, Lambert N, Maloney S et al. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 1999;93:2033-7.
- Miyashita Y, Ono M, Ono M et al. Y chromosome microchimerism in rheumatic autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:655-6.
- Nelson JL, Furst DE, Maloney S et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;351:559-62.
- Ohtsuka T, Miyamoto Y, Yamakage A et al. Quantitative analysis of microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Arch Dermatol Res* 2001;293: 387-91.
- Mijares-Boeckh-Behrens T, Selva-O'Callaghan A, Solans-Laqué R et al. Fetal microchimerism in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:897-8.
- Toda I, Kuwana M, Tsubota K et al. Lack of evidence for an increased microchimerism in the circulation of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:248-53.
- Kuroki M, Okayama A, Nakamura S et al. Detection of maternal-fetal microchimerism in the inflammatory lesions of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1041-6.
- Aractingi S, Sibilia J, Meignin V et al. Presence of microchimerism in labial salivary glands in systemic sclerosis but not in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:1039-43.
- Carlucci F, Priori R, Alessandri C et al. Y chromosome microchimerism in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1078-9.
- Invernizzi P, de Andreis C, Sirchia M et al. Blood fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 2000;122:418-22.
- Fanning PA, Jonsson JR, Clouston AD et al. Detection of male DNA in the liver of female patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33: 690-5.
- Corpechot C, Barbu V, Charzouillères O et al. Fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:696-700.
- Tanaka A, Lindor K, Gish R et al. Fetal microchimerism alone does not contribute to the induction of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;30: 833-8.
- Schöniger-Hekele M, Müller C, Ackermann J et al. Lack of evidence for involvement of fetal microchimerism in pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2002;47:1909-14.
- Rubbia-Brandt L, Philippeaux M-M, Chavez S et al. FISH for Y chromosome in women with primary biliary cirrhosis: lack of evidence for leukocyte microchimerism. *Hepatology* 1999;30:821-2.
- Maloney S, Smith A, Furst DE et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest* 1999;1:41-7.
- Artlett CM, Miller FW, Rider LG. Persistent maternally derived peripheral microchimerism is associated with the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2001;40:1279-84.
- Artlett CM, Ramos R, Jimenez SA et al. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Lancet* 2000;356:2155-6.
- Reed AM, Picornell YJ, Harwood A et al. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet* 2000;356:2156-7.
- O'Donoghue K, Chan J, de la Fuente J et al. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal trafficking in pregnancy. *Lancet* 2004;364:179-82.
- Nelson JL. Microchimerism and autoimmune disease. *N Engl J Med* 1998; 338:1224-5.