

Het immuunsysteem bij myelodysplasie: ‘a target for therapy’?

The immune system in myelodysplastic syndromes: a target for therapy?

Auteurs S. Meers, M. Delforge en G.E.G. Verhoef

Trefwoorden ATG, cyclosporine A, immuunsuppressie, klonaliteit, myelodysplasie

Keywords ATG, clonality, cyclosporine A, immunosuppressive therapy, myelodysplastic syndromes

Samenvatting

De behandeling van laag risico myelodysplastisch syndroom staat door de komst van nieuwe geneesmiddelen, zoals lenalidomide, in de belangstelling. De eerstelijnsbehandeling bestaat voornamelijk uit behandeling met hematopoëtische groeifactoren (erythropoëtin eventueel in combinatie met granulocytenkolonie stimulerende factor) bij patiënten die een hoge voorafkans hebben op een respons. De rol van lenalidomide wordt intensief onderzocht, onder andere in de lopende HOVON 89-studie. Er bestaat echter meer en meer evidentie dat bij een subgroep van patiënten een verworven immuunrespons een rol speelt in het ontstaan en

het klinische verloop van de ziekte. Het instellen van een immuunsuppressieve behandeling kan bij deze patiënten leiden tot transfusie-onafhankelijkheid en mogelijk zelfs tot een verbeterde overleving. Dit overzichtsartikel behandelt de huidige kennis over de immuunpathogenese van myelodysplasie en bespreekt de resultaten van immuunsuppressieve therapieën bij deze ziekte. Dit moet de clinicus in staat stellen om patiënten te identificeren die gebaat zouden zijn bij zulke behandelingsstrategieën.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:9-16)

Summary

The therapeutic options for patients with low risk myelodysplasia are increasing. Currently hematopoietic growth factors remain the standard treatment in lower risk patients who become transfusion dependent, but the results with the immunomodulatory drug lenalidomide are promising, not only for patients with a 5q deletion. There is increasing evidence that in a subgroup of patients an acquired immune response is responsible for the cytopenias and the clinical shaping of the disease. In these patients initia-

tion of an immunosuppressive treatment can lead to transfusion independency and possibly to a better overall survival. This review considers current knowledge about the immune pathogenesis of myelodysplastic syndromes and summarizes the results of trials with immunosuppressive treatments such as antithymocyte globulin and/or cyclosporine A in this disease. This should enable clinicians to select patients with myelodysplastic syndrome who might benefit from immunosuppressive treatment strategies.

Inleiding

Het myelodysplastisch syndroom (MDS) behelst een heterogene groep van klonale hematopoëtische aandoeningen die morfologisch gekenmerkt worden door dysplasie en perifere cytopenie in 1 of meerdere hematopoëtische cellijnen. Verworven afwijkingen in het genetisch materiaal van primitieve hematopoëtische stamcellen liggen aan de basis van deze ziekte. Daarnaast zijn er bepaalde factoren vanuit het beenmergmicromilieu die het verloop ervan beïnvloeden. Concreet is er meer en meer evidentie dat ook actieve immuunprocessen verantwoordelijk zijn voor het beenmergfalen bij MDS.

Er is momenteel geen standaardbehandeling voor patiënten met laagrisico-MDS die transfusieafhankelijk worden. Ondanks het bestaan van algoritmes die een goede respons voorspellen op bijvoorbeeld hematopoëtische groeifactoren en immuunsuppressiva, wordt het gebruik van deze middelen voornamelijk bepaald door de ervaring van de behandelende arts, de tolerantie van de patiënt en de toegang tot deze middelen.^{1,2} In dit overzichtsartikel zullen we de huidige inzichten over de immuunpathogenese van MDS bespreken. Bovendien bevat het een bondige opsomming van de resultaten van immuunsuppressieve therapieën (IST) bij MDS. Dit moet de clinicus in staat stellen om beter te beoordelen welke patiënt eventueel gebaat is met zulke behandelingsstrategieën. De resultaten van IST bij een goed geselecteerde subgroep van patiënten met MDS kunnen immers net zo indrukwekkend zijn als met nieuwere medicijnen zoals lenalidomide. Doch allereerst willen we het lymfoïde systeem, en meer specifiek de relatie van lymfocyten tot de dysplastische 'MDS-kloon', verder belichten.

Klonale lymfocyten bij MDS

MDS wordt gekenmerkt door klonale hematopoëse. Dysplasie en cytopenieën worden voornamelijk geobserveerd in de myeloïde cellijnen. Bovendien is transformatie naar acute lymfatische leukemie vanuit MDS uiterst zeldzaam. Dit suggereert dat bij de meeste patiënten met MDS de primaire transformatie plaatsvindt in een primitieve myeloïde stamcel. Deze hypothese wordt ondersteund door de meeste klonaliteitsstudies, of het gaat om klonaliteitsonderzoek gebaseerd op X-chromosoominactivering, of studies gebaseerd op het opsporen van bekende chromosomale afwijkingen met fluorescente in situ hybridisatie (FISH). Wat de relatie van T-cellen tot

de MDS-kloon betreft, zijn de gepubliceerde gegevens wisselend. Zowel klonale als polyklonale T-cellen worden beschreven.^{3,4} Deze observatie wordt beïnvloed door de techniek van klonaliteitsonderzoek, waarbij FISH op gezuiverde populaties (met behulp van flowcytometrie) sensitiever is dan X-chromosoominactivering. Er zijn echter nog andere valkuilen in het interpreteren van klonaliteitsonderzoeken van lymfocyten. Gezien de lange levensduur van T-cellen, sluit de vondst van polyklonaliteit de aanwezigheid van een kleine groep klonale T-cellen (dat wil zeggen afkomstig van de MDS-kloon) niet uit. Bovendien zou de maligne transformatie van de primitieve stamcel incompatibel kunnen zijn met verdere differentiatie naar mature T-cellen, wat resulteert in de afwezigheid van 'klonale' T-cellen. Ons centrum onderzocht met FISH en X-chromosoominactiveringsassays (HUMARA-assay) de klonaliteit van gezuiverde lymfocytenfracties.^{5,6} CD4⁺- en CD8⁺-T-cellen waren voornamelijk van polyklonale oorsprong. Opmerkelijk was de bevinding van klonale natural killer (NK)- en B-cellen in ongeveer de helft van de patiënten die we onderzochten. Onze resultaten ondersteunen daarmee vroegere analoge publicaties, en zijn ook complementair aan de vondst van toegenomen apoptose in B-cellen en disfunctionele NK-cellen.^{7,8} Al deze resultaten illustreren dat MDS niet louter een myeloïde ziekte is, dan wel een aandoening van de pluripotente hematopoëtische stamcel.

Lymfopenie bij MDS (?)

Ondanks het verhoogde intrinsieke risico om te evolueren naar een acute myeloïde leukemie (AML), zijn de cytopenieën de belangrijkste oorzaak van de morbiditeit en mortaliteit bij MDS. De daling van de aantallen circulerende myeloïde bloedelementen (erythrocyten, neutrofielen, trombocyten) staat daarbij meestal op de voorgrond. Niet alleen de aantallen maar ook de functionaliteit van de meeste bloedcellen is verminderd bij MDS. Over het aantal lymfocyten en NK-cellen bij patiënten met MDS is er echter minder eensgezindheid. De relatief kleine patiëntenreeksen en patiëntselectie zijn de oorzaak van deze inconsistente gegevens. Ook de referentiegroep speelt een doorslaggevende rol in de interpretatie van resultaten, gezien het aantal lymfocyten daalt met de leeftijd. Uit de grootste gepubliceerde reeks onbehandelde patiënten (n=101) bleek dat het aantal CD4⁺- en CD8⁺-T-cellen niet significant verlaagd is, enkel in de groep van hoger risico IPSS.⁵ De aantallen B- en NK-cellen daarentegen

zijn wel duidelijk lager, een constante bevinding in de literatuur.

Auto-immuniteit bij MDS

Naast stromale cellen vormen lymfocyten en monocytten een belangrijk deel van het beenmergmicro-milieu. Er is meer en meer evidentie dat deze cellen een belangrijke rol spelen in de pathogenese van beenmergfalen bij MDS. Deze evidentie komt zowel van klinische als experimentele gegevens. Hamblin was één van de eersten die de aandacht vestigde op het feit dat ongeveer 10% van patiënten met MDS tekens van auto-immuniteit (bijvoorbeeld vasculitis of glomerulonefritis) vertonen.⁹ Het optreden van auto-immuun-fenomenen werd initieel gezien als een slechtere prognostische factor, maar dit werd recent weerlegd.¹⁰ Naast klinische tekens, worden ook vaak afwijkende immuunparameters opgetekend bij patiënten met MDS, zoals: hypo- of hypergammaglobulinemie, abnormale B- en T-celfuncties, monoklonale gammopathie, auto-immuunantistoffen, et cetera.¹¹

Naast klinische tekens van immuundysregulatie, werd reeds 2 decennia geleden door verschillende groepen aangetoond dat autologe T-cellen van MDS-patiënten de groei van autologe granulocyt/monocyttaire (CFU-GM) als van erythroïde kolonies (BFU-E) afremmen.^{12,13} De inhibitie door T-cellen werd verder verfijnd door experimenten van Molldrem op ingevroren beenmergmononucleairen van patiënten die hadden beantwoord aan een therapie met antithymocytenglobuline (ATG).¹⁴ Hij toonde aan dat depletie van CD3⁺ (en meer bepaald CD8⁺) cellen leidde tot meer CFU-GM in vitro. Dit effect was niet meer zichtbaar op stalen die verworven werden na behandeling met ATG. Bovendien toonde hij aan dat het effect 'major histocompatibility complex' (MHC)-klasse I-afhankelijk was. Dit werd later ook door andere groepen bevestigd. Recentelijk werk van Chamuleau toont echter aan dat de autologe cytotoxiciteit niet volledig toe te schrijven is aan CD8⁺-T-cellen alleen.¹⁵ Ze bracht perifere CD8⁺-T-cellen in cultuur met autologe CD34⁺-cellen uit het beenmerg van 8 patiënten. Met flowcytometrie werd het aantal viabele CD34⁺-cellen gemeten. In 4 patiënten kon er een duidelijke dosisafhankelijke cytotoxiciteit vastgesteld worden, doch deze was niet MHC-klasse I-afhankelijk. Wanneer bovendien de NK-cellen gedepleteerd werden van de CD8⁺-cellen (met CD16⁺-magnetische beads) verminderde de geobserveerde cytotoxiciteit.

Dit toont aan dat NK-cellen mogelijk een belangrijke rol spelen in immuunsurveillance bij MDS. Of dit in verband gebracht kan worden met de observatie dat het aantal NK-cellen lager is in voornamelijk hoogrisicopatiënten is een open vraag. Bovendien wordt de pathogenese van MDS er niet eenvoudiger op, wanneer men bedenkt dat NK-cellen grotendeels afkomstig zijn van de dysplastische kloon zelf. 'Geprogrammeerde zelfdood' krijgt hierdoor nog een extra dimensie.

Naast de rol van cytotoxische T-cellen werd in ons laboratorium recent de rol van monocytten en T-helper-cellen bestudeerd.¹⁶ Monocytten worden geacht de belangrijkste bron van tumornecrosefactor (TNF)- α te zijn, een cytokine dat de hematopoëse remt bij MDS. Aangetoond werd dat bij MDS geactiveerde T-helper-cellen, via CD40-CD40L-interacties met monocytten, de in-vitroproductie van hematopoëtische kolonies onderdrukken. We vonden bovendien een in-vivocorrelaat. Expressie van CD40 (op monocytten) en CD40L (op T-helpercellen) was immers het hoogst in jonge patiënten en patiënten met trisomie 8; die patiëntengroepen waarvan een goede respons wordt gezien op IST.

Lymfocytactivering en 'klonale' T-cellen

Twee andere observaties ondersteunen verder het concept van immuundysregulatie bij MDS. Volgend op antigenherkenning prolifereren naïeve T-cellen en differentiëren ze in T-effectorcellen waarbij naïeve T-cellen CD28- en CD27-expressie verliezen en expressie van CD25, CD57 en CD58 verwerven. Verschillende groepen hebben vastgesteld dat T-lymfocyten bij MDS een geactiveerd immuunfenotype hebben.^{5,17} Naast immuunfenotypische veranderingen leidt T-celproliferatie ook tot het ontstaan van kleine groepjes 'klonale' T-cellen (dat wil zeggen dezelfde T-celreceptor (TCR)), die met gevoelige moleculaire testen, zoals TCR-spectratypering of met flowcytometrische klonaliteitsbepaling (met behulp van monoklonale antilichamen gericht tegen verschillende TCR-V β -families), kunnen worden opgespoord. Verschillende groepen hebben zulke T-celexpansies aangetoond bij patiënten.¹⁷⁻²⁰ Deze expansies worden voornamelijk - maar niet exclusief - gevonden in de CD8⁺-T-celfractie. Deze T-cellen hebben een geactiveerd immuunfenotype. Bovendien behoren de myelosuppressieve T-cellen juist tot deze klonale T-celfracties.²¹ Bij enkele patiënten is deze kloon zo omvangrijk, dat de differentiaaldiagnose met een 'T large granular lymphocyte leukemia' moeilijk wordt.²²

Het schoolvoorbeeld: trisomie 8

Het is niet duidelijk wat de drijvende kracht is achter de immuundysregulatie. Veel van de huidige inzichten over de immuunpathogenese van MDS komt van het werk van Sloand en haar collega's van het National Institute of Health (NIH) bij patiënten met de cytogenetische afwijkingen trisomie 8 (+8). Interesse in deze subgroep werd gewekt door de observatie dat deze patiënten uitermate goed reageerden op IST.²³ Ze toonde aan dat deze patiënten 1 of meerdere klonale T-celexpansies hebben die de groei van +8-cellen in vitro kunnen blokkeren. Deze T-celexpansies zouden voornamelijk gericht zijn tegen wilmstumorantigen, wat tot overexpressie wordt gebracht in patiënten met +8. Hoewel +8-cellen tekenen vertonen van apoptose (inductie van caspase en BCL-2), blijken ze relatief resistent tegen apoptose (wat gekoppeld is aan een overexpressie van survivine).²⁴

De immuunreactie lijkt voordelig, maar de observaties bij deze patiënten na behandeling met IST zijn niet rechttoe rechtaan. Bij patiënten met een objectieve verbetering van de bloedwaarden kan er immers een toename zijn van de +8-kloon, wat ook een inhibitie van normale hematopoëse suggereert van deze ogenschijnlijk 'specifieke' T-celklonen. Bovendien lijkt het erop dat de immuunsuppressieve behandeling een natuurlijke immuunsurveillance doorbreekt met potentiële kans op leukemische progressie. Doch dit wordt niet waargenomen in klinische studies.²⁵

Regulatoire T-cellen: 'new kids on the block'

Regulatoire T-cellen (Treg, immuunfenotype CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺) spelen een rol in de controle van immuunresponsen en het handhaven van immuuntolerantie. Verhoogde Treg-activiteit beschermt tegen autoimmuniteit, maar kan immuunsurveillance (tegen tumoren) tegenwerken. Kordasti toonde als eerste aan dat het aantal CD4⁺-Treg lager is in laagrisico-MDS; in hoogrisico-MDS vindt men hogere aantallen.²⁶ Recentelijk werd dit bevestigd door Chamuleau die zowel een gedaald aantal CD4⁺/CD25⁺-T-cellen, als een gedaalde expressie van *FOXP3* vond.¹⁵ Kotsianidis toonde aan dat de functionaliteit van Tregs bij laagrisico-MDS verminderd is (minder suppressie van TNF- α - en interferon (IFN)- γ -productie).²⁷ Daarnaast vertonen ze in die groep minder *CXCR4*-expressie wat hun lagere aantallen in het beenmerg zou kunnen verklaren. Men

kan speculeren dat het lage aantal Tregs in laagrisico-MDS het ontstaan van autoreactieve T-celklonen in de hand kan werken. Een hoog aantal Tregs zou dan, door onderdrukking van antitumorsurveillance, het risico op progressie naar AML kunnen verklaren. Kotsianidis toonde aan dat het aantal Treg in eenzelfde patiënt effectief toenam bij ziekteprogressie.

Immuunsuppressieve therapie: van 'bench to bedside'

Uit voorgaande blijkt dat er duidelijke raakvlakken bestaan tussen MDS en aplastische anemie waarvan de auto-immuungemedieerde pathogenese goed bekend is. Vooral bij patiënten die een eerder hypoplastisch beenmerg hebben, is de differentiële diagnose vaak een hele uitdaging. Gezien de resultaten van IST bij aplastische anemie, werd deze therapie ook geïntroduceerd bij patiënten met MDS. Doch, ondanks het groeiende inzicht in de immuunpathogenese van MDS, wordt IST zelden gebruikt als een therapeutische optie bij MDS. De hoge mediane leeftijd bij diagnose, de vrees voor een verhoogd infectierisico (zeker bij onderliggende neutropenie) en de angst om een progressie naar leukemie uit te lokken, zijn hiervoor verantwoordelijk. *Tabel 1* geeft een niet-exhaustieve opsomming van de gepubliceerde gegevens omtrent IST bij MDS. De meeste studies werden uitgevoerd met ATG, CsA of een combinatie. Daarnaast zijn er anekdotische gegevens over behandeling met hoge dosissen steroïden al dan niet gecombineerd met CsA. De resultaten van de verschillende studies zijn moeilijk met elkaar te vergelijken gezien de verscheidenheid in dosis en product en de verschillende inclusiecriteria, maar voornamelijk gezien het hanteren van verschillende responscriteria (complete respons, 'goede' respons, et cetera). Ondanks deze verscheidenheid springen er enkele subgroepen uit die een uitermate gunstige respons vertonen op deze therapie. Factoren die geassocieerd zijn met een goede respons zijn: jonge leeftijd, kort interval tussen diagnose en behandeling, laag trombocytenaantal, humaanleukocytenantigeen (HLA)-DR15-positiviteit, de aanwezigheid van trisomie 8, de aanwezigheid van een paroxysmale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH)-kloon en beenmerghypocellulariteit. Sauntharajah publiceerde in 2003 een predictief model om gunstige respons op IST te voorspellen: hoe jonger de patiënt, hoe korter de periode van transfusieafhankelijkheid voor erythrocyten en, indien de patiënt

Tabel 1. Samenvatting van de resultaten van grotere klinische studies met immuunsuppressieve schema's bij patiënten met myelodysplastisch syndroom. Deze schema's bestonden uit antithymocytenglobuline (ATG, waarbij 'rATG' staat voor 'rabbit'-ATG en 'hATG' voor 'horse'-ATG), cyclosporine A (CsA) en/of corticosteroiden. De respons wordt - wanneer dit werd verduidelijkt in de studies - verder gespecificeerd als complete respons (CR) of partiële respons (PR).

Referentie	Interventie	N	Respons	Factoren gerelateerd aan goede respons
Molldrem et al. 1997 ²⁹	ATG (40 mg/kg/dag, 4 dagen)	25	11 (44%): 3 CR, 6 PR, 2 'minor'	
Molldrem et al. 2002 ³⁰	ATG (40 mg/kg/dag, 4 dagen) steroïden 10 dagen	61	21 (34%) transfusievrij	jonge patiënten, laag aantal trombocyten
Killick et al. 2003 ³¹	hATG (15 mg/kg/dag, 5 dagen)	30	20 evalueerbaar na 6 maanden → 10 respons (50%)	
Stadler et al. 2004 ³²	rATG (3,75 mg/kg/dag, 5 dagen) vs. hATG (15 mg/kg/dag, 5 dagen)	35	4 CR, 6 'goede' R, 2 'minor'	FAB-klasse: refractaire anemie tijd tussen diagnose en behandeling
Lim et al. 2007 ³³	ATG (15 mg/kg/dag, 5 dagen)	95	40 (42%)	hypocellulair beenmerg, laagrisico-IPSS
Jonasova et al. 1998 ³⁴	CsA	17	14 (84%)	
Shimamoto et al. 2003 ³⁵	CsA	50	30 (60%)	goede cytogenetica, HLA-DR15 ⁺
Yazji et al. 2003 ³⁶	hATG (40 mg/kg/dag, 4 dagen) steroïden 4 dagen CsA 6 maanden	31	4 CR, 1 PR	
Broliden et al. 2006 ³⁷	rATG (10 mg/kg/dag, 4 dagen of 20 mg/kg/dag, 3 dagen) steroïden 10 dagen CsA 32 weken	20	3 CR, 3 PR	
Garg et al. 2009 ³⁸	ATG (3,5 mg/kg/dag, 5 dagen) steroïden 3 weken CsA >6 maanden G-CSF 5 µg/kg, 3 maanden	15	1 CR, 3 PR	
Sloand et al. 2008 ²⁵	ATG ATG + CsA CsA	74 42 13	18 (24%) 20 (48%) 1 (8%)	jonge leeftijd, HLA-DR15 ⁺ , ATG + CsA

HLA-DR15-positief is, hoe groter de kans op een respons.²

Hoewel er geen gerandomiseerde prospectieve studies zijn die IST vergelijken met supportieve thera-

pie, zijn er toch aanwijzingen dat patiënten die een respons vertonen op IST een verbeterde overleving hebben. Sloand vergeleek de resultaten van 129 patiënten die behandeld werden aan de NIH met de historische data in de databank van de International

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Immunosuppressieve behandelingen kunnen leiden tot transfusieafhankelijkheid en zelfs tot een verbeterde overleving bij bepaalde patiënten met laagrisicomyelodysplasie.
2. Factoren gekoppeld aan een goede respons zijn: jonge leeftijd, laag trombocytenaantal, humaanleukocytenantigeen-DR15-positiviteit, de aanwezigheid van trisomie 8, de aanwezigheid van een paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie kloon, beenmerghypocellulariteit en een kort interval tussen diagnose en behandeling.
3. Dit laatste suggereert dat dit soort van behandelingen vroeg na de diagnose moet worden gestart.

MDS risk analysis workshop (waarop de IPSS gebaseerd werd).²⁵ Diegenen die een respons vertoonden op IST hadden na een mediane follow-up van 6 jaar 96% leukemievrije overleving, wat zich vertaalde in een overlevingsvoordeel. Anderzijds kon er in deze studie niet aangetoond worden dat behandeling met IST bij patiënten die geen respons ontwikkelden, dit resulteerde in een verhoogde kans op progressie naar AML. Een respons op IST vertaalt zich voornamelijk in transfusieafhankelijkheid en niet in cytogenetische remissies. Men kan speculeren over de wijze waarop IST kan leiden tot een overlevingsvoordeel. Minder transfusionele ijzerstapeling zal een gedeelte van het antwoord zijn. Anderzijds is het belangrijk te realiseren dat een actieve immunerespons klonale evolutie in de hand werkt, zoals is aangetoond bij PNH en aplastische anemie.

De immuunmodulatoren: thalidomide en lenalidomide

Tenslotte worden - naast de 'klassieke' IST CsA en ATG - ook aan andere behandelingen zoals thalidomide en lenalidomide een immuunmodulerende werking toegedicht. Bij patiënten met afwijkingen van chromosoom 5q heeft lenalidomide een specifieke werking. Maar ook bij patiënten zonder een deletie 5q hebben immuunmodulatoren (IMiDs) een breed werkingsmechanisme, en met name invloed op cytokineproductie, angiogeneseremming, verhoging van de cytotoxiciteit van NK-cellen en regulatie van T-celactivering. De eigenschap van thalidomide om TNF- α -productie te remmen is reeds lang gekend, en thalidomide werd daarom voornamelijk gebruikt bij MDS. Recent werd echter door onze groep aangetoond dat - althans in vitro - hoge dosissen nodig zijn om TNF- α -productie te remmen.²⁸ IMiDs hebben ook stimulerende effecten op T-celactivering. Een optimale T-celrespons

veronderstelt ook costimulatie van CD28 op T-cellen via interactie met B7-moleculen op antigenpresenterende cellen. Costimulatie in aanwezigheid van lenalidomide leidt tot een hogere Th1-type cytokinerespons (secretie IFN- γ en interleukine-2), tot T-celproliferatie en verhoogde NK-celactiviteit. Of deze effecten gerelateerd zijn aan klinische responsen in patiënten met MDS, is echter nog onduidelijk.

Selectie van kandidaten voor IST

Kan de moleculaire biologie helpen in selectie van patiënten die gebaat zijn met IST? De aanwezigheid van een PNH-kloon, HLA-DR15-positiviteit, of een trisomie 8 zijn richtingaanwijzers voor de clinicus om IST te overwegen. Ook andere technieken kunnen aangewend worden, maar deze zijn vooralsnog niet gevalideerd in studies. Zo zou het aantonen van klonale T-cellen met TCR-spectratypering richtinggevend kunnen zijn. Doch deze techniek is arbeidsintensief en er zijn geen studies die aantonen dat patiënten bij wie zulke expansies gevonden worden beter beantwoorden aan IST. In een recentelijke studie werden ook geen gemeenschappelijke klinische karakteristieken aangetoond bij deze groep.¹⁹ Klonale T-cellen kunnen ook met flowcytometrie worden opgespoord. Met flowcytometrie kunnen bovendien redelijk eenvoudig geactiveerde T-cellen worden opgespoord (bijvoorbeeld HLA-DR⁺, CD57⁺, CD28⁻, et cetera). Doch ook deze activeringsmerkers lijken weinig specifiek.⁵ Ten slotte lijkt de CD40-expressie op circulerende monocytten wel een graadmeter voor immuunactivering, doch dit werd nog niet bevestigd in prospectieve studies.¹⁶

Conclusie

Bij gebrek aan een standaardbehandeling, blijft de behandeling voor de meeste patiënten met MDS

een behandeling 'à la tête du client'. Met dit overzichtsartikel hopen we dat we de lezer te hebben kunnen overtuigen dat bij een subgroep van patiënten het immuunsysteem een drijvende kracht is achter de cytopenieën en zelfs kan bijdragen tot klonale evolutie. Bij deze patiënten is de grens tussen MDS en aplastische anemie moeilijker te scheiden, maar kan een behandeling met ATG en/of CsA leiden tot betekenisvolle responsen. Bovendien kunnen deze therapieën bij responders resulteren in een overlevingsvoordeel. Een proefbehandeling kan dus zeker overwogen worden bij jonge patiënten die (nog) geen kandidaat zijn voor intensieve therapie en/of allogene stamceltransplantatie. De huidige evidentie wijst er bovendien op deze therapie vroeg na diagnose in te stellen. Bepaalde gevalideerde (HLA-DR15) als niet-gevalideerde (TCR-spectratypering, flowcytometrie) moleculaire testen kunnen richting geven in de beslissing over het al dan niet instellen van deze behandeling.

Referenties

- Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037-46.
- Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;102:3025-7.
- Van Kamp H, Fibbe W, Jansen R, Van der Keur M, De Graaff E, Willemze R, et al. Clonal involvement of granulocytes and monocytes, but not of T and B lymphocytes and natural killer cells in patients with myelodysplasia: analysis of X-linked restriction fragment length polymorphisms and polymerase chain reaction of the phosphoglycerate kinase gene. *Blood* 1992;80:1774-80.
- Tefferi A, Thibodeau SN, Solberg LA, Jr. Clonal studies in the myelodysplastic syndrome using X-linked restriction fragment length polymorphisms. *Blood* 1990;75:1770-3.
- Meers S, Vandenberghe P, Boogaerts M, Verhoef GE, Delforge M. The clinical significance of activated lymphocytes in patients with myelodysplastic syndromes: A single centre study of 131 patients. *Leuk Res* 2008;32:1026-35.
- Ma L, Delforge M, Van Duppen V, Verhoef GE, Emanuel B, Boogaerts M, et al. Circulating myeloid and lymphoid precursor dendritic cells are clonally involved in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004;18:1451-6.
- Amin HM, Jilani I, Estey EH, Keating MJ, Dey AL, Manshoury T, et al. Increased apoptosis in bone marrow B lymphocytes but not T lymphocytes in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;102:1866-8.
- Kiladjian JJ, Bourgeois E, Lobe I, Braun T, Visentin G, Bourhis JH, et al. Cytolytic function and survival of natural killer cells are severely altered in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2006;20:463-70.
- Hamblin TJ. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33:150-62.
- Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:626-32.
- Mufti G, Galton D. Myelodysplastic syndromes: natural history and features of prognostic importance. *Clin Haematol* 1986;15:953-71.
- Smith MA, Smith JG. The occurrence subtype and significance of haemopoietic inhibitory T cells (HIT cells) in myelodysplasia: an in vitro study. *Leuk Res* 1991;15:597-601.
- Tichelli A, Gratwohl A, Wuersch A, Nissen C, Speck B. Antilymphocyte globulin formyelodysplastic syndrome? *Br J Haematol* 1988;68:139-40.
- Molldrem JJ, Jiang YZ, Stetler-Stevenson M, Mavroudis D, Hensel N, Barrett AJ. Haematological response of patients with myelodysplastic syndrome to antithymocyte globulin is associated with a loss of lymphocyte-mediated inhibition of CFU-GM and alterations in T-cell receptor Vbeta profiles. *Br J Haematol* 1998;102:1314-22.
- Chamuleau ME, Westers TM, van Dreunen L, Groenland J, Zevenbergen A, Eeltink CM, et al. Immune mediated autologous cytotoxicity against hematopoietic precursor cells in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:496-506.
- Meers S, Kasran A, Boon L, Lemmens J, Ravoet C, Boogaerts M, et al. Monocytes are activated in patients with myelodysplastic syndromes and can contribute to bone marrow failure through CD40-CD40L interactions with T helper cells. *Leukemia* 2007;21:2411-9.
- Kook H, Zeng W, Guibin C, Kirby M, Young NS, Maciejewski JP. Increased cytotoxic T cells with effector phenotype in aplastic anemia and myelodysplasia. *Exp Hematol* 2001;29:1270-7.
- Melenhorst JJ, Eniafe R, Follmann D, Nakamura R, Kirby M, Barrett AJ. Molecular and flow cytometric characterization of the CD4 and CD8 T-cell repertoire in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2002;119:97-105.
- Epling-Burnette PK, Painter JS, Rollison DE, Ku E, Vendron D, Widen R, et al. Prevalence and clinical association of clonal T-cell expansions in Myelodysplastic Syndrome. *Leukemia* 2007;21:659-67.
- Wlodarski MW, Gondek LP, Nearman ZP, Plasilova M, Kalaycio M, Hsi ED, et al. Molecular strategies for detection and quantitation of clonal cytotoxic T-cell responses in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*

2006;108:2632-41.

21. Sloand EM, Mainwaring L, Fuhrer M, Ramkissoon S, Risitano AM, Keyvanfar K, 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;106:841-51.

22. Sauntharajah Y, Molldrem JJ, Rivera M, Williams A, Stetler-Stevenson M, Sorbara L, et al. Coincident myelodysplastic syndrome and T-cell large granular lymphocytic disease: clinical and pathophysiological features. *Br J Haematol* 2001;112:195-200.

23. Sloand EM, Kim S, Fuhrer M, Risitano AM, Nakamura R, Maciejewski JP, et al. Fas-mediated apoptosis is important in regulating cell replication and death in trisomy 8 hematopoietic cells but not in cells with other cytogenetic abnormalities. *Blood* 2002;100:4427-32.

24. Sloand EM, Pfannes L, Chen G, Shah S, Solomou EE, Barrett J, 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;109:2399-405.

25. 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;26:2505-11.

26. Kordasti SY, Ingram W, Hayden J, Darling D, Barber L, Afzali B, et al. CD4+CD25high Foxp3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2007;110:847-50.

27. Kotsianidis I, Bouchliou I, Nakou E, Spanoudakis E, Margaritis D, Christophoridou AV, et al. Kinetics, function and bone marrow trafficking of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 2009;23:510-8.

28. Meers S, Boon L, Verhoef GE, Delforge M. Monocytes from patients with myelodysplastic syndromes are more resistant to inhibition by thalidomide. *Am J Hematol* 2009;84:769-70.

29. Molldrem J, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ. Antithymocyte globulin (ATG) abrogates cytopenias in patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997;99:699-705.

30. Molldrem J, Rivera M, Bahceci E. Treatment of bone marrow failure of myelodysplastic syndrome with antithymocyte globulin. *Ann Intern Med* 2002;137:156-63.

31. Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD, Mijovic A, Peacock JL, Gordon-Smith EC, et al. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia. *Br J Haematol* 2003;120:679-84.

32. Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, 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.

33. Lim ZY, Killick S, Germing U, Cavenagh J, Culligan D, Bacigalupo A, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia* 2007;21:1436-41.

34. Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998;200:304-9.

35. Shimamoto T, Tohyama K, Okamoto T. Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res* 2003;27:783-8.

36. Yazji S, Giles FJ, Tsimberidou AM, Estey EH, Kantarjian HM, O'Brien SA, et al. Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2003;17:2101-6.

37. Broliden PA, Dahl IM, Hast R, Johansson B, Juvonen E, Kjeldsen L, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006;91:667-70.

38. Garg R, Faderl S, Garcia-Manero G, Cortes J, Koller C, Huang X, et al. Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2009;23:1297-1302.

Ontvangen 2 oktober 2009, geaccepteerd 17 december 2009.

Correspondentieadres

Dhr. dr. S. Meers, internist-hematoloog
Dhr. prof. dr. M. Delforge, internist-hematoloog
Dhr. prof. dr. G.E.G. Verhoef, internist-hematoloog

Universitaire Ziekenhuizen Leuven, campus Gasthuisberg
Afdeling Hematologie
Herestraat 49
B-3000 Leuven
Tel.: 0032 16 34 68 80
E-mailadres: stef.meers@uzleuven.be

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.