



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia**

LARISSA DA ROCHA BORGES

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E SUA ASSOCIAÇÃO
COM DOENÇA AUTOIMUNE**

**Rio de Janeiro
2024**

LARISSA DA ROCHA BORGES

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E SUA ASSOCIAÇÃO
COM DOENÇA AUTOIMUNE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia

Orientador: Dr. Alexandre Gustavo Apa

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

B732s Borges, Larissa da Rocha.
Síndrome mielodisplásica e sua associação com doença autoimune / Larissa da
Rocha Borges. – Rio de Janeiro, 2024.
35 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de
Câncer, Programa de Residência Médica de Hematologia e Hemoterapia, Rio de
Janeiro, 2024.

Orientador: Alexandre Gustavo Apa.
Revisora: Shirley Burburan

1. Síndrome mielodisplásica. 2. Mediadores inflamatórios. 3. Doenças autoimunes. 4.
Vasculites. 5. Artrites. I. Apa, Alexandre Gustavo. II. Burburan, Shirley. III. Instituto
Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.150 759 78

CDD edição 23ª

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
obra, desde que citada a fonte.

Larissa da Rocha Borges. Rio de Janeiro, 28/02/2024

LARISSA DA ROCHA BORGES

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E SUA ASSOCIAÇÃO
COM DOENÇA AUTOIMUNE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia

Aprovado em: 28/02/2024

Banca examinadora:

Alexandre Gustavo Apa
Instituto Nacional de Câncer

Yung Bruno Gonzaga
Instituto Nacional de Câncer

Shirley Burburan
Instituto Nacional de Câncer

Rio de Janeiro

2024

Dedico este trabalho a Deus, que me direcionou para esse caminho, aos pacientes, que diariamente me ensinam; minha família, que sempre me apoia e incentiva; meus amigos que fazem a caminhada ser mais leve; ao meu orientador e a todos os professores pelos ensinamentos.

*O insucesso é apenas uma oportunidade
para recomeçar com mais inteligência.*

Henry Ford

RESUMO

BORGES Larissa da Rocha. **Síndrome mielodisplásica e sua associação com doença autoimune.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Síndromes mielodisplásicas associadas a doenças autoimunes sistêmicas são descritas por muitos autores. Doenças da tireoide, vasculites, doenças do tecido conjuntivo, artrites e alterações cutâneas são as mais relatadas. Nos últimos anos tivemos avanços e o que foi descoberto recentemente é que mutações genéticas específicas envolvidas na fisiopatologia da SMD têm como consequência a ativação exacerbada da resposta imune inata, sendo o inflamassoma protagonista. Eles consistem em complexos multiproteicos intracelulares que quando ativados, liberam interleucinas inflamatórias e direcionam a célula para a morte celular dependente de caspase-1, chamada piroptose. Essa ativação exacerbada da resposta imune inata, foi relacionada por alguns autores com o aparecimento da SMD e da doença autoimune. Outra célula com importante papel nesta fisiopatologia são as células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs), seu surgimento aparece no câncer e em condições patológicas associadas a inflamação ou estresse. Ela é responsável pela supressão de diferentes células do sistema imunológico, em especial os linfócitos T, facilitando a progressão do tumor. Em relação ao prognóstico, observamos resultados controversos, porém os maiores estudos demonstram um aumento de sobrevida, isso é correlacionado por alguns autores pela redução de linfócitos T reguladores. Esse trabalho tem como objetivo fazer uma revisão na literatura sobre a fisiopatologia dessa associação, doenças mais comuns e prognóstico.

Palavras-chave: síndrome mielodisplásica; mediadores inflamatórios; doenças autoimunes; vasculites; artrites.

ABSTRACT

BORGES Larissa da Rocha. **Myelodysplastic syndrome associated with autoimmune disease.** Final paper (Medical Residency in Hematology and hemotherapy) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Myelodysplastic syndromes associated with systemic autoimmune diseases are described by many authors. Thyroid diseases, vasculitis, connective tissue diseases, arthritis and skin changes are the most reported. In recent years we have made advances and what has recently been discovered is that specific genetic mutations involved in the pathophysiology of MDS result in exacerbated activation of the innate immune response, with the inflammasome being the protagonist. They consist of intracellular multiprotein complexes that, when activated, release inflammatory interleukins and direct the cell toward caspase-1-dependent cell death, called pyroptosis. This exacerbated activation of the innate immune response has been related by some authors to the appearance of MDS and autoimmune disease. Another cell with an important role in this pathophysiology are myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), their appearance appears in cancer and in pathological conditions associated with inflammation or stress. It is responsible for suppressing different cells of the immune system, especially T lymphocytes, facilitating tumor progression. Regarding the prognosis, we observed controversial results, however the largest studies demonstrate an increase in survival, which is correlated by some authors with the reduction of regulatory T lymphocytes. This work aims to review the literature on the pathophysiology of this association, most common diseases and prognosis.

Keywords: myelodysplastic syndrome; inflammatory mediators, autoimmune diseases; vasculitis; arthritis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Imunidade inata DAMPs e PAMPs	7
Figura 2 — Imunidade inata DAMPs e PAMPs	8
Figura 3 — O processo de piroptose	8
Figura 4 — A sinalização de MDSC	10
Figura 5 — Doenças autoimunes comumente observadas em associação com síndromes mielodisplásicas	13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Impacto de eventos genéticos na sinalização inata e no inflamassoma 9

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	Proteína associada a apoptose contendo um domínio CARD
DAMPS	Padrão Molecular Associado ao Dano
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HDAC	Histonas desacetilases
HLA-DR	Receptor de superfície celular MHC classe II
IC	Intervalo de confiança
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IL 10	Interleucina 10
IL-18	Interleucina 18
IL-1B	Interleucina 1 beta
IPSS	Sistema internacional de classificação de prognóstico
IPSS-R	Sistema internacional de classificação de prognóstico revisado
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMMC	Leucemia mielomonocítica crônica
MDCSC	Células supressoras derivadas de mieloides
miR	Micro RNA
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NLRPR	Proteína 3 do receptor semelhante a NOD
PAMPS	Padrão Molecular Associado ao Patógeno
PRR	Receptores de reconhecimento de padrões
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RPS14	Subunidade pequena da proteína ribossomal 14
RS3PE	Sinovite simétrica soronegativa remitente com edema depressível
SAF	Síndrome do anticorpo antifosfolípideo
SMD	Síndrome mielodisplásica
T regs	Linfócitos T regulador
TICAM 2	Molécula adaptadora 2 contendo domínio TIR
TLR	Receptores Toll Like

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1	<i>VISÃO GERAL DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS</i>	2
2.2	<i>MECANISMO DA AUTOIMUNIDADE E A PERDA DE RESPOSTA CONTRA TUMOR</i>	4
2.3	<i>A ASSOCIAÇÃO FISIOPATOLÓGICA ENTRE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E DOENÇA AUTOIMUNE</i>	5
2.4	<i>DOENÇAS AUTOIMUNES PRESENTES EM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA</i>	11
2.4.1	SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E VASCULITES	13
2.4.2	SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO	14
2.4.3	SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E ARTRITES	15
2.4.4	SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS	16
2.5	<i>PROGNÓSTICO DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA AUTOIMUNE</i>	16
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
	REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são doenças hematológicas clonais com apresentação heterogênea que resultam em insuficiência medular progressiva e risco aumentado de evolução para leucemia aguda. A incidência anual é de aproximadamente 4 por 100.000 pessoas, de acordo com o banco de dados de Vigilância Epidemiologia dos Estados Unidos (National Cancer Institute; 2000-2019) e é mais prevalente em idosos. A única terapia curativa é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, reservado para um grupo específico de pacientes.

A associação de SMD com doenças autoimunes cada vez mais ganha destaque na literatura. Diversos estudos tentam desvendar a causa dessa associação e nos últimos anos tivemos descobertas significativas, apontando que o ambiente inflamatório é essencial para esse processo.

Por isso, neste presente trabalho, pretende-se buscar uma revisão de literatura sobre os principais mecanismos envolvidos nessa inflamação, mostrar as doenças autoimunes mais prevalentes e estimar o prognóstico dessas duas doenças em associação. O estudo desses mecanismos fisiopatológicos é de grande importância pois poderá possibilitar a elaboração de novos fármacos para atuar nessa doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 VISÃO GERAL DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

Síndromes mielodisplásicas são um grupo de malignidades hematológicas clonais heterogêneas caracterizadas por hematopoiese defeituosa da medula óssea, acompanhada pelo aumento da morte celular intramedular. É mais comumente diagnosticada em pessoas na faixa dos 70 anos. O aparecimento da doença é incomum antes dos 50 anos e a apresentação em crianças é rara, exceto para SMD secundária a quimioterapia ou radioterapia e SMD que surge no contexto de uma predisposição germinativa (Locatelli; Strahm, 2018).

Seu desenvolvimento envolve, em partes, alterações genéticas e epigenéticas. As causas exatas das mutações relacionadas são desconhecidas para a maioria, mas em alguns casos está associada à exposição à quimioterapia citotóxica, radiação ionizante ou toxinas ambientais como o tabaco e o benzeno. Grande parte das mutações adquiridas consiste em substituições da base nitrogenada C para T, que são consistentes com a desaminação espontânea da citosina, um evento que ocorre com regularidade, semelhante a um relógio nas células estaminais hematopoiéticas e que pode explicar, pelo menos em parte, a associação de SMD com envelhecimento.

As manifestações clínicas da SMD são variáveis. Enquanto alguns pacientes com citopenias importantes apresentam sintomas como fadiga, cansaço, infecções, febre, hematomas, os indivíduos com citopenias discretas, podem ser assintomáticos e desconfiam da doença quando realizam hemograma de rotina. A realização do exame de aspirado da medula óssea incluindo a análise do mielograma, imunofenotipagem, cariótipo, análise molecular, sequenciamento de nova geração e biópsia da medula óssea, são importantes para avaliação, diagnóstico, prognóstico e classificação da SMD.

Com relação à classificação, temos dois sistemas aceitos: o Consenso Internacional de Neoplasias Mieloides e Leucemias Agudas (ICC) que define como: SMD com SF3B1 mutado; SMD com deleção do cromossomo 5q ; SMD SOE sem displasia; SMD com displasia de linhagem única; SMD com displasia multilinhagem; SMD com excesso de blastos; SMD/LMA (leucemia mieloide aguda) e a classificação da Organização Mundial da Saúde 2022 que define como: SMD com del(5q) isolado;

SMD com mutação SF3B1; SMD com inativação bialélica de TP53; SMD sem excesso de blastos; SMD hipoplásica; SMD com excesso de blastos. Temos como escore prognóstico o Sistema internacional de classificação de prognóstico (IPSS), o IPSS-revisado e IPSS-molecular. Os subtipos de SMD caracterizados por aumento de blastos na medula óssea ou no sangue periférico, cariótipo desfavorável, citopenias ou alterações moleculares, estão associados a um prognóstico adverso e são classificados como SMD de intermediário / alto risco.

Há uma conscientização crescente sobre complicações autoimunes/inflamatórias em doenças malignas hematológicas. Citopenias autoimunes periféricas, como anemia hemolítica autoimune e trombocitopenia imune, são complicações bem conhecidas de distúrbios linfoproliferativos (Fatizzo; Barcellini, 2019; Zaninoni *et al.*, 2020). Essa associação também tem sido cada vez mais estudada em outras neoplasias mieloides, em especial a SMD, como doenças da tireoide, dermatose neutrofílica, poliartrite, doenças do tecido conjuntivo, vasculites e citopenias.

Outra doença que associa alterações hematológicas e inflamação é a síndrome VEXAS (Vacúolos, enzima E1, síndrome ligada ao X, autoinflamatória, somática) que está associada com uma mutação somática no gene *UBA1*, no cromossomo X (Beck *et al.*; 2020). Descoberta em 2020, foi identificada em 25 homens com doença autoinflamatória grave de início tardio na idade adulta. Nesses pacientes, uma síndrome inflamatória refratária ao tratamento, muitas vezes fatal, se desenvolve no final da idade adulta, com febres, citopenias, vacúolos característicos em células precursoras mieloides e eritroides, medula óssea displásica, lesões cutâneas neutrofílicas, inflamação pulmonar, condrite e vasculite (Beck *et al.*; 2020). A maioria desses pacientes preenchia critérios clínicos para uma síndrome inflamatória (policondrite recidivante, síndrome de Sweet, poliarterite nodosa ou arterite de células gigantes) ou uma condição hematológica (síndrome mielodisplásica ou mieloma múltiplo) ou ambos (Beck *et al.*; 2020).

Estudos estimam que 10-30% dos pacientes com SMD apresentam doença inflamatória sistêmica autoimune concomitante (Komrokji *et al.*, 2016; Mekinian *et al.*, 2015). A maioria, 68.3% é diagnosticada dentro de um ano após a descoberta da SMD, 20.7% é diagnosticada mais de um ano antes e 11% mais de um ano depois (Seguier *et al.*, 2019).

É sugerido fortemente que a SMD e a doença autoimune estão interligadas em sua fisiopatologia, alguns estudos tentam desvendar o motivo dessa associação e seu prognóstico.

2.2 MECANISMO DA AUTOIMUNIDADE E A PERDA DE RESPOSTA CONTRA TUMOR

No processo de maturação do sistema imunológico é necessário lançar mão de mecanismos para induzir a tolerância imunológica contra antígenos próprios. Esse processo consiste em eliminar células B e T autorreativas. Quando esse mecanismo falha, a doença autoimune é instalada e isso pode estar associado com alterações genéticas, fatores ambientais e imunológicos.

No processo de tolerância imunológica, após o contato com antígenos próprios, as células B autorreativas sofrem rearranjo, deleção clonal via apoptose e/ou indução de anergia. De forma semelhante, as células T autorreativas podem tornar-se anérgicas, sofrer deleção, tornar-se um linfócito T regulador (Treg) ou sofrer supressão pelas Tregs (Barcellini *et al.*, 2021). O mecanismo de tolerância central ocorre nos órgãos linfoides primários, timo e medula óssea. Quando o mecanismo de tolerância ocorre nos órgãos linfoides secundários, chamamos de tolerância periférica.

Uma célula que tem um importante papel no mecanismo de tolerância imunológica são os Tregs. Elas são uma subpopulação de linfócitos T que tem o papel de suprimir a resposta imune, facilitando a progressão do câncer. (Kordasti *et al.*, 2007).

Eles representam cerca de 5% dos linfócitos T CD4 do sangue periférico, são caracterizados pela expressão constitutiva das moléculas FOXP3, GITR, CTLA-4 e altos níveis de CD25 (Cruvinel *et al.*, 2008).

As Tregs suprimem a ativação, proliferação e produção de citocinas de células T efetoras. Elas competem pela interleucina-2 (IL-2) através da expressão do complexo receptor de IL-2 de alta afinidade. Essa interleucina desempenha um papel central na ativação de células T e funções efetoras, incluindo sua proliferação, produção de interferon- γ e citotoxicidade.

As Tregs expressam altos níveis do receptor de CTLA-4 que interage com o receptor B7 da célula T efetora responsável por sua inibição, mecanismo fundamental na supressão de células T autorreativas.

Essas são algumas das características importantes das células Treg para o controle da doença autoimune e desenvolvimento do câncer, pois contribui para a formação de um microambiente tumoral imunossupressor e impede assim a imunovigilância protetora de tumores (Tanaka; Sakaguchi, 2017).

De fato, achados importantes em Tregs como defeitos funcionais, fenotípicos e sua redução, têm sido relatados em várias doenças autoimunes (Cruvinell *et al.*, 2008). Já o seu aumento, como descrito por Kodasti *et al.*, (2007) leva à supressão das respostas antitumorais do hospedeiro.

Outro mecanismo responsável pelo desencadear da doença autoimune é a desregulação do complexo proteico-inflamassoma. Nos últimos anos, esse complexo também tem sido descrito como desencadeador da SMD.

2.3 A ASSOCIAÇÃO FISIOPATOLÓGICA ENTRE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E DOENÇA AUTOIMUNE

No câncer, com destaque para SMD, assim como em algumas doenças autoimunes, o microambiente inflamatório desempenha um papel vital na patogênese dessas doenças. Na última década, foram identificadas como principais fatores patogênicos da SMD a ativação imune inata aberrante e a sinalização pró-inflamatória no clone maligno no microambiente da medula óssea (Sallman; List, 2019). Quem desempenha papel fundamental nessa ativação do sistema imune inato são os inflamassomas que são complexos multiproteicos intracelulares, os quais são importantes para a eliminação de patógenos ou células danificadas (Yi, 2018), e também para a coordenação da defesa do hospedeiro durante respostas inflamatórias em células mieloides, especialmente macrófagos (Yi, 2018). Estes complexos devem ser rigorosamente regulados para que se evitem danos patológicos no hospedeiro, pois a ativação excessiva do inflamassoma pode também levar ao aparecimento de doenças autoimunes (Saavedra *et al.*, 2015).

Inicialmente o sistema imunológico inato é ativado através da interação de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou padrões moleculares associados a perigos derivados de células hospedeiras (DAMPs) com receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), sendo o mais estudado os receptores Toll-like (TLRs). Os TLRs são encontrados na superfície celular (FIG. 1 e 2).

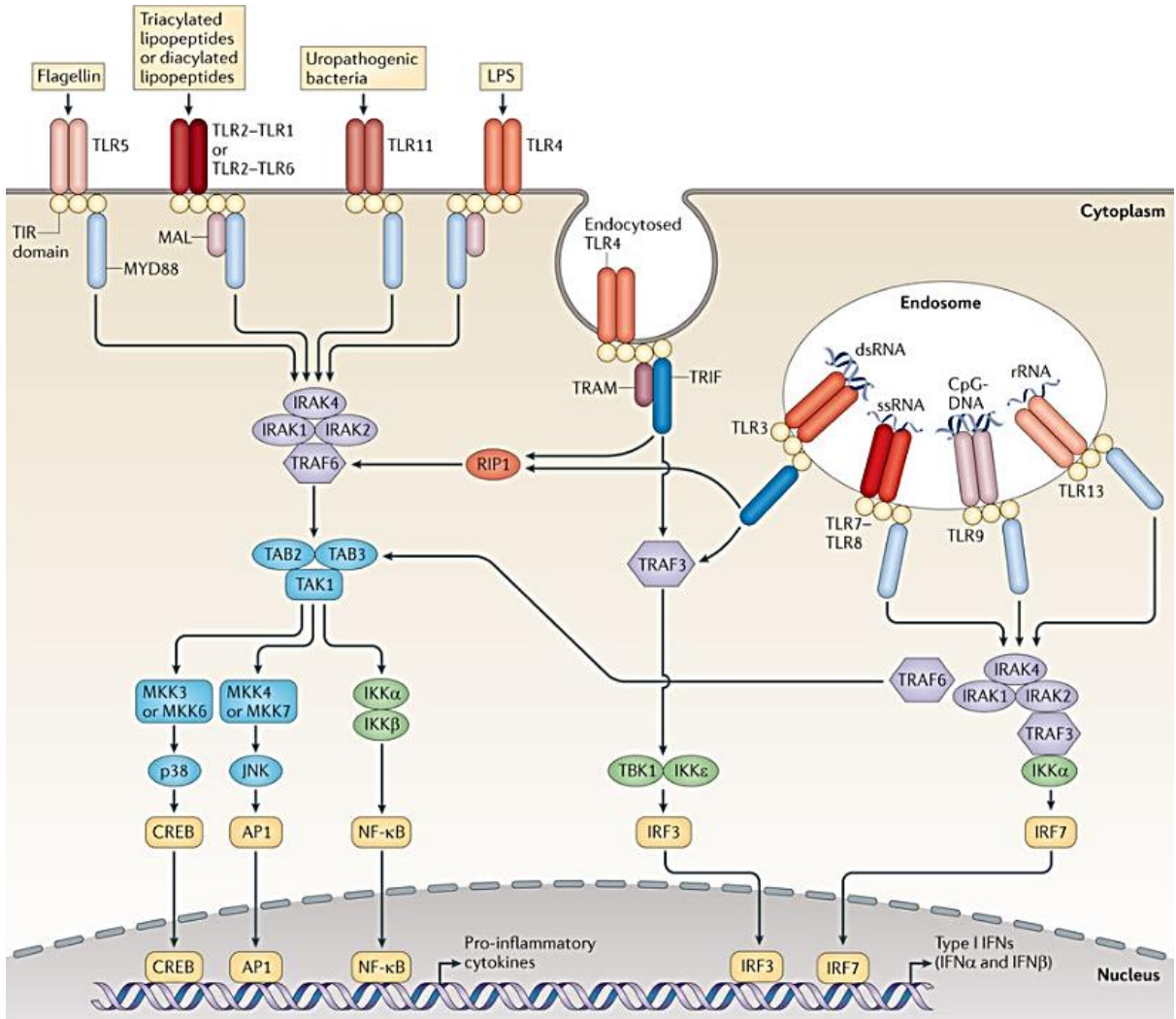
Estudos recentes mostram que essa sinalização desenfreada de TLR, tem sido implicada em doenças autoimunes e inflamatórias, incluindo SMD (Salman *et al.*, 2016; Barreyro *et al.*, 2018). Os TLRs são superexpressos em células-tronco na SMD em comparação com controles da mesma idade (Sallman; List, 2019).

Dois membros da família de proteínas S100, S100A8 e S100A9 foram identificados recentemente como importantes DAMPs endógenos e são secretados ativamente durante a resposta ao estresse dos fagócitos e são particularmente elevados em doenças inflamatórias e SMD, tendo um papel importante na patogênese dessas doenças. Esses DAMPS (S100A8/9) ligam-se ao TLR4 e são possivelmente potentes ativadores do inflamassoma (Simard *et al.*, 2013).

Embora a apoptose, um tipo de morte celular não inflamatória mediada por caspase-3, tenha sido implicada há muito tempo na hematopoiese ineficaz da SMD, o envolvimento do TLR por DAMPs ou PAMPs direciona para uma morte celular programada recentemente descoberta, ocasionada através da formação de inflamassoma, mediada pela caspase-1 denominada piroptose. Após a interação de TLR com DAMPS/PAMPS, ocorre a produção do fator de transcrição NF-KB que migra para o núcleo celular e promove a síntese de pró-IL 18; pró-IL 1 β e NLPR3 (proteína 3 do receptor semelhante a NOD) (FIG. 3). O inflamassoma (são compostos de PRRs citoplasmáticos que incluem NLPR3; ASC (proteína associada a apoptose contendo um domínio CARD”) e pró-caspase-1) vai ativar a caspase-1 que vai clivar pró-IL 18 e pró-IL 1 β nas porções biologicamente ativas gerando a piroptose, que é impulsionada pelo fragmento de clivagem amino-terminal da gasdermina-D, uma proteína clivada pela caspase-1, e resulta na lise da célula hospedeira e subsequente liberação de moléculas inflamatórias, entre eles IL-1 β e IL-18 (Mathias S. Dick *et al.*, 2017). Esse mecanismo provoca uma série de cascatas inflamatórias que pode levar a diferenciação e polarização de células T naive e secreção de citocinas, podendo induzir diferentes tipos de doenças autoimunes e reumáticas. (Shin *et al.*, 2019).

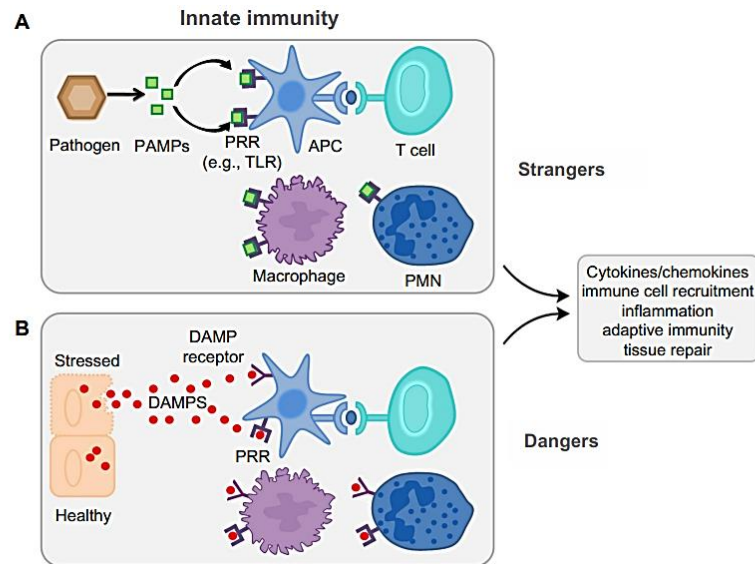
Diversos estudos sobre a patogênese da deleção do 5q na SMD identificaram que alterações genéticas podem ativar diretamente a sinalização imune inata. Foram identificados mutação em TET2; DNMT3A; ASXL1; EZH2; SF3B1; SRSF2; U2AF1, que seriam responsáveis pela ativação da sinalização imunológica inata por diversas vias, tendo como consequência a piroptose. Sallman *et al.* (2019), descreveram em uma tabela as alterações genéticas e suas respectivas consequências na imunidade inata (tabela 1).

Figura 1 — Imunidade inata DAMPs e PAMPs



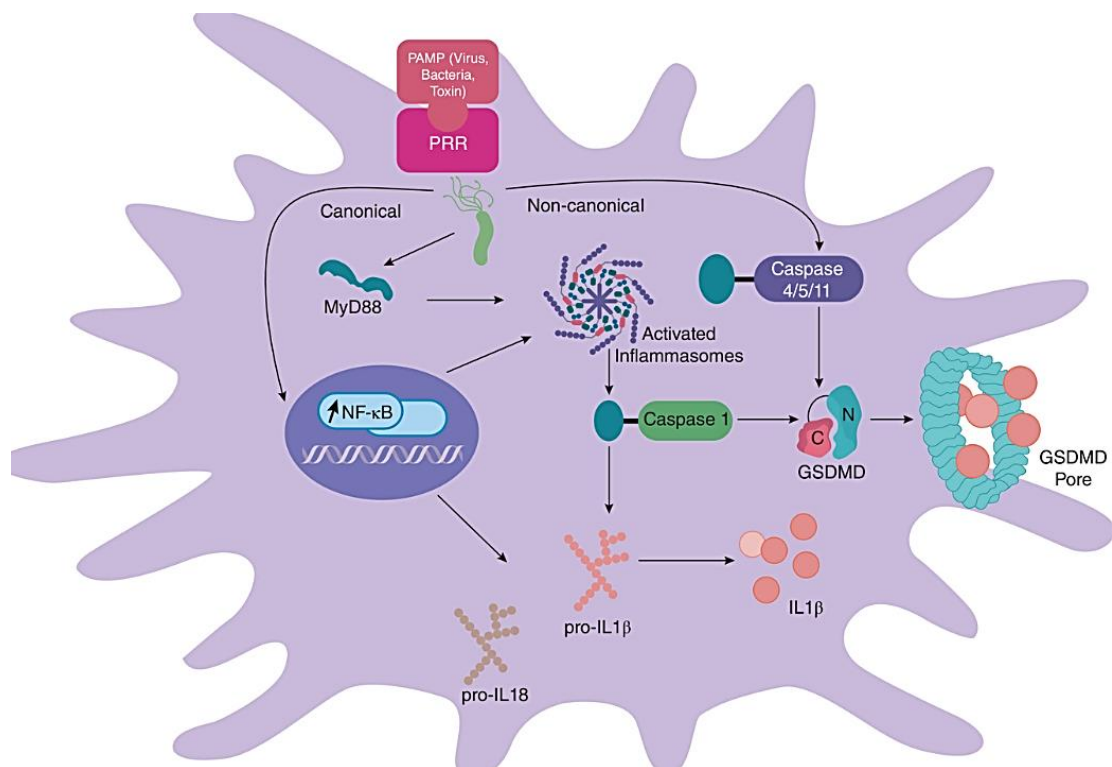
Fonte: Nature Reviews - Immunology

Figura 2 — Imunidade inata DAMPs e PAMPs



Fonte: Rosin & Okusa. Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011.

Figura 3 — O processo de piroptose



Fonte: Mahmood *et al.* Pyroptosis: The missing puzzle among innate and adaptive immunity crosstalk. *J Leukoc Biol*, 2020.

Tabela 1 — Impacto de eventos genéticos na sinalização inata e do inflamassoma

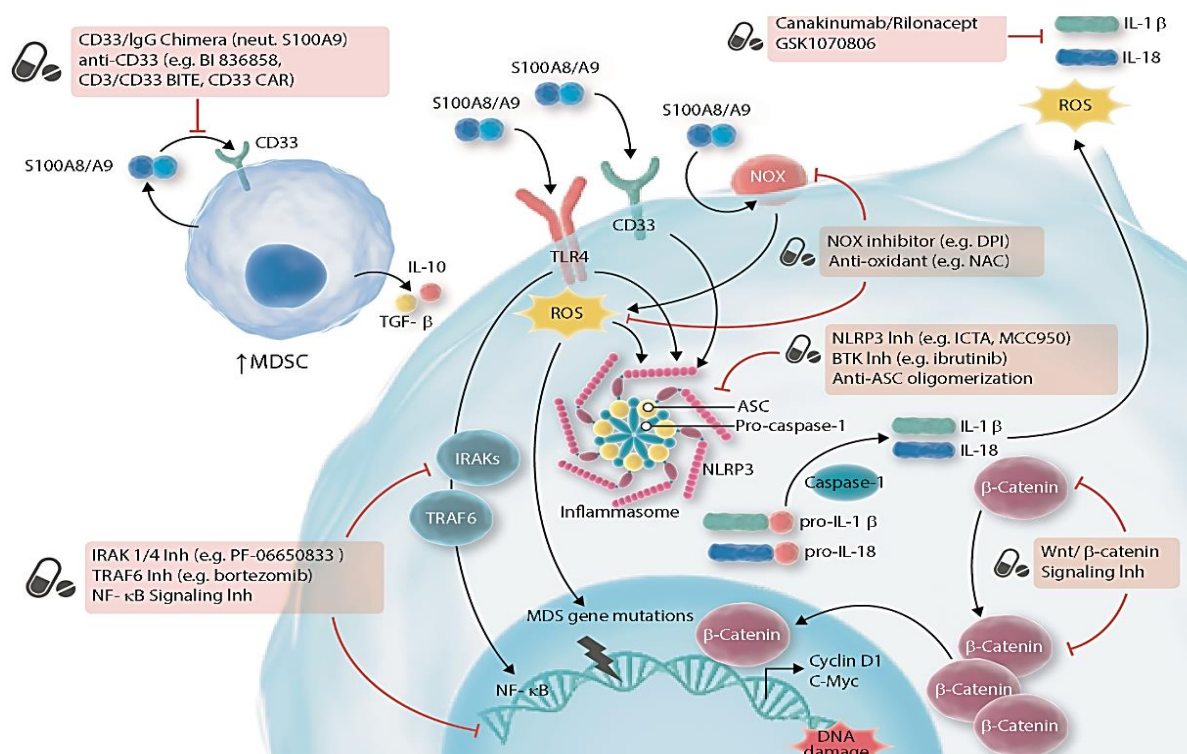
Anormalidade genética	Classe genética	Gene mutante/alteração cromossômica	Efeito na sinalização imunológica inata	Efeito de sinalização do inflamassoma
Mutações somáticas	Modificadores epigenéticos	<i>TET2</i>	↑ produção de IL-6 via ↓ do recrutamento de HDAC2; ↑ IL-1β	↑ Piroptose e sinalização de β-catenina
		<i>DNMT3A</i>	↑ produção de IFN tipo 1 via ↑ da expressão de HDAC9	
		<i>ASXL1</i>	↑ NADPH oxidase ROS; ↑ TLR4, TICAM2	↑ Piroptose e sinalização de β-catenina
		<i>EZH2</i>	↑ S100A8/A9 via desrepressão NF-κB	
	Spliceossoma	<i>SF3B1</i>	↑ ativação NF-κB via ↓ MAP3K7	↑ Piroptose e sinalização de β-catenina
		<i>SRSF2</i>	↑ S100A8 e S100A9, DNA-RNA híbridos; ↑ ativação de NF-κB via isoforma da caspase 8	↑ Piroptose e sinalização de β-catenina
		<i>U2AF1</i>	↑ DNA-RNA híbridos, ATG7 splicing alternativo prejudicando a autofagia	↑ Piroptose e sinalização de β-catenina; autofagia prejudicada levando à ativação de NLRP3
Anormalidade cromossômica		Deleção 5q	Haploinsuficiência: RPS14 ↑ S100A8/A9; miR-145/146 + TIFAB ↑ TRAF6/IRAK1	↑ Piroptose e sinalização de β-catenina

O papel central da sinalização inflamatória na patogênese das síndromes mielodisplásicas. HDAC, histona desacetilase; IFN, interferon; miR, microRNA; N/A, não aplicável; NADPH, dihidronicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato; NLRP3, proteína 3 do receptor semelhante a NOD; ROS, espécies reativas de oxigênio; RPS14, pequena subunidade 14 da proteína ribossômica; TICAM2, molécula adaptadora 2 contendo o domínio TIR; TIFAB, proteína que interage com TRAF com domínio B associado ao forkhead.

Fonte: Sallman *et al.* 2019.

Outro elemento importante nessa fisiopatologia são as células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs), que são profundamente expandidas na medula óssea de pacientes com SMD (Chen *et al.*, 2013) (FIG. 4).

Figura 4 —A sinalização de MDSC



Fonte: Sallman & List. O papel central da sinalização na patogênese das síndromes mielodisplásicas. *Blood*, 2019.

As MDSCs são progenitoras mieloides imaturas e têm como característica principal a supressão imunológica. Elas não estão presentes fisiologicamente em indivíduos saudáveis e aparecem no câncer e em condições patológicas associadas à inflamação crônica ou ao estresse (Dmitry, 2017). Elas emergiram como um importante contribuinte para a progressão do tumor (Dmitry, 2017) e são definidas pela expressão de superfície de HLA-DR⁻ e CD33⁺.

Essas células são especialmente suscetíveis aos DAMPS S100A9-8. A ligação do CD33 com S100A9/8, desencadeia a elaboração das citocinas imunossupressoras IL-10, fator de crescimento transformador β, e a mobilização da granzima-B

suprimindo diretamente a hematopoiese, sendo os principais efetores das citopenias (Sallman; List, 2019).

Embora estejam implicadas na supressão de diferentes células do sistema imunológico, seu papel principal é suprimir a resposta de células T efetora por induzir a expressão de moléculas inibitórias como o checkpoint imune PD-L1 (Baumann *et al.*, 2020) e depleção de metabólitos essenciais como a arginina e o triptofano através da atividade das enzimas arginase e IDO, além do sequestro da cistina, um precursor da cisteína, aminoácido necessário para a viabilidade dos linfócitos T (Groth *et al.*, 2019).

Além disso, a direta supressão de células T mediada pelas MDSC também pode ser caracterizada pela diferenciação e expansão de células T reguladoras CD4+ CD25+ Foxp3+ dependente ou independente de TGF- β (Scutti *et al.*, 2016). As MDSCs ativadas também secretam S100A8/A9, alimentando assim a estimulação autócrina e parácrina de células espectadoras próximas. (Sinha *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2013).

Outros componentes celulares da imunidade inata e adaptativa são desregulados na SMD, incluindo macrófagos, células natural killer e subconjuntos de linfócitos T (Ganan-Gomez *et al.*, 2015). No entanto, a interação dessas populações de células imunes com a sinalização inflamatória na SMD não foi definida.

Por fim, essa combinação de genes epigenéticos alterados, sinalização imune inata desregulada, secreção de citocinas pró inflamatórias, ativação de MSDC com liberação de citocinas imunossupressoras causando citopenias e desbalanço de células T são diversos fatores que podem estar envolvidos na patogênese da SMD e da doença autoimune (Hochman *et al.*, 2022).

2.4 DOENÇAS AUTOIMUNES PRESENTES EM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Komrokji *et al.* (2016) em seu grande estudo investigaram a prevalência de doenças autoimunes entre pacientes com SMD. Foram analisados 1.408 com SMD dentre os quais 391 (28%) tinham manifestações de autoimunidade, sendo o hipotireoidismo o tipo mais comum, representando 44% ($n = 171$) dos pacientes (12% entre todos os pacientes com SMD analisados). Outras doenças autoimunes com prevalência $\geq 5\%$ incluíram púrpura trombocitopênica idiopática em 12% ($n = 46$),

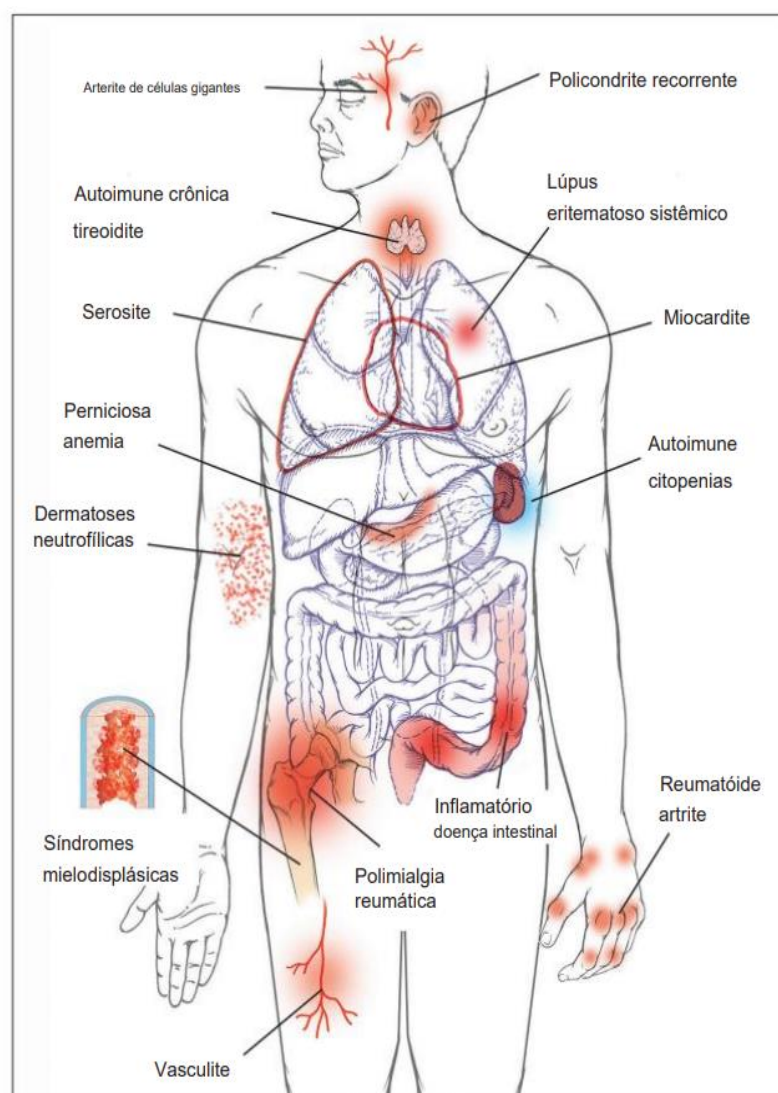
artrite reumatoide (AR) em 10% ($n = 41$), psoríase em 7% ($n = 28$), doença inflamatória intestinal 6% e vasculite 5%. As doenças autoimunes foram mais comuns em pacientes do sexo feminino, naqueles com anemia refratária e displasia multilinhagem.

Outro estudo retrospectivo de Mekiane *et al.* (2016) analisaram 788 pacientes com SMD, destes, 123 pacientes apresentavam doenças autoimunes associadas e constatou-se que os pacientes eram mais jovens ($P < 0,01$), do sexo masculino ($P = 0,03$), apresentavam menos anemia refratária com sideroblastos em anel ($P < 0,01$) e apresentavam mais frequentemente cariótipo adverso (16% vs 11%, $P = 0,04$). Como doença mais prevalente, tivemos a vasculite sistêmica em 39 (32%) casos, doença do tecido conjuntivo em 31 (25%) e artrite inflamatória em 28 (23%).

Montoro *et al* (2018), analisaram a prevalência, as características clínicas e os resultados da SMD associado com doença autoimune em uma série de 142 pacientes com diagnóstico de SMD e LMMC. No total, 48% dos pacientes foram diagnosticados como portadores de doença autoimune, sendo o hipotireoidismo o mais comum (8%). A presença de autoimunidade foi associada ao sexo feminino e menores níveis de hemoglobina.

Seguier *et al.* (2019) analisaram os pacientes com SMD (801), 11% apresentavam doenças autoimunes, sendo as mais frequentes poliartrites (25%) e as citopenias autoimunes (17%) (FIG. 5).

Figura 5 — Doenças autoimunes comumente observadas em associação com síndromes mielodisplásicas



Myelodysplastic syndrome and autoimmune diseases: two sides of the same coin?

Fonte: Hochman & De Zern, The Lancet 2022

2.4.1 SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E VASCULITES

As vasculites são definidas pela presença de leucócitos inflamatórios nas paredes dos vasos com dano reativo às estruturas. Tanto a perda da integridade do vaso, levando ao sangramento, quanto o comprometimento do lúmen podem resultar em isquemia e necrose tecidual. A classificação baseia-se principalmente no tamanho predominante dos vasos envolvidos. Em geral, os vasos afetados variam em tamanho, tipo e localização em associação com o tipo específico de vasculite. Ela pode ocorrer

como um processo primário ou secundária a outra doença subjacente. São frequentemente doenças graves e por vezes fatais que requerem reconhecimento e terapia imediatos.

A vasculite é bastante frequente nos pacientes com SMD. Mekinian *et al* (2016), descrevem 123 pacientes com SMD associado a doenças autoimunes, dentre estes a vasculite foi responsável por 32% predominando poliarterite nodosa em 30% e arterite de células gigantes em 23%, Behçet em 15% e Crioglobulinemia em 7,6%. Doença de Behçet foi associada a trissomia do 8 (Mekinian *et al*; Ahn *et al.*, 2008; Fain *et al* 2011; Toyonaha *et al.*, 2013). Outra vasculite descrita em estudos menos foi a leucocitoclástica (Ustwani *et al.*, 2013; Dalamaga *et al.*, 2008).

Em um estudo francês retrospectivo de Roupie *et al* (2020), 70 pacientes apresentavam vasculites e SMD/LMMC. A vasculite foi antecedente a SMD/LMMC em 31 e subsequente em 20 pacientes. Os subtipos de vasculites incluíram arterite de células gigantes em 24 pacientes (34%), síndrome Behçet em 11 pacientes (20%) e poliarterite nodosa em 6 pacientes (9%). Nesse estudo foi comparado a sobrevida global e a progressão da leucemia aguda. Embora não tenha havido impacto significativo na sobrevida global, o tempo de progressão para leucemia mieloide aguda foi significativamente maior em pacientes com vasculite ($p < 0,05$).

2.4.2 SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO

Temos muitas doenças envolvidas nos distúrbios do tecido conjuntivo. Dentre elas temos a policondrite recidivante, uma doença rara que parece ocorrer entre indivíduos de todas as raças e faixas etárias. Pode ocorrer a destruição das estruturas cartilaginosas e outros tecidos do corpo, especialmente ouvidos, nariz, olhos, articulações e trato respiratório.

Outro distúrbio associado é o lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença autoimune crônica de causa desconhecida que pode afetar praticamente qualquer órgão do corpo. Os pacientes apresentam características clínicas variáveis, desde envolvimento leve das articulações e da pele até envolvimento renal, hematológico ou do sistema nervoso central. Anormalidades imunológicas, especialmente a produção de vários anticorpos antinucleares, são uma característica proeminente da doença.

Na síndrome antifosfolipídica (SAF) também temos sua associação com SMD. Seu diagnóstico é caracterizado por evidências laboratoriais persistentes de

anticorpos antifosfolípídeos e complicações relacionadas, que podem incluir trombose venosa, trombose arterial e perda gestacional. A SAF ocorre como condição primária ou no contexto de uma doença subjacente, geralmente LES.

A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune crônica e multissistêmica caracterizada por inflamação das glândulas lacrimais e salivares, com secura resultante dos olhos e da boca e aumento glandular ocasional. Também pode ocorrer manifestações sistêmicas como fadiga, sintomas musculoesqueléticos, erupções cutâneas, mas também pode afetar outros órgãos internos como pulmão, rim, fígado e cérebro.

Mekinian *et al.* (2016), descrevem que as doenças do tecido conjuntivo foram responsáveis por 25-30% das doenças autoimunes associadas em pacientes com SMD, sendo os mais frequentes policondrite recidivante em 60%, LES com 30%, seguido de síndrome do anticorpo antifosfolípídeo, miosite e síndrome de Sjögren (Grignano *et al.*, 2018; Komrokji *et al.*, 2016; Giannouli *et al.*, 2004).

2.4.3 SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E ARTRITES

É comum a associação de SMD e artrite, podendo frequentemente preceder a SMD. A artrite reumatoide é uma poliartrite periférica, inflamatória, simétrica, de etiologia desconhecida. Outras patologias também associadas incluem polimialgia reumática, uma condição reumática inflamatória caracterizada clinicamente por dor e rigidez matinal nos ombros, cintura quadril e pescoço; a sinovite simétrica soronegativa remitente com edema depressível (RS3PE) (Mekinian, *et al.*, 2014) geralmente ocorre em adultos mais velhos, apresenta edema das mãos e pés junto com sinovite. A malignidade concomitante é comum com esta condição; descobriu-se que sua prevalência entre pacientes com RS3PE é de 16% a 30% (Karmacharya *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2015). Normalmente leva à destruição das articulações através da erosão da cartilagem e dos ossos.

Alguns estudos retrospectivos mostram a associação de 23% de pacientes com SMD associado a artrite, sendo a polimialgia reumática a mais frequente, podendo estar associada a arterite de células gigantes (Mekinian *et al.*, 2015; Mekinian *et al.* 2014). Outro estudo mostra a artrite reumatoide como sendo o mais frequente (Komrokji *et al.*, 2016).

Em pacientes com artrites isoladas em controle que seguem com persistência de anemia, outras citopenias ou reagentes de fase aguda elevados, deve-se levantar a suspeita para mielodisplasia.

2.4.4 SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

A prevalência de lesões cutâneas (principalmente dermatoses neutrofílicas e lesões específicas), é relativamente alta em pacientes com SMD. As dermatoses neutrofílicas são um grupo de doenças caracterizadas por lesões cutâneas para as quais o exame histológico revela intensos infiltrados epidérmicos, dérmicos ou hipodérmicos, compostos principalmente de neutrófilos sem evidência de infecção ou vasculite.

Exemplos selecionados de dermatoses neutrofílicas incluem síndrome de Sweet e pioderma gangrenoso. A vasculite leucocitoclástica também é descrita nessa associação, é um tipo comum de vasculite cutânea de pequenos vasos. A inflamação consiste inicialmente em neutrófilos que, depois da degranulação, resultam na deposição dos fragmentos nucleares na parede dos vasos.

Dalamaga *et al.* (2008), descreveram como associações mais frequentes vasculite leucocitoclástica seguido da síndrome de Sweet. Em relação ao risco de transformação para leucemia mieloide aguda, foi ligeiramente, mas não significativamente aumentado, em pacientes com lesões cutâneas em comparação com pacientes sem lesão relativo de 2,08 (IC 95% 0,92-4,67), e associação com SMD de com um risco alto risco (Farah *et al.*, 2010; Dalamaga *et al.*, 2008).

2.5 PROGNÓSTICO DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA AUTOIMUNE

Ainda não foi possível definir com clareza o prognóstico e sobrevida global da SMD associada a doença autoimune. Teorias surgem em diversos trabalhos e observamos resultados discordantes, porém as maiores coortes de pacientes mostram um aumento na sobrevida global. Alguns autores associam esse aumento de sobrevida com o número de linfócitos T reguladores. Kordasti *et al.*, (2007) analisaram 52 pacientes com SMD e mostraram que a expansão de Treg ocorre frequentemente na SMD de alto risco, bem como na progressão da doença ($P < 0,001$).

Esses dados sugerem que a expansão de Treg é uma característica da SMD de alto risco e da progressão para subtipos agressivos da doença. A hipótese desse grupo é que o efeito dos Tregs na SMD pode ser duplo: primeiro, a expansão dos Tregs pode inibir respostas imunes eficazes contra o clone displásico, facilitando assim a progressão da doença; segundo, o baixo número de Tregs pode estar associado à SMD de baixo risco, permitindo o surgimento de clones de células T autorreativos (Kordasti *et al.*, 2007).

Komrokji *et al.* (2016) investigaram a prevalência de doenças autoimunes entre 1408 pacientes com SMD, destes, 391 apresentavam doença autoimune, sendo comparado características e desfechos. Pacientes com SMD com doenças autoimunes apresentaram melhor sobrevida global de 60 meses (IC 95%, 50-70) versus 45 meses (IC 95%, 40-49) dos pacientes com SMD sem doença autoimune ($p = 0,006$) e menor taxa de transformação para LMA, sendo 23% ($n = 89$) em pacientes com SMD com doença autoimune versus 30% ($n = 301$) naqueles sem ($p = 0,011$).

Seguier *et al.* (2018) em seu estudo de caso-controle, analisou 801 pacientes com SMD dos quais 89 apresentavam doença autoimune e observou que as anormalidades cariotípicas, IPSS-R e IPSS foram semelhantes em ambos os grupos. A sobrevida global foi melhor no grupo com doença autoimune ($10,3 \pm 0,6$ (IC95% 6,2-12,9) versus $4,8 \pm 1,1$ anos (IC95% 4,2-8,7), $p = 0,04$).

Outro estudo retrospectivo de Mekiane *et al.* (2015), analisou 788 pacientes com SMD, 123 pacientes com SMD e doença autoimune. Foi constatado que os pacientes apresentavam mais frequentemente cariótipo adverso (16% vs 11%, $p = 0,04$), menos frequentemente pertenciam às categorias baixo/intermediária do IPSS, mas nenhuma diferença de sobrevida foi observada entre os dois grupos ($p = 0,5$).

Montoro *et al.* (2018), analisaram 142 pacientes com SMD/LMMC, dentre estes, 48% apresentavam doença autoimune. A sobrevida global foi inferior à daqueles sem doença autoimune (69% vs. 88% aos 30 meses; $p = 0.008$).

Como exposto acima, temos discordância nos trabalhos, porém no maior estudo de Komrokji *et al.* (2016) observamos aumento da sobrevida global, o que não é visto em outros estudos. Talvez a discordância apresentada por alguns autores, se deva por se tratar de um grupo extenso e heterogêneo de doenças de diferentes sistemas com prognósticos variáveis, sendo suas possíveis complicações fatores confundidores. São necessários mais estudos para melhor definição da sobrevida.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As SMD estão frequentemente associadas a várias características autoimunes e sistêmicas. Nos últimos anos tivemos avanços sobre as possíveis explicações para essa associação. A inflamação crônica já tem sido associada à SMD há bastante tempo, porém só recentemente esse mecanismo foi melhor elucidado.

A associação de alterações genéticas, ativação exacerbada do inflamassoma e das células MSDC corroboram para o desenvolvimento de SMD e manifestações autoimunes.

O prognóstico da SMD em associação com doença autoimune é discordante em diversos estudos, porém as maiores coortes de pacientes demonstram um melhor prognóstico.

Os avanços na descoberta dessa fisiopatologia inflamatória são importantes, pois nos possibilitam entender melhor o seu papel no desenvolvimento das síndromes mielodisplásicas, abrindo um novo campo para o desenvolvimento de novas terapias.

REFERÊNCIAS

AHN, J. K. *et al.* Behçet's disease associated with bone marrow failure in Korean patients: clinical characteristics and association of intestinal ulceration and trisomy. **Rheumatology**, v. 47, n. 8, p.1228–1230, 2008.

BAUMANN, T. *et al.* Regulatory myeloid cells paralyze T cells through cell-cell transfer of the metabolite methylglyoxal. **Nature Immunology**, v. 21, n. 5, p. 555-566, 2020.

BARCELLINI, W. *et al.* New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy Stage 1. **J Clin Med**. v. 9, n. 12, p. 3859, 2020. DOI : 10.3390/jcm9123859. PMID : 33261023 ; PMCID : PMC7759854.

BARREYRO, L.; CHLON, T. M.; STARCZYNOWSKI, D. T. Chronic immune response dysregulation in MDS pathogenesis. **Blood**, v. 132, n. 15, p. 1553-1560, 2018. DOI: 10.1182/blood-2018-03-784116. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30104218 ; PMCID: PMC6182269.

BECK, D.B. *et al.* Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. **N Engl J Med**. v. 383, n. 27, p. 2628-2638, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2026834. Epub 2020 Oct 27. PMID : 33108101 ; PMCID : PMC7847551.

CHEN, X. *et al.* Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. **J Clin Invest**, v. 123, n. 11, p. 4595–4611, 2013.

CRUVINEL, W. M. C. *et al.* Células T regulatórias naturais (T REGS) em doenças reumáticas; **Rev Bras Reumatol**, v. 4, n. 6, p. 342-355, 2008. DOI.org/10.1590/S0482-50042008000600007.

DALAMAGA, M. *et al.* Cutaneous manifestations in relation to immunological parameters in a cohort of patients with primary myelodysplastic syndrome. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 22, p. 5, p. 543 - 548, 2008. DOI: 10.1111

FAIN, O. P. *et al.* Systemic and autoimmune manifestations in myelodysplastic syndromes. **Rev Med Interne**, v. 32, n. 9, p. 552–559, 2011.

FARAH, C. *et al.* Prevalence and prognostic value of cutaneous manifestations in patients with myelodysplastic syndrome. **J. Eu Acad Dermatol Venereol**, v. 24, n. 10, p. 1171 – 1175, 2021. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03614.x.

FATTIZZO, B.; BARCELLINI, W. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. **Front Oncol**, v. 9, p.1435. 2020. DOI: 10.3389/fonc.2019.01435. PMID: 31998632; PMCID: PMC6967408.

GANAN-GOMEZ, E. U. *et al.* Dysregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. **Leukemia**, v. 29, n. 7, p.1458-1469, 2015.

GROTH, C. *et al.* Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression. **British Journal of Cancer**, v. 120, n. 1, p. 16-25, 2019.

GRIGNANO, E. *et al.* Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. **Ann Hematol**, v. 97, p. 2015–2023, 2018. DOI.org/10.1007/s00277-018-3472-9.

HOCHMAN, M. J.; DEZERN A. E. Myelodysplastic syndrome and autoimmune disorders: two sides of the same coin? **Lancet Haematol**, v. 9, n. 7, p. e523-e534, 2022. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00138-7.

KOMROKJI, R. S. *et al.* Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. **Am J Hematol**, v. 91, n. 5, p. E280-3, 2016. DOI: 10.1002/ajh.24333. Epub 2016 Apr 4. PMID: 26875020.

LIU, X. *et al.* Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. **Nature**, v. 535, n. 7610, p.153-8, 2016. DOI: 10.1038/nature18629. PMID: 27383986; PMCID: PMC5539988.

LOCATELLI, F.; STRAHM, B. How I treat childhood myelodysplastic syndromes. **Blood**, v.131, p. 1406, 2018.

MEKINIAN, A. *et al.* Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. **Rheumatology**, v.55, n. 2, p. 291-300, 2016. DOI: 10.1093/rheumatology/kev294. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26350487.

MEKINIAN, A. *et al.* Inflammatory arthritis in patients with myelodysplastic syndromes: a multicenter retrospective study and literature review of 68 cases. **Medicine**, v. 93, n. 1, p. 1–10, 2014. DOI : 10.1097/MD.0000000000000011.

MONTORO, J. *et al.* Autoimmune disorders are common in patients with myelodysplastic syndrome and have an adverse impact on outcomes. **Ann Hematol**, v. 97, n. 8, p.1349–1356, 2018. DOI.org/10.1007/s00277-018-3302-0.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Surveillance, Epidemiology, and End Results Program**. SEER Explorer. Breast: Recent trends in SEER age-adjusted incidence rates, 2000-2019. Available at: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=55&data_type=1&graph_type=2&compareBy=age_range&chk_age_range_16=16&chk_age_range_15=15&rate_type=2&sex=3&race=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2.

PARK, S. M. *et al.* U2AF35(S34F) promotes transformation by directing aberrant ATG7 pre-mRNA 3' end formation. **Mol Cell**, v.62, n. 4, p. 479-490, 2016.

ROUPIE, A. L. R. *et al.* Vasculitis associated with myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia: French multicenter case-control study. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 5, p. 879-884, 2020.

SHAHRAM, Y. *et al.* CD4+CD25high Foxp3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndrome. **Blood**, v. 110, n. 3, p. 847-850, 2007.

SEGUIER, J. *et al.* Autoimmune diseases in myelodysplastic syndrome favors patients survival: a case control study and literature review. **Autoimmun Revi**, v. 18 n. 1, p. 36-42, 2019. DOI.org/ 10.1016/j.autrev.2018.07.009.

SAAVEDRA, P. H. V. *et al.* Protective and detrimental roles of inflammasomes in disease. **Seminars In Immunopathology**, v. 37, n. 4, p. 313-322, 2015.

SALLMAN, D. A.; LIST, A. The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. **Blood**, v.133, n. 10, p. 1039-1048, 2019.

SALMAN, D. A. *et al.* Unraveling the Pathogenesis of MDS: The NLRP3 Inflammasome and Pyroptosis Drive the MDS Phenotype. *Front. Oncol.*, v. 6, p. 1-9, 2016. DOI.org/10.3389/fonc.2016.00151.

SINHA, P. *et al.* Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. **J Immunol**, v.181, n. 7, p. 4666-75. 2008. DOI: 10.4049/jimmunol.181.7.4666. PMID: 18802069; PMCID: PMC2810501.

SIMARD, J. C. *et al.* S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF- κ B(1.). **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e72138. 2013 DOI: 10.1371/journal.pone.0072138. PMID: 23977231; PMCID: PMC3747084.

SCUTTI, J. A. B *et al.* Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC): desvendando os mistérios do microambiente tumoral. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v.70, n. 2, p. 156-163, 2016.

SHIN, J. I. *et al.* Inflammasomes and autoimmune and rheumatic diseases: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, v.103, p.102299-102311, 2019.

TOYONAGA, T. *et al.* Refractoriness of intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical therapies - our case experience and review of the literature. **Digestion**, v. 88, n. 4, p. 217–221, 2013.

TANAKA, A.; SAKAGUCHI, S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. **Cell Res**, v. 27, n. 1, p. 109-118, 2017. DOI: 10.1038/cr.2016.151. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27995907; PMCID: PMC5223231.

USTWANI, O. A. *et al.* Myelodysplastic syndromes and autoimmune diseases - case series and literature review. **Leuk Res**, v. 37, n. 8, p. 894-9, 2013. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.04.007. Epub 2013 May 18.

YI, Y. S. Role of inflammasomes in inflammatory autoimmune rheumatic diseases. **Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 22, n. 1, p. 1-15, 2018. DOI: 10.4196/kjpp.2018.22.1.1.