

Υποπλαστικά και ινωτικά μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ)

Νικόλαος Κ. Γιαννακούλας, Παναγιώτα Ματσουκά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Δύο σπάνιοι σχετικά τύποι μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (ΜΔΣ) είναι τα υποπλαστικά (Υ-ΜΔΣ) και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα με ίνωση μυελού (Ι-ΜΔΣ). Η παθογένεια και στους δύο υποτύπους αποδίδεται κυρίως σε διαταραχές των κυττάρων του μικροπεριβάλλοντος και σε εκκρινόμενες κυτταροκίνες. Τα υποπλαστικά ΜΔΣ συχνά διακρίνονται δύσκολα από περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας (ΑΑ). Η μεγαλύτερη ηλικία, η γονιδιωματική αστάθεια, ο υψηλότερος αριθμός CD34+ κυττάρων μυελού, οι συχνότερες κυτταρογενετικές ανωμαλίες και η χειρότερη πρόγνωση είναι μερικά από τα χαρακτηριστικά των υποπλαστικών ΜΔΣ που βοηθούν στη διαφορική τους διάκριση από ΑΑ. Από παθογενετική άποψη, τα υποπλαστικά ΜΔΣ συχνά θεωρούνται ως αποτέλεσμα ανοσολογικής απορύθμισης κατά την οποία κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα σε συνδυασμό με αυξημένες προαποπτωτικές κυτταροκίνες οδηγούν σε καταστολή μυελού. Το αντιγόνο στόχος μπορεί να είναι η πρωτεΐνη WT1 ή άλλες πρωτεΐνες που υπερεκφράζονται στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Η κυτταροβρίθεια φαίνεται να μην επηρεάζει την πρόγνωση ή την ανταπόκριση στη θεραπεία. Ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ και με HLA DR15 φαίνεται να ανταποκρίνονται σε σημαντικό ποσοστό στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία (αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, κυκλοσπορίνη), ενώ νεότεροι ασθενείς με συμβατό δότη μπορεί να ωφεληθούν από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Τα ΜΔΣ με ίνωση του μυελού χαρακτηρίζονται από μέτριες ή σοβαρές κυτταροπενίες. Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στην οστομυελική βιοψία και η διαφορική διάγνωση γίνεται από την πρωτοπαθή μυελοϊνωση και άλλες καταστάσεις με ίνωση μυελού. Τα κύρια ιστολογικά ευρήματα στα ινωτικά ΜΔΣ είναι η τριγραμμική δυσπλασία με προεξάρχουσα δυσμεγακαρουποίηση, οι ίνες ρετικουλίνης ή σπάνια κολλαγόνου και οι ομάδες CD34+ βλαστικών κυττάρων. Η πρόγνωση είναι κακή και η λευχαιμική εκτροπή είναι η συνήθης αιτία θανάτου. Θεραπευτικές επιλογές αποτελούν τα κορτικοστεροειδή, τα αναβολικά καθώς και άλλα υποστηρικτικά μέτρα. Η αλλογενής μεταμόσχευση αποτελεί τη μόνη θεραπευτική επιλογή ίασης σε νεότερους ασθενείς.

Haema 2012; 3(2): 117-124 Copyright EAE

ΥΠΟΠΛΑΣΤΙΚΑ ΜΔΣ

Εισαγωγή

Τα υποπλαστικά ή υποκυτταρικά ΜΔΣ (Υ-ΜΔΣ) είναι σχετικά σπάνιος υπότυπος (περίπου 10%)^{1,2} που συχνά αλληλοεπικαλύπτεται με περιπτώσεις επίκτητης απλαστικής αναιμίας (ΑΑ) και θεωρείται αποτέλεσμα σημαντικής

ανοσολογικής δυσλειτουργίας.³ Υποκυτταρικός θεωρείται ο μυελός με κυτταροβρίθεια <30% σε ασθενείς ηλικίας <60 ετών ή <20% σε ασθενείς >60 ετών.² Πρέπει να αποκλείονται περιπτώσεις προηγούμενης έκθεσης σε τοξικούς παράγοντες επειδή υποκυτταρικός μυελός μπορεί να εμφανιστεί και σε περιπτώσεις ΜΔΣ μετά μυελοτοξική θεραπεία (therapy-related MDS).⁴ Στην WHO ταξινόμηση τα υποπλαστικά ΜΔΣ, ανήκουν στην ομάδα των «αταξινόμητων» και η αιτιολογία τους παραμένει αδιευκρίνιστη αν και η ανταπόκρισή τους στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, υποδεικνύει τον ρόλο των Τ-λεμφοκυττάρων ή άλλων ανοσοδραστικών κυττάρων του στρώματος του μυελού στην παθογένειά τους.⁵

¹Λέκτορας Παθολογίας-Αιματολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

²Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Αιματολογική Κλινική ΠΓΝ Λάρισας, Βιόπολις, 41100, τηλ.-fax: 2413501625, e-mail: ngiannak@med.uth.gr - pmatsouka@med.uth.gr

Παθολογία

Κυτταρογενετική- μοριακές τεχνικές

Η κυτταρογενετική μελέτη είναι ιδιαίτερα σημαντική τόσο για τη διάγνωση όσο και για την πρόγνωση των ΜΔΣ. Καρυστυπικές ανωμαλίες ανευρίσκονται μόλις στο 12.5% των Υ-ΜΔΣ έναντι 44.6% των υπολοίπων ΜΔΣ.⁶ Οι διαφορές αυτές βέβαια μπορεί να αποδοθούν και στην επάρκεια του δείγματος για κυτταρογενετική ανάλυση. Το συχνότερο καρυστυπικό εύρημα στα Υ-ΜΔΣ είναι ελλείψεις/ μονοσωμίες των χρωμοσωμάτων 5, 7, 1q και 20q, ενώ τρισωμία 8 παρατηρείται συχνά και σε περιπτώσεις ΑΑ.^{1,6} Περισσότερες διαταραχές αποκαλύπτονται με FISH, ιδιαίτερα σε ασθενείς με φυσιολογικό καρυότυπο.

Υπόθεση για την παθολογία των Υ-ΜΔΣ

Από παθολογική άποψη είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η ΑΑ και τα ΜΔΣ έχουν αρκετά αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά, όπως η εμφάνιση κλώνου PNH⁷ και η ανάπτυξη Τ-λεμφοκυτταρο-επαγόμενης μυελοκαταστολής, δείχνοντας ότι τουλάχιστον σε κάποιες περιπτώσεις υπάρχει κοινός παθολογικός μηχανισμός.^{4,8} Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα υποστηρίζουν την ιδιαίτερα σημαντική δράση του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθολογία τουλάχιστον ορισμένων περιπτώσεων ΜΔΣ.

Η παρουσία απόπτωσης, προκαλούμενης μέσω κυτταροκινών όπως ο tumor necrosis factor-α (TNFα) και η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) είναι υψηλή τόσο στα Υ-ΜΔΣ, όσο και στα ορθο-υπερκυτταρικά ΜΔΣ.⁹ In vitro μελέτες έχουν δείξει την παρουσία αυτόλογων κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων που αναστέλλουν την αιμοποίηση σε σημαντικό ποσοστό ασθενών όλων των κατηγοριών ΜΔΣ.¹⁰ Αν και τα Τ-λεμφοκύτταρα δεν ανήκουν στον δυσπλαστικό κλώνο εμφανίζουν υψηλή συχνότητα ανασυνδυασμών της Vβ περιοχής του Τ-κυτταρικού υποδοχέα, γεγονός που υποστηρίζει την παρουσία Τ-κλωνικών πληθυσμών σ' αυτόν τον υπότυπο των ΜΔΣ.

Σε διαδοχικές μελέτες η Sloan και συν.¹¹ διαπίστωσαν ότι ο μηχανισμός της ανοσολογικά προκαλούμενης βλάβης του μυελού έχει σαφέστερα προσδιοριστεί σε ασθενείς που φέρουν τρισωμία 8 σαν μοναδική καρυστυπική ανωμαλία. Τα τρισωμικά κύτταρα παρουσιάζουν δείκτες πρόωμης απόπτωσης (FAS+, Annexin+) και αποτελούν ανοσολογικό στόχο των Vβ κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων. Στις καλλιέργειες η απομάκρυνση των Τ-λεμφοκυττάρων ενόησε την ανάπτυξη των αποικιών με τρισωμία 8. Αυτός ο δυσπλαστικός κλώνος υπερεκφράζει c-myc, cyclin D1 και survivin (αντιαποπτωτική πρωτεΐνη) και σε σχέση με τα διπλοειδικά κύτταρα επιβιώνει παρά την ανοσολογική επίθεση.¹²

Νεότερες τεχνικές όπως η μελέτη του πολυμορφισμού απλών νουκλεοτιδίων (SNPs) με μικροσυστοιχίες (Affymetrix arrays) αποκαλύπτουν κρυφές γονιδιωμα-

τικές βλάβες, όπως μεταλλάξεις και υπερεκφραση γονιδίων, που λειτουργώντας σαν αντιγόνα, προκαλούν την δημιουργία αυτοαντιδρώντων Τ-λεμφοκυτταροτοξικών κλώνων. Οι μοριακές μελέτες με τις ανωτέρω τεχνικές έδειξαν ότι ο μεταγραφικός παράγων WT1 υπερεκφράζεται στα ΜΔΣ και ιδιαίτερα στα κύτταρα με τρισωμία 8. Ο WT1 προκαλεί απαντήσεις μέσω TNF-α και IL2, CD8+ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, που αναγνωρίζουν σαν στόχο το WT1 αντιγόνο.¹³ Υπάρχουν και άλλες πρωτεΐνες, που αναγνωρίζονται σαν αντιγόνα και προκαλούν ανοσολογική απάντηση όπως η PR1 ή η πρωτεΐνη-3 που υπερεκφράζεται στην ΟΜΛ και τα ΜΔΣ, και αποτελούν ανοσολογικούς στόχους των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων, που επιλεκτικά λύουν κύτταρα ΟΜΛ.¹⁴

Τέλος αναφέρεται και η αυτοφαγία στον μηχανισμό ανάπτυξης μυελοδυσπλασίας μέσω της βλάβης των μιτοχονδρίων¹⁵, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες για τα υποπλαστικά ΜΔΣ.

Κλινική εικόνα – Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση

Υ-ΜΔΣ παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες. Δεν έχει σημαντικές διαφορές με τα ορθο-υπερκυτταρικά ως προς την ηλικία εμφάνισης, αν και υπάρχει τάση εμφάνισης σε νεότερες ηλικίες.^{1,2} Τα Υ-ΜΔΣ εκδηλώνονται με σημαντικές κυτταροπενίες, εύρημα που μπορεί να θέσει ισχυρά την πιθανότητα επίκτητης ΑΑ. Η πτωχή σε κυτταρικά στοιχεία μυελική αναρρόφηση λόγω της ύπαρξης λίπους στο μυελό δημιουργεί συχνά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με την επίκτητη ΑΑ. Δυσπλαστικά χαρακτηριστικά εκτός από δυσερυθροποίηση παρατηρούνται λιγότερο συχνά στα υποπλαστικά, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα ΜΔΣ. Μεγαλοβλαστοειδή χαρακτηριστικά έχουν περιορισμένη διαγνωστική ειδικότητα για τη διάγνωση ΜΔΣ είναι συχνά ευρήματα και στην ΑΑ. Σύμφωνα με τα κριτήρια FAB, οι περισσότερες περιπτώσεις Υ-ΜΔΣ ταξινομούνται ως ανθεκτική αναιμία (66.7% σε μια σειρά)¹ και συνήθως ανήκουν στην κατηγορία των χαμηλού ή ενδιάμεσου-1 κινδύνου κατά IPSS και WPSS. Η απουσία αυξημένου αριθμού βλαστών καθώς και η συχνά παρατηρούμενη μεσεγγυματική αντίδραση με αύξηση του αριθμού των μαστοκυττάρων, πλασματοκυττάρων και αντιδραστικών λεμφοζιδίων κάνουν συχνά τη διάκριση από την ΑΑ με μορφολογικά μόνο κριτήρια προβληματική. Σε έναν σημαντικό υποκυτταρικό μυελό, η ανίχνευση υπολειμματικής μεγακαρυοποίησης, ειδικά σε συνδυασμό με δυσμεγακαρυοποίηση και η ανεύρεση ινών ρετικουλίνης σαφώς υποστηρίζουν τη διάγνωση Υ-ΜΔΣ.

Τα Υ-ΜΔΣ έχουν μεγαλύτερο αριθμό CD34+ κυττάρων, αυξημένο proliferating cell nuclear antigen (PCNA)¹⁶, μεγαλύτερη συχνότητα καρυστυπικών ανωμαλιών των χρωμοσωμάτων 5 και 7 και μικρότερη έκφραση TNFR1,2 στα

CD34+ κύτταρα του μυελού,¹⁷ ευρήματα που μπορεί να βοηθήσουν σημαντικά τη διαφορική διάγνωση από ΑΑ. Η διάκριση από την ΑΑ είναι σημαντική, επειδή η εξέλιξη προς ΟΜΛ παρατηρείται συχνότερα στα Υ-ΜΔΣ σε σχέση με τη ΑΑ.¹⁸ Διαφορική διάγνωση των Υ-ΜΔΣ πρέπει επίσης να γίνεται από τριχωτή λευχαιμία και από αυτοάνοσα και λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (π.χ. LGL).

Πρόγνωση

Τα τρέχοντα προγνωστικά συστήματα IPSS (International Prognostic Scoring System) και WPSS (WHO classification-based Prognostic Scoring System) δεν εκτιμούν την πιθανή προγνωστική αξία της κυτταροβρίθειας του μυελού. Επόμενες μελέτες προσπάθησαν να απαντήσουν στο ερώτημα αυτό. Φαίνεται πως από τους ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου, όσοι έχουν υποκυτταρικό μυελό έχουν καλύτερη πρόγνωση και μικρότερη πιθανότητα εξέλιξης σε ΟΜΛ, σε σχέση με τους ασθενείς με ορθο-υπερκυτταρικό μυελό.^{2,18,19}

Αναδρομική ανάλυση μεγάλου αριθμού ασθενών με ΜΔΣ έδειξε ότι οι ασθενείς με Υ-ΜΔΣ ήταν νεότερης ηλικίας, είχαν ηπιότερη αναιμία αλλά σημαντικότερη ουδετεροπενία και θρομβοπενία ενώ η κατανομή τους με βάση την ομάδα κινδύνου και τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια με τους ασθενείς των υπολοίπων ΜΔΣ. Παρ' όλο που ο θεραπευτικός αλγόριθμος που ακολουθήθηκε δεν καθορίστηκε με βάση την κυτταροβρίθεια, οι ασθενείς με Υ-ΜΔΣ είχαν καλύτερη συνολική επιβίωση σε όλα τα IPSS και τις κυτταρογενετικές ομάδες.¹⁸ Μια άλλη πρόσφατη μελέτη αναφέρει επίσης καλύτερη πρόγνωση για ασθενείς χαμηλού κινδύνου με υποπλαστικό μυελό σε σύγκριση με ορθοκυτταρικό ή υπερκυτταρικό μυελό.¹⁹

Αντίθετα σε πρόσφατη μελέτη²⁰ δεν βρέθηκαν διαφορές στην επιβίωση ανάμεσα στους ασθενείς με ΜΔΣ και υποπλαστικό ή ορθο-υπερκυτταρικό μυελό. Πολυπαραγοντική ανάλυση στο σύνολο των ασθενών προσδιόρισε ως ανεξάρτητους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες την κακή κατάσταση ικανότητας, τα δυσμενή κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά (ανωμαλίες χρωμοσώματος 7 ή σύνθετες), την αναιμία (Hb<10gr/dl), το αυξημένο ποσοστό βλαστών μυελού (>5%) και την αυξημένη LDH (>600 IU/L). Με βάση τα χαρακτηριστικά αυτά, ένα νέο προγνωστικό μοντέλο διέκρινε 3 ομάδες ασθενών ανεξάρτητα από το IPSS, με σημαντικές διαφορές στην επιβίωσή τους. Οι ασθενείς που έλαβαν ανοσοτροποποιητική θεραπεία (αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη/κυκλοσπορίνη) είχαν καλύτερη διάμεση επιβίωση και ολική επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν υποστηρικτική θεραπεία, απομεθυλωτικούς παράγοντες ή χημειοθεραπεία.²⁰ Σε σύγκριση με την ΑΑ, η πρόγνωση των υποπλαστικών ΜΔΣ είναι ανάμεσα στην πρόγνωση της σοβαρής ΑΑ και της πολύ σοβαρής ΑΑ.²¹

Θεραπεία

Αρχές Θεραπείας

Οι κυτταροπενίες και η εξέλιξη σε ΟΜΛ αποτελούν τα αίτια θανάτου στους ασθενείς με ΜΔΣ. Σε αρκετά κέντρα η θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με Υ-ΜΔΣ είναι παρόμοια με αυτή των ασθενών με ΑΑ. Εντούτοις, η επιλογή της θεραπείας πρέπει να βασίζεται στην ηλικία, την ύπαρξη συμβατού δότη, τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά και την παρουσία βλαστών στο μυελό. Νεώτεροι ασθενείς με συμβατό συγγενή δότη και δυσμενή κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά ή υψηλό IPSS πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, ενώ υποστηρικτική θεραπεία (αυξητικοί παράγοντες) ανοσοκατασταλτική θεραπεία (ΑΤΓ, κυκλοσπορίνη), ανοσοτροποποιητική (λεναλιδομίδη, θαλιδομίδη) και υπομεθυλωτικοί παράγοντες (αζακυτιδίνη, δεσιταμπίνη) μπορεί να ωφελήσουν μεγαλύτερους ασθενείς με συνοδά προβλήματα, καθώς και όσους δεν έχουν συμβατό δότη. Εκτός κλινικών πρωτοκόλλων η επιλογή της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται.

Ανοσοκατασταλτική Θεραπεία

Η υπόθεση της εμπλοκής ανοσολογικών μηχανισμών στην μη αποδοτική αιμοποίηση απετέλεσε τη θεωρητική βάση για τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών θεραπειών για την αντιμετώπιση της πανκυτταροπενίας στα ΜΔΣ. Μετά την επιτυχή χορήγηση της αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης (ΑΤΓ) σε ασθενείς με ΑΑ, πολλοί ερευνητές στη δεκαετία του 1980 χορήγησαν την ίδια θεραπεία σε ασθενείς με Υ-ΜΔΣ, με σημαντική βελτίωση της αιματολογικής εικόνας σε αρκετούς από αυτούς^{22,23} καθώς και σε ασθενείς με ορθο-υπερπλαστικά ΜΔΣ.²⁴ Σήμερα υπάρχουν δεδομένα από περισσότερα από 10 κέντρα με μεγάλο αριθμό ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ανοσοκατασταλτική θεραπεία στα πλαίσια κλινικών πρωτοκόλλων.²⁵⁻²⁸

Η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιήθηκε τόσο για την κυτταροτοξική της δράση εναντίον των Τ-λεμφοκυττάρων αλλά και λόγω των ανοσοτροποποιητικών της ιδιοτήτων, κυρίως μέσω της αναστολής παραγωγής IL-2. Παράμετροι που προδικάζουν καλή ανταπόκριση είναι η παρουσία ευνοϊκών καρυοτυπικών διαταραχών, το χαμηλό IPSS και η παρουσία HLA-DR B1-1501.^{29,30} Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κυκλοσπορίνη ποικίλει και φτάνει το 60% σε μερικούς ασθενείς χαμηλού κινδύνου, ανεξάρτητα από κυτταροβρίθεια^{29,30} ενώ υπάρχουν και μελέτες που έδειξαν απουσία ανταπόκρισης και μη αποδεκτή τοξικότητα όταν η κυκλοσπορίνη χορηγήθηκε σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.³¹

Η χορήγηση ΑΤΓ αλόγου (horse), και πιο πρόσφατα κουνελιού (rabbit), έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΑ και ΜΔΣ.

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η ATG αλληλεπιδρά με τα δένδριτικά κύτταρα και αναστέλλει την επικοινωνία ανάμεσα στα T-λεμφοκύτταρα και τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.³² Άλλα *in vitro* δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο της ATG στην έκπτωση ρυθμιστικών κυττάρων.³³ Αιματολογική ανταπόκριση, δηλαδή ανεξαρτητοποίηση από μεταγίσεις ερυθρών και αύξηση ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων εμφανίζεται στο 30-50% των ασθενών. Ευνοϊκοί παράγοντες ανταπόκρισης στη θεραπεία με ATG με ή χωρίς κυκλοσπορίνη αποτελούν η ύπαρξη Y-MΔΣ ή MΔΣ τύπου RA κατά FAB, η νεαρή ηλικία του ασθενούς, ο φυσιολογικός καρυότυπος, το πρώιμο στάδιο νόσου, η μικρή διάρκεια εξάρτησης από μεταγίσεις, η παρουσία PNH κλώνου και το HLA-DR15. Ασθενείς με Y-MΔΣ φαίνεται ότι παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης που αγγίζουν το 52%, αν και ανταποκρίσεις αναφέρονται και σε ορθο-υπερκυτταρικά MΔΣ.^{23,34,35} Η έκβαση των ασθενών με χαμηλού κινδύνου MΔΣ που έλαβαν ATG, με ή χωρίς κυκλοσπορίνη σε διάφορα πρωτόκολλα στο NIH δημοσιεύτηκε πρόσφατα. Από 129 ασθενείς που έλαβαν ATG, ανταποκρίθηκαν 30% (9% CR), ενώ ανταποκρίθηκαν περισσότερο (48%) οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό ATG και κυκλοσπορίνης. Παράγοντες που επηρέασαν την ανταπόκριση ήταν η μικρότερη ηλικία (<60 έτη), το χαμηλό IPSS, η θετικότητα HLA-DR15 και η χρήση συνδυασμού ATG και κυκλοσπορίνης. Παρ'όλο που οι ανταποκρίσεις ήταν ανεξάρτητες της κυτταροβρίθειας, οι πλήρεις ανταποκρίσεις ήταν πιο συχνές στους ασθενείς με Y-MΔΣ. Από την ίδια μελέτη προκύπτει πώς η επιβίωση των ασθενών ηλικίας <60 ετών με χαμηλό/ενδιάμεσο-1 IPSS που αντιμετωπίστηκαν με ανοσοκατασταλτική θεραπεία ήταν καλύτερη από αυτή ιστορικών controls που αντιμετωπίστηκαν με υποστηρικτική αγωγή, ενώ πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η κυτταροβρίθεια δεν επηρέαζε την επιβίωση.³⁶ Αντίθετα, μελέτες από τη Mayo Clinic²⁸ και το MDACC²⁴ δεν έδειξαν ανταπόκριση στη χορήγηση ATG με ή χωρίς κυκλοσπορίνη, ίσως λόγω συμμετοχής ηλικιωμένων ασθενών με περίσσεια βλαστών.

Σύγκριση της ATG από άλογο (15 mg/kg/d) με την ATG από κουνέλι (3.75 mg/kg/d) σε 35 ασθενείς δεν έδειξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο σκευάσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (ανταπόκριση 35-40%) και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.³⁷ Πρόσφατα δημοσιευμένη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ATG και κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με MΔΣ συγκρινόμενη με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (best supportive care) οδηγεί σε καλύτερη αιματολογική ανταπόκριση αλλά δεν μεταβάλλει την συνολική επιβίωση.³⁸

Παρόλη την ανησυχία για διαφυγή ενός κακοήθους κλώνου, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν συνδυάστηκε ποτέ με αύξηση της εμφάνισης λευχαιμίας.³⁶ Μελέτη με κλασική κυτταρογενετική και FISH σε ασθενείς με MΔΣ πριν και μετά ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν έδειξε

κλωνική επέκταση παρά μόνο σε ασθενείς με τρισωμία 8. Τα κύτταρα με τρισωμία 8 αυξάνουν σε ασθενείς με ενδιάμεσο-1 IPSS μετά ATG όταν τα ειδικά για τον κλώνο κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα περιορίζονται. Ο κλώνος της τρισωμίας 8 αυξάνεται αλλά καταφέρνει να διατηρεί φυσιολογική αιμοποίηση για μεγάλες περιόδους.¹¹

Αν και ο ρόλος της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στα MΔΣ έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα σημαντικός, η σοβαρή τοξικότητα που μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη χορήγησή της και οι μακροχρόνιες ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις οδηγούν ενίοτε σε δισταγμό για τη χρήση της. Η κατάλληλη επιλογή ασθενών για χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας επιτρέπει την επίτευξη μακροχρόνιων ανταποκρίσεων χωρίς την ανάγκη επαναλαμβανόμενων συνεδριών συντήρησης. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα μπορούσε να επιλεγεί αντί για απομεθυλιωτικούς παράγοντες σε νεαρής ηλικίας ασθενείς με MΔΣ που δεν έχουν λάβει άλλη θεραπεία, με χαμηλού ή ενδιάμεσου-1 κινδύνου MΔΣ και με HLA-DR15.

Νεώτερες θεραπείες

Σε μελέτη φάσης I/II η χορήγηση alemtuzumab (αντι-CD52) 10 mg/d για 10 μέρες έδωσε ποσοστό ανταπόκρισης 77% σε ενδιάμεσου-1 και 57% σε ενδιάμεσου-2 κινδύνου MΔΣ.³⁹ Η λεναλιδομίδη μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με MΔΣ ανεξάρτητα κυτταρογενετικής ανωμαλίας, αλλά φαίνεται πως καλύτερες ανταποκρίσεις επιτυγχάνονται από ασθενείς με Del-5q (76% έναντι 43% των ασθενών χωρίς Del-5q).⁴⁰ Ωστόσο δεν έχει μελετηθεί η δράση της λεναλιδομίδης ειδικά στα Y-MΔΣ.

Η πρόγνωση μετά αλλογενή μεταμόσχευση φαίνεται να επηρεάζεται μάλλον από τη βαρύτητα του MΔΣ, την ηλικία και την κατάσταση ικανότητας παρά από την κυτταροβρίθεια του μυελού. Η παρουσία αυξημένου αριθμού βλαστών μυελού επηρεάζει επίσης αρνητικά την έκβαση των ασθενών.^{41,42} Ασθενείς με Y-MΔΣ που έχουν λάβει πάνω από 20-25 μεταγίσεις ερυθροκυττάρων ή έχουν φερριτίνη >1000 μg/L πρέπει να υποβάλλονται σε αποσιδήρωση, με βάση δημοσιευμένες οδηγίες.

MΔΣ ΜΕ ΙΝΩΣΗ

Ορισμός

Ένας άλλος υπότυπος των MΔΣ που δεν αναγνωρίζονται σαν ξεχωριστή οντότητα από την αναθεωρημένη WHO ταξινόμηση αλλά ανήκει στην ομάδα των «αταξινόμητων» είναι το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο με ίνωση (I-MΔΣ).¹ Περίπου 5-10% των MΔΣ έχουν σημαντική ίνωση στο μυελό (ίνες ρετικουλίνης ή σπανιότερα ίνες κολλαγόνου) κατά τη διάγνωση,⁴³⁻⁴⁴ ενώ ίνωση βαθμού-1 βρέθηκε σε 43% των ασθενών με πρωτοπαθές MΔΣ.⁴⁵

Αξιοσημείωτο είναι ότι >50% των ΜΔΣ μετά μυελοτοξική θεραπεία έχουν ίνωση.⁴⁶ Για το χαρακτηρισμό του βαθμού της ίνωσης μυελού χρησιμοποιείται το σύστημα που έχει προταθεί από τους Manoharan et al.⁴⁷ ενώ πρόσφατα μια ομάδα ειδικών (European Myelofibrosis network, EUMNET) δημιούργησε μια πρόταση για την ημιποσοτική εκτίμηση της ίνωσης μυελού.⁴⁸

Παθογένεια - Διάγνωση

Η παθογένεια της ίνωσης στα ΜΔΣ δεν είναι σαφής. Η αυξημένη έκκριση του παράγοντα TGFβ από τους ινοβλάστες του στρώματος ευδώνει την σύνθεση ινών ρετικουλίνης και κολλαγόνου. Η αύξηση των ινοβλαστών πιστεύεται πως είναι αποτέλεσμα απελευθέρωσης κυτταροκινών όπως TGFβ, και PDGF από τα δυσπλαστικά MKK. Τα I-ΜΔΣ χαρακτηρίζονται από μυελική ανεπάρκεια και σοβαρού βαθμού κυτταροπενίες.⁴⁹ Η οργανομεγαλία είναι ήπια ή απουσιάζει. Η μυελική αναρρόφηση είναι συχνά αδύνατη (dry tap) και έτσι η διάγνωση στηρίζεται στην οστεομυελική βιοψία. Ο μυελός εμφανίζει συχνά πολυγραμμική δυσπλασία με έκδηλη δυσμεγακαρυοποίηση, η οποία χαρακτηρίζεται από μικρομεγακαρυοκύτταρα με υπολοβιώδη πυρήνα μέχρι σπάνια γιγάντιες μορφές, που αντίθετα αποτελούν χαρακτηριστικό της μυελοϊνωσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται αυξημένος αριθμός βλαστών (CD34+) και κυτταρογενετικές διαταραχές των χρωμοσωμάτων 5 και 7.^{43,44,49} Έτσι οι περισσότερες περιπτώσεις θεωρούνται RAEB. Σπάνια περιπτώσεις ανθεκτικής αναιμίας (RA) εμφανίζουν ίνωση και έχουν την ίδια κακή πρόγνωση με τους ασθενείς με ινωτικά RAEB.

Η διαφορική διάγνωση των I-ΜΔΣ περιλαμβάνει άλλες αιματολογικές δυσκρασίες με ίνωση, όπως η οξεία παμμυέλωση με μυελοϊνωση (APMF)⁵⁰ η οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία και άλλοι τύποι ΟΜΛ που συνοδεύονται με ίνωση μυελού. Κλασικά μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα όπως η πρωτοπαθής μυελοϊνωση μπορούν εύκολα να διακριθούν με βάση μορφολογικά χαρακτηριστικά όπως τα μεγάλα ως γιγάντια μεγακαρυοκύτταρα, την παρουσία σπληνομεγαλίας και την απουσία οξείας εμφάνισης συμπτωμάτων, την απουσία καρυοτυπικών ανωμαλιών και την συχνά θετική μετάλλαξη JAK2V617F.^{51,52}

Πρόγνωση

Ασθενείς με I-ΜΔΣ έχουν μικρότερη επιβίωση, που οφείλεται κυρίως στις κυτταροπενίες και τις αυξημένες ανάγκες για μεταγγίσεις και τη γρηγορότερη λευχαιμική εκτροπή σε σύγκριση με τα ΜΔΣ χωρίς ίνωση. Η δυσμενής προγνωστική σημασία της ίνωσης του μυελού στην επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορες μελέτες.^{43,45,49,53} Παρ' όλο που η ίνωση του

μυελού δεν συμπεριλαμβάνεται στα προγνωστικά συστήματα IPSS και WPSS, μερικοί ερευνητές προτείνουν ότι τα I-ΜΔΣ θα έπρεπε να αποτελέσουν ξεχωριστή οντότητα^{44,53} και οι ασθενείς αυτοί να αντιμετωπίζονται με πιο επιθετική θεραπεία σε σχέση με ότι το IPSS και WPSS θα προέβλεπε.

Σε μια πρόσφατη μελέτη⁴⁵ βρέθηκε ότι η ίνωση βαθμού-2 και -3 με βάση σύγχρονες ευρωπαϊκές οδηγίες⁵⁴ και η παρουσία αθροίσεων CD34+ κυττάρων ήταν ανεξάρτητοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες, ανεξάρτητοι του IPSS και του WPSS. Η παρουσία ίνωσης συνδυάζονταν με πολυγραμμική δυσπλασία, αυξημένη κυτταροβρίθεια, περιφερικές κυτταροπενίες, δυσμενή καρυότυπο και αυξημένες ανάγκες σε μεταγγίσεις. Οι ασθενείς με ίνωση βαθμού-2 και -3 έχουν μικρότερη συνολική επιβίωση και επιβίωση χωρίς νόσο. Η μικρότερη επιβίωση οφείλεται στη μυελική ανεπάρκεια και στην αυξημένη συχνότητα εκτροπής προς ΟΜΛ.

Η προγνωστική σημασία της ίνωσης σε ασθενείς με ΜΔΣ, που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων δεν έχει πλήρως μελετηθεί. Σε μια μελέτη δεν βρέθηκε διαφορά στην ολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς υποτροπή και την μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνησιμότητα αναλόγως της ύπαρξης ίνωσης. Ωστόσο, όταν ασθενείς με ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου ΜΔΣ μελετήθηκαν χωριστά, η ύπαρξη ίνωσης μυελού είχε αρνητική επίδραση στην έκβαση τους.⁵⁵

Πρόσφατη αναδρομική μελέτη των Kröger και συν.⁵⁶ σε μεγάλο πληθυσμό ασθενών έδειξε ότι η ίνωση μυελού σε ασθενείς με ΜΔΣ καθυστερεί την εγκατάσταση του μοσχεύματος μετά αλλογενή SCT αλλά μόνο η σοβαρή ίνωση επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση.

Θεραπεία

Η μυελική ίνωση αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, ο οποίος θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν για χορήγηση εντατικότερης θεραπείας σε πρωιμότερο χρόνο. Η μόνη θεραπεία ίασης είναι η αλλογενής μεταμόσχευση, αν και η έκβασή της σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ίνωση δεν είναι ικανοποιητική.⁵⁶ Σε ασθενείς με ινωτικά ΜΔΣ χορηγούνται διάφορες θεραπείες αλλά καμία μελέτη δεν αναφέρεται αποκλειστικά στον πληθυσμό αυτό, ούτε έχει ελεγχθεί η προγνωστική σημασία της ίνωσης στην έκβαση των θεραπειών. Συνεπώς δεν είναι εύκολο να προταθεί θεραπευτικός αλγόριθμος για τους ασθενείς αυτούς.

Η δράση της ερυθροποιητίνης δεν έχει μελετηθεί ειδικά στα ινωτικά ΜΔΣ. Γενικά όμως είναι αποτελεσματική σε ποσοστό 30% σε ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου με μειωμένες ανάγκες σε μεταγγίσεις και χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού,^{57,58} προϋποθέσεις που συχνά δεν πληρούν τα I-ΜΔΣ.

Τα κορτικοστεροειδή ενδείκνυνται επί I-MΔΣ σε μικρές δόσεις 0.3-0.5 mg/kg για αρκετές βδομάδες ανάλογα με την ανταπόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν συνεργική δράση με την ερυθροποιητίνη. Βραχυχρόνιες ανταποκρίσεις έχουν παρατηρηθεί και σε Y-MΔΣ.

Από τα αναβολικά, χρησιμοποιείται η νανδρολόνη 50-100mg ανά 1-2 εβδομάδες ή η δαναζόλη σε δόση 100-200 mg 1-3 φορές ημερησίως από το στόμα. Έχουν αναφερθεί ευνοϊκές ανταποκρίσεις σ' ένα ποσοστό ασθενών με χαρακτηριστικά που δεν προδικάζουν ευνοϊκή ανταπόκριση στη θεραπεία με ερυθροποιητίνη ± GCSF, όπως RCMD, RCMD-RS, ίνωση μυελού κ.λπ.

Σε παλιότερες μελέτες και πριν την χρησιμοποίηση της λεναλιδομίδης, η θαλιδομίδα έχει χρησιμοποιηθεί μόνη ή σε συνδυασμό με ερυθροποιητίνη, τριοξειδίο αρσενικού κ.λπ., με ποικίλη ανταπόκριση (κυρίως παρο-

δική αιματολογική βελτίωση) που ποικίλει από 20-50% με ευνοϊκότερα αποτελέσματα σε ασθενείς χωρίς περίσσεια βλαστών.^{59,60}

Η λεναλιδομίδα μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με MΔΣ ανεξάρτητα κυτταρογενετικής ανωμαλίας αλλά φαίνεται πως οι καλύτερες ανταποκρίσεις επιτυγχάνονται σε ασθενείς με del 5q.⁴⁰ Δεν έχει μελετηθεί η δράση της λεναλιδομίδης ειδικά στα I-MΔΣ. Δεν έχει αναλυθεί μέχρι τώρα η δράση της αζακυτιδίνης σε I-MΔΣ. Εντούτοις, φαίνεται να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς μη επιλέξιμους για αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Η μεταμόσχευση μυελού αποτελεί τη μόνη δυνατή θεραπεία ίασης και πολλοί θεωρούν ότι πρέπει νεώτεροι ασθενείς με I-MΔΣ να κατευθύνονται προς αυτή αν και φαίνεται πως η σοβαρή ίνωση επηρεάζει αρνητικά την έκβασή της.^{55,56}

Hypoplastic and fibrotic myelodysplastic syndromes (MDS)

by Nikolaos K. Giannakoulas, Panagiota Matsouka

Hematology Clinic, University Medical School of Thessalia, General Hospital of Larissa

ABSTRACT: Two distinct and relatively rare subtypes of myelodysplastic syndromes (MDS) are the hypoplastic myelodysplastic syndrome (H-MDS) and the MDS with bone marrow fibrosis (MDS-F). Pathogenesis in both subtypes is attributed mostly to the dysregulation of microenvironmental cells and the secreted cytokines. H-MDS can often hardly be differentiated from AA cases. Older age, genomic instability, higher numbers of CD34 cells, cytogenetic abnormalities and worse survival are some of the characteristics that help in distinguishing between h-MDS and AA. From the pathogenetic point of view, h-MDS seem to be caused by increased apoptosis and an immune attack of myeloid progenitor cells by cytotoxic T-lymphocytes. The target-antigen might be WT1 protein or other proteinases hyper-expressed on clonal hematopoietic cells. Cellularity may not substantially affect either response to therapy or prognosis. Efficient therapy in older age is combination of antithymocyte globulin and cyclosporine although younger patients seem to benefit from stem cell transplantation. MDS-F are characterized by intermediate or severe cytopenias. The diagnosis is mainly based on bone marrow biopsy and is differentiated by primary myelofibrosis and other conditions with marrow fibrosis. The main pathology findings in MDS-F are trilineage dysplasia, dysmegacaryopoiesis, bands of reticulin or collagen and clusters of CD34+ blast cells. Prognosis is poor and leukemic transformation is the usual cause of death. Therapeutic approaches are corticosteroids, anabolic compounds and supportive measures. Allogeneic stem cell transplantation is the only curative therapeutic option in younger patients.

Βιβλιογραφία

1. Maschek H, Kaloutsis V, Rodriguez-Kaiser M, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndrome: incidence, morphology, cytogenetics, and prognosis. *Ann Hematol.* 1993; 66:117-122.
2. Tuzuner N, Cox C, Rowe JM, et al. Hypocellular myelodysplastic syndromes (MDS): new proposals. *Br J Haematol.* 1995;91:612-617.
3. Barrett J, Sauntharajah Y, Molldrem J. Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology? *Semin Hematol.* 2000; 37:15-29.
4. Orazi A, Cattoretti G, Soligo D, et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes: FAB classification, bone marrow histology, and immunohistology in the prognostic assessment. *Leukemia.* 1993; 7:838-847.
5. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, eds. WHO classification of tumors of

- haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008:88-93.
6. Koh Y, Lee HR, Song EY, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndrome (h-MDS) is a distinctive clinical entity with poorer prognosis and frequent karyotypic and FISH abnormalities compared to aplastic anemia (AA) *Leuk Res* 2010; 34:1344-1350.
 7. Luzzatto L, Gianfaldoni G. Recent advances in biological and clinical aspects of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol*. 2006; 84:104-112.
 8. Sloand EM, Rezvani K. The role of the immune system in myelodysplasia: implications for therapy. *Semin Hematol*. 2008; 45:39-48.
 9. Deeg HJ, Beckham C, Loken MR, et al. Negative regulators of hemopoiesis and stroma function in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2000; 37:405-414.
 10. Wlodarski MW, Gondek LP, Nearman ZP, et al. Molecular strategies for detection and quantitation of clonal cytotoxic T-cell responses in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2006; 108:2632-2641.
 11. Sloand EM, Mainwaring L, Fuhrer M, et al. Preferential suppression of trisomy 8 compared with normal hematopoietic cell growth by autologous lymphocytes in patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. *Blood* 2005; 106: 841-851.
 12. Sloand EM, Pfannes L, Chen G, et al. CD34 cells from patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome (MDS) express early apoptotic markers but avoid programmed cell death by up-regulation of antiapoptotic proteins. *Blood* 2007; 109:2399-2405.
 13. Sloand EM, Melenhorst JJ, Tucker ZCG et al T-cell immune responses to Wilms tumor 1 protein in myelodysplasia responsive to immunosuppressive therapy *Blood*. 2011;117(9):2691-2699
 14. Molldrem J, Dermime S, Parker K, et al. Targeted T-cell therapy for human leukemia: cytotoxic T lymphocytes specific for a peptide derived from proteinase 3 preferentially lyse human myeloid leukemia cells. *Blood* 1996; 88:2450-2457.
 15. Watson AS, Mortensen M, Simon AK et al. Autophagy in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Cell Cycle* 2011; 10:1719-1725.
 16. Orazi A, Albitar M, Heerema NA, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anemia by CD34 and PCNA immunostaining of bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 1997; 107:268-274.
 17. Kasahara S, Itara T, Itoh H et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from aplastic anaemia by bone marrow stem cell expression of the tumor necrosis factor receptor. *Br J Haematol* 2002; 118:181-188.
 18. Yue G, Hao S, Fadare O, et al. Hypocellularity in myelodysplastic syndrome is an independent factor which predicts a favorable outcome. *Leuk Res* 2008; 32: 553-558.
 19. Huang TC, Ko BS, Tang JL, et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. *Leukemia*. 2008; 22:544-550.
 20. Tong W-G, Kadia T, Borthakur G, et al. Prognostic factors and survival in patients with hypocellular myelodysplastic syndrome: development of a disease specific prognostic score. *Blood*. 2009; 114:3819.
 21. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:2505.
 22. Biesma DH, van den Tweel JG, Verdonck LF. Immunosuppressive therapy for hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer* 1997; 79:1548-1551.
 23. Tichelli A, Gratwohl A, Wuersch A, et al. Antilymphocyte globulin for myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1988; 68:139-140.
 24. Molldrem J, Caples M, Mavroudis D, et al. Antithymocyte globulin (ATG) abrogates cytopenias in patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997; 99:699-705.
 25. Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD, et al. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia. *Br J Haematol* 2003; 120:679-684.
 26. Yazji S, Giles FJ, Tsimberidou AM, et al. Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2003; 17:N2101-2106.
 27. Deeg JH, Jiang PYZ, Holmberg LA, et al. Hematologic responses of patients with MDS to antithymocyte globulin plus etanercept correlate with improved flow scores of marrow cells. *Leuk Res* 2004; 28:1177-1780.
 28. Steensma DP, Dispenzieri A, Moore SB, et al. Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003; 101:2156-2158.
 29. Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998; 100:304-309.
 30. Shimamoto T, Tohyama K, Okamoto T, et al. Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res* 2003; 27:783-788.
 31. Atoyebi W, Bywater L, Rawlings L, et al. Treatment of myelodysplasia with oral cyclosporin. *Clin Lab Haematol* 2002; 24:211-214.
 32. Haidinger M, Geyeregger R, Poglitsch M, et al. Antithymocyte globulin impairs T-cell/antigen-presenting cell interaction: disruption of immunological synapse and conjugate formation. *Transplantation* 2007; 84:117-121.
 33. Lopez M, Clarkson MR, Albin M, et al. A novel mechanism of action for antithymocyte globulin: induction of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2844-2853.
 34. Broliden PA, Dahl IM, Hast R, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006; 91:667-670.
 35. Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia*.

- 2007; 21:1436-1441.
36. 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; 26:2505-2511.
 37. Stadler M, Germing U, Kliche KO, et al. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004; 18: 460-5
 38. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol.* 2011; 29:303-309.
 39. Sloand EM, Olnes MJ, Shenoy A et al. Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. *J Clin Oncol.* 2010; 28:5166-5173.
 40. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008; 111:86-93.
 41. Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, et al. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. *Blood* 2000; 95:1188-1194.
 42. de Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Br J Haematol* 2000; 110:620-630.
 43. Maschek H, Georgii A, Kaloutsi V, et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: a retrospective study of 352 patients. *Eur J Haematol.* 1992; 48:208-214.
 44. Steensma DP, Hanson CA, Letendre L, et al. Myelodysplasia with fibrosis: a distinct entity? *Leuk Res.* 2001; 25:829-838.
 45. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2009; 27:754-762.
 46. Singh ZN, Huo D, Anastasi J, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127:197-205.
 47. Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. *Br J Haematol.* 1979; 43:185-190.
 48. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90: 1128-32.
 49. Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2008; 22:313-322.
 50. Orazi A, O'Malley DP, Jiang J, et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia. *Mod Pathol.* 2005; 18:603-614.
 51. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A. Bone marrow histopathology in myeloproliferative disorders: current diagnostic approach. *Semin Hematol.* 2005;42:184-195.
 52. Della Porta MG & Malcovati L. Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica* 2011; 96: 180-3.
 53. Marisavljevic D, Rolovic Z, Cemerikic V, Boskovic D, Colovic M. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: clinical and biological significance. *Med Oncol.* 2004; 21:325-331.
 54. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica.* 2005; 90:1128-1132.
 55. Scott BL, Storer BE, Greene JE, Hackman RC, Appelbaum FR, Deeg HJ. Marrow fibrosis as a risk factor for posttransplantation outcome in patients with advanced myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13:345-354.
 56. Kröger N, Zabelina T, Anja van Biezen A et al. on behalf of the MDS Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party (CLWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis *Haematologica* 2011; 96:291-297.
 57. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2008; 26:3607-3613.
 58. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood.* 2008; 111:574-582.
 59. Raza A, Peter Meyer P, Diya Dutt D et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes *Blood.* 2001; 98:958-965.
 60. Strupp C, Germing U, Aivado M, et al Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes *Leukemia.* 2002; 16:1-6.