

骨髓增生异常综合征合并自身免疫性疾病的临床特征及预后分析

江东妮, 孟繁军*

青岛大学附属医院血液科, 山东 青岛
Email: *mengfanjun318@126.com

收稿日期: 2021年3月19日; 录用日期: 2021年4月18日; 发布日期: 2021年4月25日

摘要

目的: 探讨伴发自身免疫性疾病(AIDs)的骨髓增生异常综合征(MDS)患者的临床特征并分析其对疾病预后的影响。方法: 回顾性分析206例初诊MDS患者的临床资料, 依据有无合并AIDs分为两组, 比较合并AIDs组与未合并组间患者的一般临床特征及预后。结果: 在206例MDS患者中, 共57例(27.7%)合并自身免疫病, 其中血管炎最常见。合并AIDs组患者女性占比高, 在2016 WHO分型中MDS伴多系血细胞发育异常型(MDS-MLD型)最常见, 在国际预后积分系统(IPSS)分级中多为低危级和中危-1级; 合并AIDs组与未合并组患者的无疾病进展生存时间(PFS)分别为18.6个月vs 12.4个月($p = 0.010$), 中位总生存时间(OS)分别为40个月vs 28.8个月($p = 0.043$)。结论: 合并自身免疫性疾病的MDS患者女性比例较高, 分型及分期上以中低危为主, 多有较长的PFS及OS。

关键词

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndrom), 自身免疫性疾病(Autoimmune Diseases), 生存分析, PFS, OS

Clinical Features and Survival Analysis in Myelodysplastic Syndromes with Autoimmune Diseases

Dongni Jiang, Fanjun Meng*

Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: *mengfanjun318@126.com

Received: Mar. 19th, 2021; accepted: Apr. 18th, 2021; published: Apr. 25th, 2021

*通讯作者。

Abstract

Objective: To explore the impact of myelodysplastic syndrome (MDS) patients with autoimmune diseases (AIDs) on clinical features and prognosis. **Methods:** The clinical data from 206 newly diagnosed MDS patients were retrospectively analyzed. All patients were classified as with and without AIDs. Clinical characteristics and outcomes between both groups were compared. **Results:** Among 206 MDS patients, 57 cases (27.7%) are with AIDs and vasculitis is the most common AIDs. MDS patients with AIDs were more common in females, mainly associated with MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD) among the WHO categories, and tending to the lower categories (low and intermediate-1 risk group) in International Prognostic Scoring Systems (IPSS). Median progression-free survival (PFS) was 18.6 months for patients with AIDs versus 12.4 months for those without (log-rank test, $P = 0.010$), while the median overall survival (OS) was 40 months versus 28.8 months ($P = 0.043$). **Conclusion:** MDS patients with AIDs are more frequent among female, with a lower risk among the WHO categories and IPSS, and most of them have longer PFS and OS.

Keywords

Myelodysplastic Syndrome (MDS), Autoimmune Diseases (AIDs), Survival Analysis, Progression-Free Survival (PFS), Overall Survival (OS)

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于骨髓造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病, 临床表现为骨髓造血功能衰竭、无效造血、难治性血细胞减少, 并有较高风险转化为急性髓系白血病(AML) [1]。近年来关于 MDS 发病机制的深入研究发现免疫失调与炎症反应可能参与了 MDS 的发病[2], 而基于免疫炎症反应的自身免疫性疾病(AIDs)与 MDS 的关系也引起了众多学者的关注。AIDs 对 MDS 患者疾病临床特征及生存预后的影响目前仍存在争议。国外几个大型病例对照研究认为合并 AIDs 的 MDS 患者常拥有较好的基线特征及预后[2] [3] [4] [5] [6], 而国内几个小样本量案例报道则认为合并 AIDs 的 MDS 患者生存时间短、预后不佳[7] [8] [9]。本研究中共纳入 206 例初治 MDS 患者(其中 57 例合并 AIDs), 通过回顾性分析比较合并 AIDs 组与不合并组的临床资料, 探讨合并 AIDs 对于原发性 MDS 患者的临床特征及预后影响, 以期临床诊疗工作提供一定的参考。

2. 资料与方法

2.1. 病例

回顾性分析 2013-1 月至 2019-12 月青岛大学附属医院血液内科收治的 206 例初诊 MDS 患者的临床资料, 其中男 125 例, 女 81 例, 平均年龄 59.51 ± 13.35 岁。根据是否合并自身免疫性疾病, 分为合并自身免疫性疾病(AIDs)组($n = 57$)和不合并组($n = 149$)。所有合并 AIDs 患者均既往已确诊或相关免疫学检查已完善。相关免疫学检查包括可提取性抗原(ENA)抗体谱、抗核抗体(ANA)、类风湿因子 RF、血沉、C

反应蛋白、免疫球蛋白。自身免疫性疾病的诊断参照葛均波等主编的第8版《内科学》相关章节。MDS诊断按骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)标准进行(或重新进行)诊断分型[1]。

2.2. 纳入及排除标准

纳入标准: 全部患者均符合骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)最低诊断标准, 且均为初诊、既往未接受化疗、免疫检查学完善。

排除标准: 年龄 < 18岁、曾接受化疗、随访资料丢失、随访时间不足3个月的患者予以排除。

2.3. 收集指标及评估

收集患者的一般情况(年龄、性别), 初诊时的实验室指标, 包括: 血常规、血沉、血清乳酸脱氢酶、骨髓原始细胞比例、骨髓增生程度及纤维化程度分级、染色体核型等指标, 统计患者疾病分型分期、有无转白。分型分期参照2016年WHO分型、国际预后积分系统(IPSS)、WHO分型预后积分系统(WPSS)、修订的国际预后积分系统(IPSS-R)进行[1]。

2.4. 随访

随访资料来源于住院和门诊病历, 自明确诊断为MDS之日起随访, 死亡病例随访至死亡时间, 存活病例随访至2020年6月1日, 统计患者的疾病进展生存时间(OS)、总体生存时间(PFS)等指标。

2.5. 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件进行统计学处理。计量资料的分布以均值或中位数表示, 计量资料的比较采用t检验或Mann-Whitney-U检验, 分类变量比较采用卡方检验或秩和检验, Kaplan-Meier进行单因素生存分析, Log-rank做显著性检验, 多因素分析采用COX回归模型。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 合并AIDs患者特点

在全部206例MDS患者中, 共57例(27.7%)合并AIDs(表1)。所有并发AIDs的MDS患者中, 血管炎占比最多共11例(19.3%), 其中包括小血管炎相关的白塞病8例、皮肤变应性血管炎2例、风湿性多肌痛1例; 其次为类风湿性关节炎, 约占12.3% ($n = 7$)。其他AIDs还包括甲状腺炎5例、系统性红斑狼疮4例、未分化结缔组织病4例、炎症性肠病4例、骨关节炎3例、干燥综合征3例、脊柱关节病2例、自身免疫性肝病2例、IgG4相关疾病1例、嗜中性粒细胞脓皮病1例。另有10例患者仅血清免疫学阳性而无相关临床表现。在本研究中, 73%的血管炎为白塞病($n = 8/11$), 而8例白塞病患者中有6例伴有+8异常染色体核型。所有合并AIDs患者中, 6例(10.5%)患者合并1种以上AIDs。

3.2. 两组间一般资料及其他特殊指标比较

合并AIDs组患者中女性36人(63.2%), 男性21人(36.8%); 不合并组女性45人(30.2%), 男性104人(69.8%), 合并AIDs组女性患者比例明显多于不合并组($p < 0.001$, 表3); 血沉在合并AIDs组中为 57.1 ± 4.9 mm/h, 高于不合并组(38.7 ± 6.2 mm/h, $p = 0.020$), 差异均具有统计学意义(表3)。两组患者在其他基本特征, 如年龄、外周血全血细胞计数(血红蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数)、红细胞压积、平均红细胞体积、血清乳酸脱氢酶水平间无显著差异; 两组间骨髓纤维化程度、染色体分级也无显著差异($p > 0.05$, 表3)。

Table 1. Prevalence of autoimmune diseases among MDS patients
表 1. AIDs 在 MDS 患者中的分布

合并 AIDs 种类	N (n = 57)	%
血管炎	11	19.3
白塞病	8	14.3
皮肤变应性血管炎	2	3.5
风湿性多肌痛	1	1.8
血清学阳性	10	17.5
类风湿性关节炎	7	12.3
甲状腺炎	5	8.8
系统性红斑狼疮	4	7
未分化结缔组织病	4	7
炎症性肠病	4	7
骨关节炎	3	5.3
干燥综合征	3	5.3
自身免疫性肝病	2	3.5
脊柱关节病	2	3.5
IgG4 相关疾病	1	1.7
嗜中性粒细胞脓皮病	1	1.7

3.3. 两组间转白率及转白时间比较

合并 AIDs 组患者共 10 例转化为急性白血病(AML) (n = 10/57), 转白率为 17.5%, 而不合并组 36 例转白, 转白率 24.2% (n = 36/149, p = 0.204), 两组间转白时间分别为 12.8 (±3.4)个月对 14.5 (±1.8)个月, 但差异无统计学意义(表 2)。

Table 2. Rate and time of two groups transformation into AML
表 2. 两组患者转白率及转白时间比较

	总例数 n	转白率 n (%)	P	转白时间(月)	P
AIDs+	57	10 (17.5)	0.204	12.8 (±3.4)	0.674
AIDs-	149	36 (24.2)		14.5 (±1.8)	

3.4. 两组患者诊断分型及预后分级比较

在 2016 年 WHO 分型中, 合并 AIDs 组患者最常见类型为 MDS 伴多系血细胞发育异常(MDS-MLD 型), 占比达 43.9%; 不合并组患者则多为 MDS 伴多系血细胞发育异常(MDS-MLD 型, 34.9%)、MDS 伴原始细胞增多(MDS-RAEB 型, 53.7%) (p = 0.003, 表 3)。在 IPSS 预后分级中, 因极端值低危组及高危组患者数较少, 故将低危、中危 1 合并为低风险组, 中危 2、高危患者合并为高风险组, 分析显示合并 AIDs 患者低风险组比例明显偏高(70.2%), 显著高于不合并组(55.1%, p = 0.046, 表 3, 表 4)。在 WPSS 预后分级及 IPSS-R 预后分级中两组间分布亦存在此种差异, 但无统计学意义。

Table 3. Baseline characteristics of MDS patients with and without AIDs
表 3. 合并 AIDs 组患者与不合并组的基线特征

项目	不合并 AIDs (n = 149)	合并 AIDs (n = 57)	p 值
性别 n,(%)			
女性	45 (30.2)	36 (63.2)	0.000*
年龄 n,(%)			
>60 岁	82 (55.3)	31 (55.4)	0.995
WHO 2016 n, (%)			
MDS-SLD	5 (3.4)	9 (15.8)	0.003*
MDS-MLD	52 (34.9)	25 (43.9)	
MDS-EB1	36 (24.2)	9 (15.8)	
MDS-EB2	44 (29.5)	11 (19.3)	
MDS-RS-SLD	1 (0.7)	2 (3.5)	
MDS-RS-MLD	7 (4.7)	1 (1.8)	
5q syndrome	3 (2.0)	0 (0)	
MDS-U	1 (0.7)	0 (0)	
IPSS n, (%)			
低危、中危 1	81 (55.1)	40 (70.2)	0.046*
中危 2、高危	66 (44.9)	17 (29.8)	
IPSS-R n, (%)			
极低危	5 (3.4)	2 (3.5)	0.075
低危	23 (15.8)	12 (21.1)	
中危	36 (24.7)	21 (36.8)	
高危	44 (30.1)	11 (19.3)	
极高危	38 (26)	11 (19.3)	
WPSS n, (%)			
极低危	1 (0.7)	1 (1.8)	0.111
低危	12 (8.2)	11 (19.3)	
中危	46 (31.5)	17 (29.8)	
高危	68 (46.6)	21 (36.8)	
极高危	19 (13)	7 (12.3)	
染色体核型 n, (%)			
好	77 (53.5)	27 (51.9)	0.956
中	45 (31.3)	18 (34.6)	
差	22 (15.3)	7 (13.5)	
骨髓纤维化分级 n, (%)			
0~1 级	103 (79.2)	43 (86.0)	0.206
2~3 级	27 (20.8)	7 (14.0)	
骨髓原始细胞(±标准差)	6.51 (±0.52)	4.79 (±0.77)	0.075
血沉(±标准差)	38.71 (±6.2)	57.17 (±4.9)	0.020*
中位随访时间(四分位数)	17.6 (10.4,32.2)	25 (12,53.6)	0.020*

*p 值有统计学意义。

3.5. 合并 AIDs 患者与不合并组的生存分析

所有患者的中位随访时间为 19.9 个月(3~90 个月)。用 K-M 曲线进行单因素分析发现, 合并 AIDs 组患者的无疾病进展生存时间(PFS)为 18.6 个月(95%CI 4.6~32.6, 图 1), 不合并组为 12.4 个月(95%CI 23.5~34.1; $p = 0.010$); 合并 AIDs 组与不合并组的中位总生存时间(OS)分别为 40 个月(95%CI 3.6~76.4) vs 28.8 个月(95%CI 9.2~15.6; $p = 0.043$, 图 2), 即合并组 PFS 及 OS 值均优于不合并组。

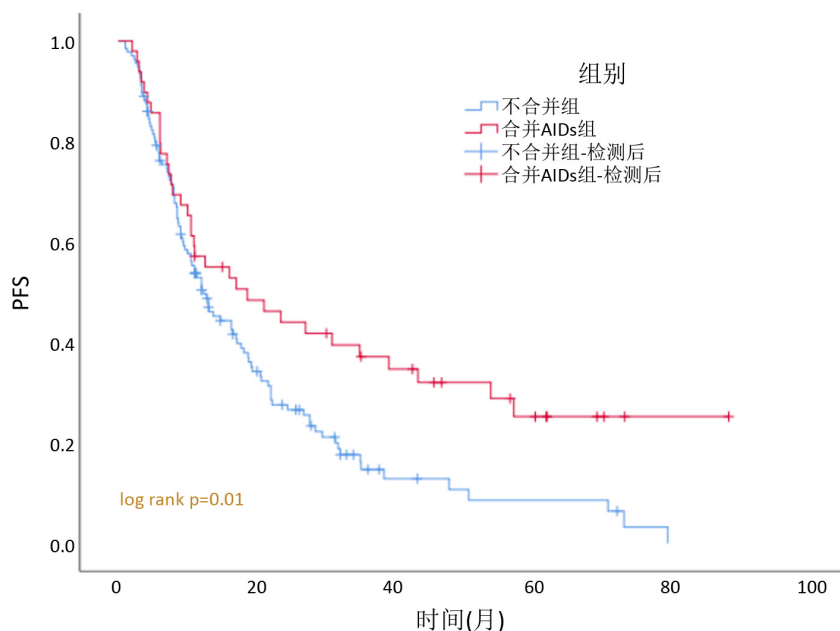


Figure 1. PFS among MDS patients with or without autoimmune disease
图 1. 合并 AIDs 组与不合并组的无疾病进展生存(PFS)

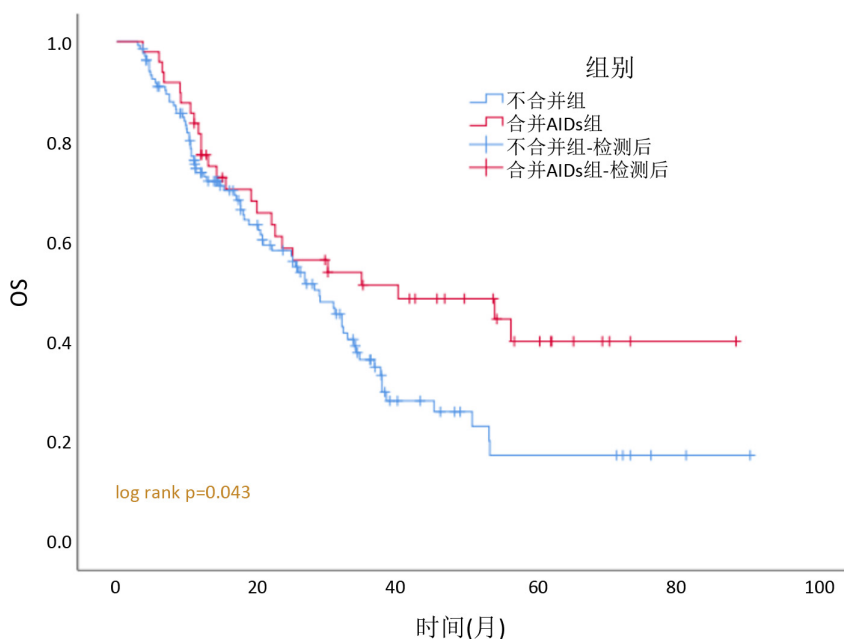


Figure 2. OS among MDS patients with or without autoimmune disease
图 2. 合并 AIDs 组与不合并组的总体生存曲线(OS)

3.6. 调整 IPSS 分级后两组间分布及预后

对本研究调整后的 IPSS 预后分级进行生存分析, 低风险组(低危、中危 1)中, 合并 AIDs 患者与不合并组的 PFS 分别为 30.8 vs 16.5 月($p = 0.011$), 两组 OS 分别为 56.0 vs 32.8 月($p = 0.139$), 而高风险组(中危 2, 高危)中两组间 PFS、OS 无显著差异(表 4)。

Table 4. Distribution and outcomes of two groups with adjusting IPSS

表 4. 调整 IPSS 分级后合并 AIDs 组与不合并组患者的分布及预后

IPSS 调整后组别	分布 n(%)			PFS(月)			OS (月)		
	AIDs+	AIDs-	p	AIDs+	AIDs-	p	AIDs+	AIDs-	p
低危组(低、中 1)	40 (70.2)	82 (55.1)	0.046*	30.8	16.5	0.011*	56.0	32.8	0.139
高危组(中 2、高)	17 (29.8)	67 (44.9)		12.5	12.0	0.219	19.9	18.1	0.750

*p 值有统计学意义。

3.7. 两组患者的多因素生存分析

对可能影响患者生存期的危险因素进行 COX 回归分析, 包括年龄、性别、是否合并 AIDs 分组、2016 WHO 分型、IPSS 预后分级、染色体核型分级、转白率、输血依赖、骨髓纤维化程度, 结果表明合并 AIDs 不是影响患者生存的独立危险因素($p = 0.350$)。

4. 讨论

近年来临床研究发现, AIDs 与 MDS 常同时或先后出现, 两者间关系并非偶然。此前有文献报道 AIDs 患者出现 MDS 的概率明显增加[2] [10] [11] [12]。来自瑞典中心的一项大型研究, 对纳入的 9219 名 AML 患者、1662 名 MDS 患者和 42,878 名对照者进行分析, 发现既往有慢性免疫炎症病史的患者发生 AML 风险增加 1.7 倍(95% CI, 1.5~1.9), MDS 风险增加 2.1 倍(95% CI, 1.7~2.6) [10]。另有 Wilson 等人基于 GPRD (General Practice Research Database)的巢式病例对照研究表明, 诊断超过 10 年(OR 2.1, 95% CI 1.4-3.2)的 AIDs 患者发生 MDS 的风险可增加 2.1 倍[13], 提示 MDS 可能为慢性炎症的晚期表现。本研究中, 有 27.7% 的 MDS 患者($n = 57/206$)合并 AIDs, 其发生率远高于普通人群中自身免疫性疾病 5% 的综合患病率[14] [15], 这进一步提示 MDS 与 AIDs 关系密切, 两者间可能存在共同的发病机制。

MDS 合并 AIDs 的内在机理目前尚未明确。部分学者认为, 免疫调节功能失衡是二者发病的潜在基础。MDS 患者的细胞免疫中, 普遍认为细胞调节性 T 细胞(Tregs)可抑制细胞毒性 T 细胞对恶性克隆的免疫活性, 并促进疾病进展。在 MDS 早期阶段, Tregs 功能受损, 细胞毒性 T 细胞免疫激活导致骨髓及外周血细胞减少, 并倾向于引发自身免疫, 猜测其可能对 AIDs 有促进作用。在 MDS 晚期, Tregs 扩增且免疫抑制功能恢复, 细胞毒性 T 细胞的肿瘤杀伤作用下降导致肿瘤细胞的免疫逃避, 进而引发 MDS 恶性克隆, 疾病进展[5]。即 MDS 与 AIDs 可能源自同一类型免疫异常, 而部分 MDS 患者在给予免疫抑制剂治疗后病情可缓解[16], 可为这一说法提供佐证。

国外相关研究报道 AIDs 在 MDS 患者中发病率常在 10%~30%之间[4] [6], 合并的 AIDs 种类常见包括血管炎、炎症性关节炎、结缔组织疾病或未分类的疾病[5]。本研究中观察到合并的 AIDs 主要有血管炎 11 例、典型结缔组织病系统性红斑狼疮 4 例、未分化结缔组织病 4 例, 类风湿性关节炎 7 例, 余 AIDs 类型散发, 与国外报道一致。Liozon [17]等人报道, 在所有并发的血管炎类型中, 中、小血管炎最为常见且预后较好。本研究中小血管炎类白塞病占比高达 73% ($n = 8/11$), 这些患者受累血管病变通常较轻, 与其他合并 AIDs 患者相比, 都拥有更长的 PFS 及 OS。国外报道 MDS 相关的白塞病患者+8 异常染色体

核型常见[18] [19], 本研究中 8 例合并白塞病患者中 6 例伴有+8 异常染色体核型, 暂未发现其他与 AIDs 疾病相关的特异性细胞遗传学异常。

本研究观察到合并 AIDs 组患者女性占比偏高, 这可能与 AIDs 多好发于女性相关。有报道分析男女间免疫环境可能存在差异, 女性在接受抗原刺激后更容易发展为以 TH1 为主的免疫反应, TH1 分泌的 IL-2、IFN- γ 等细胞因子可形成致炎环境从而促进自身免疫性疾病的高发[7]。

分析发现合并 AIDs 组患者的总体 PFS、OS 均优于不合并组, 与两大研究 Komrokji、Seguier [2] [5] 等的报道一致, 这可能与本研究中合并 AIDs 组患者在 WHO 分型中倾向于 MDS-MLD 型, 在 IPSS 预后分级里低危、中危-1 占比偏高有关。此类 MDS 患者在疾病分型中偏向于轻型, 预后分期中为中低危, 多处于疾病发展前期, 有较好预后。进一步分析中低危 MDS 患者预后, 调整后的 IPSS 分组提示低风险组(低危、中危 1)中合并 AIDs 的患者 PFS 及 OS 亦显著高于不合并组, 而此类患者接受的类固醇激素及免疫抑制剂治疗可能是造成该结果的原因之一(不合并组未接受相关治疗)。Seguier 等人的研究认为以下几点可能是造成合并 AIDs 的 MDS 患者总体生存率更高、预后更好的原因: IPSS 分级为低危或中危-1 比例偏高、正常或有利的染色体核型占比偏高、患者平均年龄偏低、无治疗相关 MDS 等[2]。对可能影响患者生存预后的多种因素(年龄、性别、WHO 分型、IPSS 分级、有无合并 AIDs、染色体核型、血沉等)进行 COX 分析, 结果显示合并 AIDs 不是影响 MDS 患者预后的独立危险因素, 这可能是由于 MDS 合并的 AIDs 种类较多, 难以比较所致。

本研究的局限性是未能进行多中心随访研究, 及未能观察收集到患者治疗方案及疗效相关资料进行进一步深入分析, 在随后的研究中将补足上述不足, 分析探讨 MDS 合并 AIDs 患者的治疗对于预后的影响。总之, 免疫失调可能是 MDS 与 AIDs 共同的发病基础, 并 AIDs 的 MDS 患者多好发于女性, WHO 分型上倾向于 MDS-SLD, IPSS 分期上偏向中低危, 多有较好的 PFS 及 OS。

同意书

该研究已获得病人知情同意。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97.
- [2] Komrokji, R.S., Kulasekararaj, A., Al Ali, N.H., Kordasti, S., Bart-Smith, E., Craig, B.M., *et al.* (2016) Autoimmune Diseases and Myelodysplastic Syndromes. *American Journal of Hematology*, **91**, E280-E283. <https://doi.org/10.1002/ajh.24333>
- [3] Yang, L., Qian, Y., Eksioğlu, E., Epling-Burnette, P.K. and Wei, S. (2015) The Inflammatory Microenvironment in MDS. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **72**, 1959-1966. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1846-x>
- [4] Braun, T. and Fenaux, P. (2013) Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Autoimmune Disorders (AD): Cause or Consequence? *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **26**, 327-336. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2013.09.003>
- [5] Seguier, J., Gelsi-Boyer, V., Ebbo, M., Hamidou, Z., Charbonnier, A., Bernit, E., *et al.* (2018) Autoimmune Diseases in Myelodysplastic Syndrome Favours Patients Survival: A Case Control Study and Literature Review. *Autoimmunity Reviews*, **18**, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.009>
- [6] Ingram, W., Kordasti, Y. and Mufti, G.J. (2011) MDS as an Autoimmune Process. In: Várkonyi, J., Ed., *The Myelodysplastic Syndromes*, Springer, Dordrecht, 145-157. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0440-4_9
- [7] 王艳英, 朱桂军. 原发性骨髓增生异常综合征合并自身免疫异常患者临床特征及生存研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(10): 66-68.
- [8] 李冰, 徐泽锋, 崔蕊, 陈悦丹, 苏涛, 张天佼, 等. 合并自身免疫异常的原发性骨髓增生异常综合征患者临床特征及生存分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(7): 527-531.

- [9] 刘艳芬, 刘志伟, 冯志刚, 张成侠, 刘东芳, 訾建杰. 自身免疫性疾病相关性骨髓增生异常综合征例临床特点分析[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(6): 464-465.
- [10] Kristinsson, S.Y., Bjorkholm, M., Hultcrantz, M., Derolf, Å.R., Landgren, O. and Goldin, L.R. (2011) Chronic Immune Stimulation Might Act as a Trigger for the Development of Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 2897-2903. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8540>
- [11] 张仓健, 郑智茵, 胡通林, 刘淑艳, 王渊文, 沈建平. 骨髓增生异常综合征合并自身免疫性疾病研究进展[J]. 浙江临床医学, 2019, 21(5): 721-722, 724
- [12] Oka, S., Ono, K. and Nohgawa, M. (2020) The Acquisition of Trisomy 8 Associated with Behçet's-Like Disease in Myelodysplastic Syndrome. *Leukemia Research Reports*, **2020**, Article ID: 100196. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2020.100196>
- [13] Wilson, A.B., Neogi, T., Prout, M. and Jick, S. (2014) Relative Risk of Myelodysplastic Syndromes in Patients with Autoimmune Disorders in the General Practice Research Database. *Cancer Epidemiology*, **38**, 544-549. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.08.003>
- [14] Sinha, A.A., Lopez, M.T. and McDevitt, H.O. (1990) Autoimmune Diseases: The Failure of Self Tolerance. *Science*, **248**, 1380-1388. <https://doi.org/10.1126/science.1972595>
- [15] Jacobson, D.L., Gange, S.J., Rose, N.R. and Graham, N.M. (1997) Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. *Clinical Immunology and Immunopathology*, **84**, 223-243. <https://doi.org/10.1006/clin.1997.4412>
- [16] Shallis, R.M., Chokr, N., Stahl, M., Pine, A.B. and Zeidan, A.M. (2018) Immunosuppressive Therapy in Myelodysplastic Syndromes: A Borrowed Therapy in Search of the Right Place. *Expert Review of Hematology*, **11**, 715-726. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1503049>
- [17] Liozon, E., Véronique, L., Fauchais, A.L., Soria, P., Ly, K., Ouattara, B., *et al.* (2006) Concurrent Temporal (Giant Cell) Arteritis and Malignancy: Report of 20 Patients with Review of the Literature. *The Journal of Rheumatology*, **33**, 1606-1614.
- [18] Ambrus, J., Wang, E.S., Ford, L.A., Block, A.M.W., Barcos, M., Vigil, C.E., *et al.* (2013) Myelodysplastic Syndromes and Autoimmune Diseases-Case Series and Review of Literature. *Leukemia Research*, **37**, 894-899. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.04.007>
- [19] Lee, S.J., Park, J.K., Lee, E.Y., Joo, S.H., Jung, K.C., Lee, E.B., *et al.* (2016) Certain Autoimmune Manifestations Are Associated with Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*, **95**, e3091. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003091>