



# Mijelodisplastični sindromi i autoimunosni fenomeni – prikaz bolesnika i pregled literature

## Myelodysplastic syndromes and autoimmune phenomena – case report and literature overview

Ana Zelić Kerep<sup>1</sup> , Ana Kotris<sup>2</sup>, Marino Narančić<sup>3</sup>, Inga Mandac Smoljanović<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek

<sup>3</sup>Odjel za hematologiju, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar

<sup>4</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

### Deskriptori

MIJELODISPLASTIČNI SINDROMI – dijagnoza, komplikacije, patologija; AUTOIMUNOSNE BOLESTI – dijagnoza, komplikacije, patologija; KOLAGENOZE – dijagnoza, komplikacije, patologija; UPALA – patologija

### Descriptors

MYELODYSPLASTIC SYNDROMES – complications, diagnosis, pathology; AUTOIMMUNE DISEASES – complications, diagnosis, pathology; COLLAGEN DISEASES – complications, diagnosis, pathology; INFLAMMATION – pathology

**SAŽETAK.** Mijelodisplastični sindromi heterogena su skupina poremećaja hematopoeze karakterizirana displazijom jedne ili više linija hematopoeze u koštanoj srži, te inefektivnom hematopoezom i citopenijama u perifernoj krvi. Većinom se javljaju u pacijenata starije životne dobi i nose rizik za transformaciju u akutnu mijeloidnu leukemiju. Temelj tradicionalnog shvaćanja patogeneze ovog poremećaja jesu stečene genetske abnormalnosti krvotvorne matične stanice, uslijed starenja ili određenih noksi. Međutim, sve više kliničkih opservacija i imunoloških studija mijelodisplastične sindrome povezuje i s kroničnom upalom. Prikazujemo bolesnicu u dobi od 57 godina, kod koje je inicijalno postavljena dijagnoza autoimunosne bolesti, nedeterminirane kolagenoze, koja je liječena od strane nadležnog imunologa/reumatologa. Postupno se u laboratorijskim nalazima uočava pancitopenija te se hematološkom obradom postavlja dijagnoza mijelodisplastičnog sindroma s viškom blasta tipa 1, visokog rizika po IPSS-u (engl. kratica za *International prognostic scoring system*). Tijek liječenja ove bolesnice kompliciran je mnogobrojnim infektivnim komplikacijama, što govori u prilog poremećene funkcije imunskog sustava, čak i prije same pojave autoimunosnih fenomena i mijelodisplazije. Epidemiološke studije pokazuju veću incidenciju autoimunosnih fenomena i bolesti u populaciji bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, u čak 10 – 20% bolesnika. Također pojava autoimunosnih manifestacija može prethoditi dijagnozi mijelodisplastičnog sindroma, i obratno. Pretkliničke studije nam daju uvid u podležće imunološke patofiziološke mehanizme, pokazujući prisutnost imunosne deregulacije u ovim dvjema, naizgled vrlo različitim, skupinama bolesti. S obzirom na sve više podataka na kliničkoj i pretkliničkoj razini o povezanosti mijelodisplastičnih sindroma i autoimunosnih poremećaja, svakako je potrebno uzeti u obzir mogućnost istovremene pojave obiju bolesti, radi praćenja i liječenja bolesnika.

**SUMMARY.** Myelodysplastic syndromes are a heterogeneous group of hematopoiesis disorders, characterized by dysplastic changes in one or more hematopoietic lineages, ineffective hematopoiesis, and peripheral blood cytopenias. They occur mostly in elderly patients and carry a significant risk of acute myeloid leukemia transformation. Acquired genetic abnormalities are the foundation of traditional pathogenesis understanding, however, a growing body of evidence links myelodysplastic syndromes to chronic inflammation. Here we present a case of a female patient with autoimmune phenomena and myelodysplasia, as well as a literature overview corroborating the inflammatory pathogenesis of myelodysplastic syndromes. We present a case of a 57-year-old female patient, initially diagnosed with an autoimmune disease, undifferentiated connective tissue disease, continuously assessed and treated by a clinical immunologist-rheumatologist. Peripheral blood cytopenias occurred and worsened gradually, leading to the diagnosis of myelodysplastic syndrome with excess blasts, type 1, high-risk disease. The disease course of this patient was complicated by numerous infectious complications, occurring even before autoimmune phenomena and myelodysplasia. Epidemiological studies show a greater incidence of autoimmune phenomena and diseases in the population of patients with diagnosed myelodysplastic syndromes, even up to 10–20%. Also, the occurrence of autoimmune manifestations can precede myelodysplastic syndromes diagnosis, and vice-versa. Preclinical studies give insight into underlying immunological pathophysiological mechanisms, implying the presence of immune dysregulation in these two, seemingly very different, disease groups. Given the growing body of clinical and preclinical data on the association of myelodysplastic syndromes and autoimmune phenomena, it is necessary to consider the possibility of a joint occurrence in everyday clinical practice, which can have significant implications for patient management and new therapeutic options development.

### Adresa za dopisivanje:

Ana Zelić Kerep, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-9186-2586>, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: azelic987@gmail.com

Primljeno 19. travnja 2022., prihvaćeno 19. listopada 2022.

Mijelodisplastične sindrome (MDS) karakterizira neučinkovita hematopoeza s displazijom u jednoj ili više staničnih linija, citopenijama periferne krvi i povećanim rizikom za transformaciju u akutnu leukemiju.<sup>1,2</sup> Epidemiološki je utvrđena povezanost MDS-a i autoimunosnih bolesti<sup>3–5</sup>, a prema dosadašnjim istraživanjima, kod 10 – 20% pacijenata s MDS-om utvrđena je autoimunosna bolest<sup>6–8</sup>. Podjela autoimunosnih bolesti koje se javljaju u MDS-u prema nekim autorima svrstava imunosne manifestacije u pet grupa: akutni sistemski vaskulitis, izolirani autoimunosni fenomeni, klasične bolesti veziva, imunosno posredovane hematološke abnormalnosti i asimptomatske serološke imunosne abnormalnosti.<sup>9</sup> Uz MDS poznata je istovremena pojava hipotireoze, imunosne trombocitopenije (ITP), reumatoidnog artritisa i psorijaze.<sup>10</sup>

Prikazujemo bolesnicu s postavljenom dijagnozom nedeterminirane bolesti vezivnog tkiva i potom visokorizičnoga mijelodisplastičnog sindroma, čije se liječenje kompliciralo brojnim infekcijama.

### Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 57 godina inicijalno se prezentirala nedeterminiranom bolešću vezivnog tkiva, sklonošću infekcijama i hipogamaglobulinemijom. Od hematoloških fenomena javila se trombocitopenija, a nakon učinjene hematološke obrade postavljena je dijagnoza mijelodisplastičnog sindroma s viškom blasta 1, visokog rizika po IPSS-u. Prije pojave artralgijske i reumatološke obrade bolesnica je imala rekurentne cistitise, zbog čega je često uzimala antibiotsku terapiju, te je uslijed liječenja cistitisa cefuroksimom razvila pseudomembranozni kolitis (2001. godine). Godine 2013. zbog artralgijske obrade od strane imunologa – reumatologa (pitanje Reiterovog sindroma zbog pojave artralgijske istovremeno s urinarnim infekcijama). Iste godine dolazi do razvoja učestalih respiratornih infekcija uz potpuno urednu pulmološku obradu. Tijekom 2014. godine dolazi do epizoda oticanja obraza i jezika te Raynaudovog fenomena, ali je obradom isključen hereditarni angioedem. Imunološkom obradom verificiraju se pozitivna antinuklearna antitijela (ANA) te se pod dijagnozom nedeterminirane kolagenoze uvodi u terapiju prednisonom, uz titraciju doze ovisno o tegobama i prema preporuci reumatologa. Bolesnica ima česte respiratorne infekcije, infekcije mokraćnog sustava i enterokolitise uz tešku hipogamaglobulinemiju, zbog čega je započeta supstitucija intravenskim gama globulinima.

U rujnu 2020. godine dolazi do razvoja trombocitopenije (trombociti  $58 \times 10^9/L$ , hemoglobin 128 g/L, ukupni leukociti  $8,0 \times 10^9/L$ ). Učinjenom obradom (citologija koštane srži; MSCT vrata, toraksa, abdomena i zdjelice; imunohematološko ispitivanje eritrocita i trombocita, virusološka obrada) nije nađeno pa-

tološkog supstrata. Zaključeno je da se vjerojatno radi o ITP-u u podlozi ranije autoimunosne bolesti, koji za sada ne zahtjeva liječenje. Početkom 2021. godine dolazi do blage neutropenije i anemije (ukupni leukociti  $2,7 \times 10^9/L$ , apsolutni broj neutrofila  $1,35 \times 10^9/L$ ), uz perzistirajuću trombocitopeniju, bez poremećaja u biokemijskom laboratorijskom nalazu.

Potom je učinjena sternalna punkcija, prema citološkom nalazu prisutni su znakovi displazije uz 8% blasta i 10% ring sideroblasta. Imunofenotipski se nađe 5,5% aberantnih mijeloblasta, a citogenetski prema FISH-u delecija 20q11.2. prisutna je u 91% interfaznih jezgara.

Postavljena je dijagnoza MDS s viškom blasta tip 1, IPSS 4. Odlučeno je na hematološkom konziliju da se kod bolesnice provede *up-front* alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica od nesrodnoga podudarnog davatelja. Iako je predtransplantacijska obrada bila bez kontraindikacija za alogeničnu transplantaciju, zbog razvoja infektivnih respiratornih komplikacija je odgođena (mikoza pluća – *Aspergillus fumigatus*). Od strane pulmologa postavljena je sumnja i na tuberkulozu pluća. U prosincu 2021. godine nema znakova progresije MDS-a, ali je hospitalizirana zbog ulkusa petog prsta lijevog stopala uslijed infekcije *Pseudomonas aeruginosa*, koji je u toj hospitalizaciji amputiran. Također je tada potvrđena ponovna mikoza pluća (*Aspergillus fumigatus* i *Candida albicans*), uz suspektan citomegalovirusni pneumonitis, za što je primala specifičnu antimikrobnu terapiju. Nakon smirivanja parametara upale, počinje liječenje 5-azacitidinom. Do sada je primila dva ciklusa liječenja, i dalje je ovisna o transfuzijama trombocita, anemična i leukopenična, uz hipogamaglobulinemiju i pod terapijom glukokortikoidima. Bolesnica je i dalje pod redovitim kontrolama hematologa i reumatologa.

### Rasprava i pregled literature

Opisano je u literaturi (tablica 1) da neutrofilna dermatitoza može prethoditi postavljanju dijagnoze podležće hematološke bolesti.<sup>11</sup> Vaskulitične manifestacije dominiraju i u pravilu dobro regresiraju na terapiju glukokortikoidima.<sup>12</sup> Može se pojaviti akutni vaskulitični sindrom s multisistemskim zahvaćanjem, pleuralnim i perikardnim izljevima, plućnim infiltratima i krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta te febrilitetom, izrazito loše prognoze neovisno o pridruženom MDS-u.<sup>13</sup> U studiji učinjenoj na 1408 pacijenata s MDS-om prisutnost autoimunosne bolesti bila je neovisan čimbenik za bolje cjelokupno preživljenje te manje transformacija u akutne leukemije,<sup>10,14</sup> dok rezultati drugih studija ukazuju da je pojava autoimunosnih bolesti povezana s lošijom prognozom, posebno u onih s MDS-om niskog rizika.<sup>15</sup> Dostupni podatci pokazuju da se autoimunosne bolesti češće javljaju kod mlađih pacijenata s višim

TABLICA 1. POPIS NAJVAŽNIJIH STUDIJA O POVEZANOSTI AUTOIMUNOSNIH FENOMENA I MIJELODISPLASTIČNIH SINDROMA  
 TABLE 1. LIST OF THE MOST IMPORTANT STUDIES ON AUTOIMMUNE PHENOMENA AND MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

Autori / Authors	Godina objave / Year of publishing	Vrsta istraživanja / Type of research	Broj bolesnika / Number of patients	Rezultati / Results
Anderson LA i sur. / et al. <sup>4</sup>	2009.	Populacijska retrospektivna „case control“ studija / Population retrospective case-control study	2471	<ul style="list-style-type: none"> <li>AB su povezane povećanim rizikom od MDS-a / AD are associated with an increased MDS risk</li> <li>23% bolesnika s MDS-om imalo je AB / 23% of MDS patients had AD</li> <li>Najčešće AB povezane s MDS-om: reumatoidni artritis (OR 1,52) i perniciozna anemija (OR 2,38) / Most common AD associated with MDS: rheumatoid arthritis (OR 1.52) and pernicious anemia (OR 2.38)</li> </ul>
Mekinian A i sur. / et al. <sup>6</sup>	2016.	Multicentrična retrospektivna „case control“ studija / Multicentric retrospective case-control study	788	<ul style="list-style-type: none"> <li>Najčešća AB: sistemni vaskulitis (32%) / Most common AD: systemic vasculitis (32%)</li> <li>AB povezana sa mlađom dobi i višim R-IPSS / AD associated with younger age and higher R-IPSS</li> <li>Bez razlike u preživljenju između 2 grupe / No difference in survival between 2 groups</li> </ul>
Giannouli S i sur. / et al. <sup>7</sup>	2004.	Četverogodišnja prospektivna kohortna studija / 4-year prospective cohort study	70	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nema razlike u broju blasta, R-IPSS skor, stopi transformacije u akutnu leukemiju, povoljnoj citogenetici niti preživljenju između dvije grupe / No observed difference in blast number, R-IPSS, transformation rate, favorable cytogenetics or survival between 2 groups</li> </ul>
Komrokji RS i sur. / et al. <sup>10</sup>	2016.	Multicentrična retrospektivna „case control“ studija / Multicentric retrospective case-control study	1408	<ul style="list-style-type: none"> <li>28% bolesnika s MDS-om imalo je AB / 28% of MDS patients had AD</li> <li>Najčešća AB: hipotireoza (44%) / Most common AD: hypothyroidism (44%)</li> <li>AB se češće javljaju u žena, u onih s MDS RA i RCMD-om; povezane su s manjom ovisnošću o transfuzijama / AD more common in women with MDS RA and RCMD, associated with less transfusion dependence</li> <li>Bolje preživljenje u bolesnika s AB / Better survival of patients with AD</li> <li>Manje transformacija u AML kod bolesnika s AB / Less AML transformations in patients with AD</li> </ul>
Seguier J i sur. / et al. <sup>14</sup>	2019.	Monocentrična retrospektivna „case control“ studija / Monocentric retrospective case-control study	801	<ul style="list-style-type: none"> <li>11% bolesnika s MDS-om imalo je AB / 11% of patients with MDS had AD</li> <li>Najčešća AB: poliartritis (25%) / Most common AD: polyarthritis (25%)</li> <li>Bolje preživljenje u bolesnika s AB kod MDS-a niskog rizika / Better survival in patients with AD and low-risk MDS</li> <li>Lošije preživljenje ukoliko AB prethodi pojavi MDS-a / Worse survival if AD evolves before MDS</li> </ul>
Montoro J i sur. / et al. <sup>15</sup>	2018.	Monocentrična retrospektivna „case control“ studija / Monocentric retrospective case-control study	142	<ul style="list-style-type: none"> <li>27,5% bolesnika s MDS-om imalo je kliničku AB / 27.5% of patients with MDS had a clinically overt AD</li> <li>Najčešća AB: hipotireoza (26,2%) / Most common AD: hypothyroidism (26.6%)</li> <li>Lošije preživljenje kod bolesnika s AB, posebno kod onih s MDS-om niskog rizika / Worse survival in patients with AD, especially in low-risk MDS</li> <li>AB su povezane sa ženskim spolom, izraženijom anemijom i višim R-IPSS-om / AD associated with female sex, worse anemia and higher R-IPSS</li> </ul>

Kratice: AB – autoimunosna bolest, MDS – mijelodisplastični sindrom, OR – *odds ratio*, R-IPSS – revidirani internacionalni prognostički scoring sustav, RA – refraktorna anemija, RCMD – refraktorna citopenija s multilinijskom displazijom

IPSS-R-om.<sup>15</sup> Podtipovi MDS-a češće povezani s autoimunosnim poremećajima jesu MDS s displazijom jedne linije i MDS s ekscesom blasta.<sup>16</sup>

Ako je autoimunosnu manifestaciju pridruženu MDS-u prema kliničkoj procjeni potrebno liječiti, intenzivna imunosupresivna terapija glukokortikoidima

pokazala se učinkovito (1–2 mg/kg/dnevno prednizona).<sup>17</sup> Koriste se i nesteroidni imunosupresivni lijekovi (npr. azatioprin i ciklofosamid), no češće u kontekstu pokušaja *steroid sparinga*. Što se tiče hematološkog odgovora samog MDS-a, rezultati studija su kontradiktorni, prema nekim studijama<sup>18</sup> imunosupresivno liječenje poboljšava i sam MDS (poboljšanje citopenije, smanjena potreba za transfuzijama, citogenetski odgovor), dok prema drugim studijama takvog učinka nema.<sup>7</sup>

Deregulacija imunosnog sustava zajednička je u autoimunskim bolestima i MDS-u, što može objasniti njihovu čestu pridruženost.<sup>10,19</sup> Na to ukazuju česte pojave autoimunskih fenomena prije postavljanja dijagnoze MDS-a.<sup>12</sup> U MDS-u niskog rizika dominira učinak citotoksičnih limfocita na stanice hematopoeze, a kod visokorizičnoga bijeg maligno promijenjenih stanica od nadzora imunosnog sustava.<sup>19</sup> Kod visokorizičnih pacijenata radi se o povećanom broju regulatornih limfocita T<sup>20</sup>, što je povezano s lošijom prognozom, a poremećena funkcija NK-stanica doprinosi bijegu malignog klona imunosnom nadzoru.<sup>21</sup> Opažena je i poremećena diferencijacija limfocita B, što je u skladu s visokim postotkom pacijenata s MDS-om koji stvaraju autoantitijela.<sup>22</sup> Uočena je povećana koncentracija proupalnih citokina, kao što su TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 i IL-8.<sup>23,24</sup>

Na opisane imunosne abnormalnosti djelomično se može utjecati hipometilirajućim agensima, koji smanjuju broj regulatornih limfocita T i pojačavaju tumorsupresorski efekt NK-stanica.<sup>25,26</sup> U nekim studijama zabilježen je povoljan klinički odgovor autoimune bolesti tijekom liječenja azacitidinom.<sup>14</sup> S druge strane, kod nekih autoimunskih bolesti povezanih s MDS-om deplecija limfocita B rituksimabom može imati značajan klinički učinak.<sup>27</sup> Uz navedeno, prema nekim autorima postignut je značajan hematološki odgovor liječenjem antitimocitnim imunoglobulinom i ciklosporinom u mladih pacijenata s hipoplastičnom koštanom srži, trisomijom kromosoma 8 i prisutnim HLADR15.<sup>28</sup> Liječenje alemtuzumabom je isto tako kod nekih pacijenata s MDS-om rezultiralo dugotrajnim i održanim hematološkim odgovorima.<sup>29</sup> Dakle, moguće je da autoimunosna bolest povoljno odgovori na terapiju specifičnu za MDS, ali i obrnuto.<sup>30</sup>

### Zaključak

Kod prikazane bolesnice radilo se o autoimunskim manifestacijama i deregulaciji imunosnog sustava i prije postavljanja dijagnoze mijelodisplastičnog sindroma. Također, treba istaknuti da klinička prezentacija autoimunosne bolesti u ove bolesnice nije u skladu s onime što literatura navodi kao najčešće fenomene, a to su vaskulitični sindromi. Nadalje, postavlja se pitanje je li kontinuirana dugogodišnja terapija glukokor-

tikoidom na neki način „maskirala“ imunosno zbivanje u koštanoj srži i dovela do kasnije dijagnoze mijelodisplastičnog sindroma, što otvara brojna druga pitanja za prospektivna istraživanja i buduće smjernice. Prognoza liječenja autoimunosne bolesti u kontekstu MDS-a nije sasvim razjašnjena, na što utječe svakako biološka i klinička heterogenost i jedne i druge skupine bolesti, te za sada nemamo jasne smjernice o tome kako započeti liječenje i kako će terapija utjecati na obje bolesti. S obzirom na to da je kvaliteta dokaza malog broja, većinom retrospektivnih studija ograničena, potrebna su prospektivna istraživanja temeljena na novim spoznajama o patofiziološkoj povezanosti s autoimunskim fenomenima.

### INFORMACIJA O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

### INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

### DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: AZK, IMS MN

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: AZK, MN

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: AZK, AK

KRITIČKA REVIZIJA: AZK, IMS

### LITERATURA

- Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet*. 2014;383(9936):2239–52.
- Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1872–85.
- Dalamaga M, Petridou E, Cook FE, Trichopoulos D. Risk factors for myelodysplastic syndromes: a case-control study in Greece. *Cancer Causes Control*. 2002;13(7):603–8.
- Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer*. 2009;100(5):822–8.
- Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR. Chronic Immune Stimulation Might Act as a Trigger for the Development of Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2897.
- Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N i sur. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology*. 2016;55(2):291–300.
- Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology*. 2004;43(5):626–32.
- Jachiet V, Fenaux P, Sevoyan A, Hakobyan Y, Ades L, Fain O i sur. Inflammatory and Immune Disorders Associated with Myelodysplastic Syndromes. *Hemato*. 2021;2(2):329–46.



9. Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(11):2083–92.
10. Komrokji RS, Kulasekararaj A, Al Ali NH, Kordasti S, Bart-Smith E, Craig BM i sur. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2016;91(5):E280–3.
11. Morioka N, Otsuka F, Nogita T, Igisu K, Urabe A, Ishibashi Y. Neutrophilic dermatosis with myelodysplastic syndrome: nuclear segmentation anomalies of neutrophils in the skin lesion and in peripheral blood. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23(2 Pt 1):247–9.
12. Giannouli S, Voulgarelis M. A comprehensive review of myelodysplastic syndrome patients with autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(12):1679–88.
13. Incalzi RA, Arena V, Capelli A, Gambassi G. Isolated PACNS-like presentation of a systemic vasculitis complicating a myelodysplastic syndrome. *J Intern Med*. 2004 Jun;255(6): 674–9.
14. Seguier J, Gelsi-Boyer V, Ebbo M, Hamidou Z, Charbonnier A, Bernit E i sur. Autoimmune diseases in myelodysplastic syndrome favors patients survival: A case control study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):36–42.
15. Montoro J, Gallur L, Merchán B, Molero A, Roldán E, Martínez-Valle F i sur. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes. *Ann Hematol*. 2018 Aug 1;97(8):1349–56.
16. Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, Ades L, Fain O, Mekinian A. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2018;(11):2015–23.
17. Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol*. 1995;91(2):403–8.
18. George SW, Newman ED. Seronegative inflammatory arthritis in the myelodysplastic syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 1992;21(6):345–54.
19. Wang C, Yang Y, Gao S, Chen J, Yu J, Zhang H i sur. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: Clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:123–32.
20. Kordasti SY, Ingram W, Hayden J, Darling D, Barber L, Afzali B i sur. CD4+CD25high Foxp3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2007;110(3):847–50.
21. Hejazi M, Manser AR, Fröbel J, Kündgen A, Zhao X, Schönberg K i sur. Impaired cytotoxicity associated with defective natural killer cell differentiation in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2015;100(5):643–52.
22. Sternberg A, Killick S, Littlewood T, Hatton C, Peniket A, Seidl T i sur. Evidence for reduced B-cell progenitors in early (low-risk) myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2005;106(9):2982–91.
23. Gañán-Gómez I, Wei Y, Starczynowski DT, Colla S, Yang H, Cabrero-Calvo M i sur. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2015;29(7):1458–69.
24. Pardanani A, Finke C, Lasho TL, Al-Kali A, Begna KH, Hanson CA i sur. IPSS-independent prognostic value of plasma CXCL10, IL-7 and IL-6 levels in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2012;26(4):693–9.
25. Mailloux AW, Sugimori C, Komrokji RS, Yang L, Maciejewski JP, Sekeres MA i sur. Expansion of effector memory regulatory T cells represents a novel prognostic factor in lower risk myelodysplastic syndrome. *J Immunol*. 2012;189(6):3198–208.
26. Sohlberg E, Pfefferle A, Andersson S, Baumann BC, Hellström-Lindberg E, Malmberg KJ. Imprint of 5-azacytidine on the natural killer cell repertoire during systemic treatment for high-risk myelodysplastic syndrome. *Oncotarget*. 2015;6(33): 34178–90.
27. Mekinian A, Dervin G, Lapidus N, Kahn JE, Terriou L, Liozon E i sur. Biologics in myelodysplastic syndrome-related systemic inflammatory and autoimmune diseases: French multicenter retrospective study of 29 patients. *Autoimmun Rev*. 2017;16(9):903–10.
28. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2505–11.
29. Sloand EM, Olmes MJ, Shenoy A, Weinstein B, Boss C, Loeliger K i sur. Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. *J Clin Oncol*. 2010; 28(35):5166–73.
30. Fozza C, La Nasa G, Caocci G. The Yin and Yang of myelodysplastic syndromes and autoimmunity: The paradox of autoimmune disorders responding to therapies specific for MDS. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Oct 1;142:51–7.

