



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.3675>

Aspectos moleculares en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos

Molecular aspects in the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes.

Lina María Martínez-Sánchez,¹ Laura Herrera-Almanza,² Alejandro Hernández-Martínez,² Manuela Carvajal-Alzate,² Mabel Dahiana Roldán-Tabares,² María Antonia Correa-Saavedra²

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales de las células troncohematopoyéticas, que se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz, con citopenias en sangre periférica y mayor riesgo de leucemia mieloide aguda. Aunque la citogenética continúa siendo un indicador pronóstico muy valioso, la genética molecular ha comenzado a tener un papel importante en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad. El comportamiento clínico es poco predecible y variable, pues un tercio de estos pacientes logran una supervivencia comparable a la esperada para su edad; mientras que otros fallecen a los pocos meses del diagnóstico como consecuencia de complicaciones relacionadas con la insuficiencia medular, asociadas o no con evolución a leucemia mieloide aguda. Quienes padecen este trastorno hematológico suelen quejarse de fatiga, tolerancia disminuida al ejercicio, menos frecuentemente de sangrado, equimosis, infecciones bacterianas recurrentes, además de hallar hepatomegalia y esplenomegalia. En la actualidad existen pruebas moleculares que permiten entender el síndrome mielodisplásico especialmente en la elección de la terapia específica según el tipo de mutaciones identificadas, lo que permite tener mejores respuestas terapéuticas y mejor pronóstico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Síndromes mielodisplásicos; hematopoyesis; cariotipo.

Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal disorders of hematopoietic stem cells, which are characterized by inefficient hematopoiesis, with peripheral blood cytopenia and increased risk of developing acute myeloid leukemia. Although cytogenetics continues to be a very valuable prognostic indicator, molecular genetics has begun to play an important role in the diagnosis and prognosis of the disease. The clinical behavior is variable and very unpredictable, since a third of these patients achieve a survival comparable to that expected for their age, still being carriers of the disorder; while others die within a few months of diagnosis as a result of complications related to bone marrow failure, associated or not with evolution to acute myeloid leukemia. Those who suffer this hematological disorder usually complain of fatigue, decreased tolerance to exercise, and, less frequently, bleeding, ecchymosis, recurrent bacterial infections, in addition to hepatomegaly and splenomegaly. Nowadays, there are molecular tests that allow understanding myelodysplastic syndromes, especially when choosing specific therapies depending on the mutation type identified, allowing better therapeutic responses and better prognosis of the disease.

KEYWORDS: Myelodysplastic syndromes; Hematopoiesis; Karyotype.

¹Bacterióloga, especialista en Hematología, Magister en Educación.

²Estudiante de Medicina.

Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: 3 de noviembre 2019

Aceptado: 24 de febrero 2020

Correspondencia

Lina María Martínez Sánchez
linam.martinez@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como: Martínez-Sánchez LM, Herrera-Almanza L, Hernández-Martínez A, Carvajal-Alzate M, Roldán-Tabares MD, Correa-Saavedra MA. Aspectos moleculares en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos. Med Int Méx 2022; 38 (1): 85-98.

ANTECEDENTES

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales de las células troncohematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz con citopenias en sangre periférica y mayor riesgo de padecer leucemia mieloide aguda.^{1,2} Los síndromes mielodisplásicos constituyen una enfermedad neoplásica de difícil abordaje clínico por su complejidad y por las limitadas posibilidades de terapia específica con las que se cuenta actualmente, debido a que por lo general se manifiestan en pacientes de edad avanzada con otras comorbilidades.³

El síndrome mielodisplásico tiene un amplio espectro clínico que puede ir desde enfermedades poco sintomáticas hasta enfermedades agresivas similares a la leucemia aguda, lo que dificulta su manejo y tratamiento que llevó a la creación de sistemas de clasificación de riesgo en búsqueda de terapias adaptadas a cada situación.^{4,5,6} Varios modelos de pronóstico, como el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS) y su versión revisada (IPSS-R), permiten la estratificación de los pacientes en categorías de riesgo según el grado y el número de citopenias, anomalías citogenéticas observadas y porcentaje de blastos de médula ósea.^{2,3,7} El otro es el índice pronóstico de la Organización Mundial de la Salud (WPSS) en el que se considera el grado de dependencia transfusional, el subtipo de síndrome mielodisplásico, las comorbilidades y la presencia de displasia multilínea.³

En la actualidad el diagnóstico todavía se basa en la citología, histología, citogenética y citometría de flujo de la médula ósea. El objetivo final de las pruebas genómicas es traducir el conocimiento de las mutaciones genéticas en un uso clínico que pueda ayudar en el diagnóstico, el pronóstico y la predicción del beneficio de las terapias.⁸ La citogenética sigue siendo un indi-

cador pronóstico muy poderoso en el síndrome mielodisplásico y se utiliza en la evaluación de riesgos en el análisis inicial del síndrome mielodisplásico; sin embargo, la genética molecular ha comenzado a tener un papel importante en el diagnóstico y se usa cada vez más para predecir el resultado de la enfermedad;^{8,9} por este motivo se decidió hacer una revisión que incluyera algunas bases generales de la enfermedad y los mecanismos moleculares actualmente reportados en la bibliografía para el diagnóstico, pronóstico y toma de decisiones frente al tratamiento de esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la incidencia mundial del síndrome mielodisplásico es de 2 a 4 casos por 100,000 personas por año y puede, incluso, llegar hasta 30 por 100,000 en los individuos mayores de 70 años; la aparición en la edad pediátrica o en el adulto joven es rara y con poca frecuencia se han descrito casos de síndrome mielodisplásico familiar.¹⁰

Enfermedades como ésta se observan mayoritariamente en los supervivientes a largo plazo de enfermedad de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos tratados con terapia oncológica con agentes citotóxicos.¹¹

Los síndromes mielodisplásicos en edad pediátrica constituyen alrededor del 3% de todos los síndromes mielodisplásicos y el 9% de todas las enfermedades hematológicas malignas, con frecuencia aproximada a la de las leucemias mieloides agudas; este grupo de enfermedades suelen asociarse con enfermedades cromosómicas (trisomía 21 y 8), neutropenias congénitas (agranulocitosis, síndrome de Kostmann, síndrome de Schwamann), neurofibromatosis 1, síndrome de Li Fraumeni (mutación constitucional de p53), anomalías congénitas (anemia de Fanconi, ataxia telangiectásica), monosomía 7



familiar e inmunodeficiencias congénitas.¹⁰ En adición, el síndrome mielodisplásico en niños se asocia estrechamente con exposiciones citotóxicas y largo antecedente de anemia aplásica adquirida.^{12,13} En cuanto a mutaciones, la GAT2 (que ocurre en población pediátrica) suele ser significativamente mayor en los individuos con enfermedad avanzada (15%), en comparación con los síndromes mielodisplásicos de grado inferior (4%); sorprendentemente, el 70% de los pacientes con estas mutaciones tienen monosomía, frente al 11% que no la padecen.¹⁴

En Estados Unidos la incidencia anual de síndrome mielodisplásico es de 4.1 casos por 100,000 habitantes; mientras que en Europa la incidencia varía entre 2 y 20 casos por 100,000 habitantes, con supervivencia de 9 a 144 meses, que es más elevada en el Reino Unido y más baja en Europa del Este. La edad promedio de manifestación es de 65 años en la población general y la forma más común en el síndrome mielodisplásico es la displasia multilineal.¹⁵ En cuanto a los pacientes ancianos, la mediana de edad es de 76 años en el momento del diagnóstico, y la gran mayoría de casos (86%) ocurren en individuos de 60 años o más; el 56% de los casos en ancianos corresponden a personas mayores de 75 años.¹⁶ Se cree que el síndrome mielodisplásico esporádico primario, el subtipo más común diagnosticado en ancianos, es multifactorial y surge debido a un daño genético acumulado en el tiempo.¹²

Por tanto, la incidencia de síndrome mielodisplásico aumenta con la edad; según los datos del 2001 del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), la incidencia en menores de 40 años se estima en 0.14 por 100,000, pero aumenta a más de 36 por 100,000 en pacientes de 80 o más años.¹²

Ahora bien, en Colombia no existen datos epidemiológicos en cuanto al síndrome mielodisplásico, se desconoce su incidencia y

prevalencia, al igual que las particularidades de los pacientes que la padecen.¹⁵ Sin embargo, se sabe que la edad promedio de diagnóstico es de 75 años debido a que los pacientes asintomáticos que tienen esta malignidad hematológica llegan tardíamente a un enfoque clínico adecuado. A saber, el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de síndrome mielodisplásico es de 90 días en nuestro país.¹⁵

FISIOPATOLOGÍA

El síndrome mielodisplásico es fisiopatológicamente heterogéneo y complejo, pues se ha encontrado un amplio espectro de anomalías moleculares que llevan a su aparición.¹⁷ Incluso en un mismo paciente, a pesar de la dominancia de un clon en particular, pueden encontrarse múltiples clones con diferentes mutaciones que aportan a la progresión de la enfermedad.¹⁷ Un rasgo común es la disrupción de la diferenciación eritroide, con tendencia a la muerte celular.¹⁸ Asimismo, la actividad fagocítica de los macrófagos se perturba a pesar de estar aumentados en número, llevando a la incapacidad para reconocer y fagocitar las células displásicas.¹⁹

Sin embargo, la fisiopatología del síndrome mielodisplásico presenta diversas teorías que se muestran en la **Figura 1**. Todas afirman que es un proceso escalonado, con acumulación gradual de mutaciones que alteran la función celular a partir de alteraciones iniciales que llevan a la reducción en la capacidad de reparación del ADN,¹⁷ las cuales pueden ser *de novo* o producto de exposiciones ambientales. Se han identificado más de 50 mutaciones somáticas en el síndrome mielodisplásico, implicadas principalmente en los procesos de *splicing* del ARN, la modificación de histonas y la metilación del ADN.²⁰ Entre las mutaciones implicadas se han descrito DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, RUNX1, SF3B1, U2AF1, SRSF2, entre otras.²¹ **Figura 2**

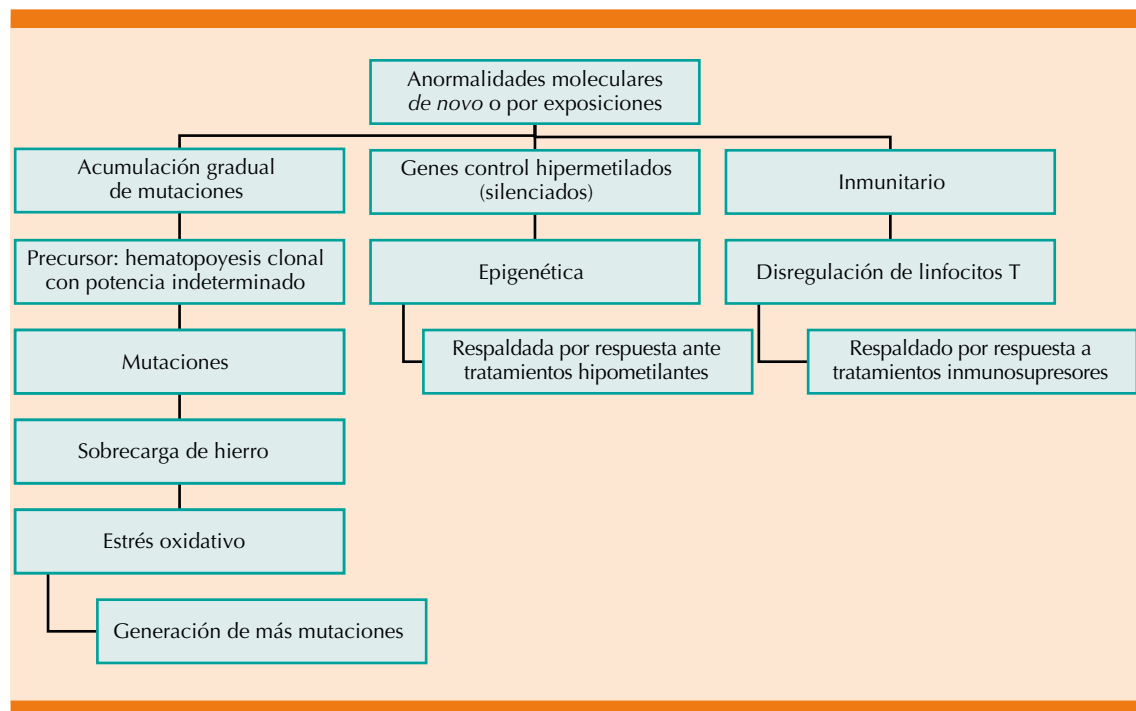


Figura 1. Teorías que explican la fisiopatología del síndrome mielodisplásico.²¹
Fuente: Los autores.

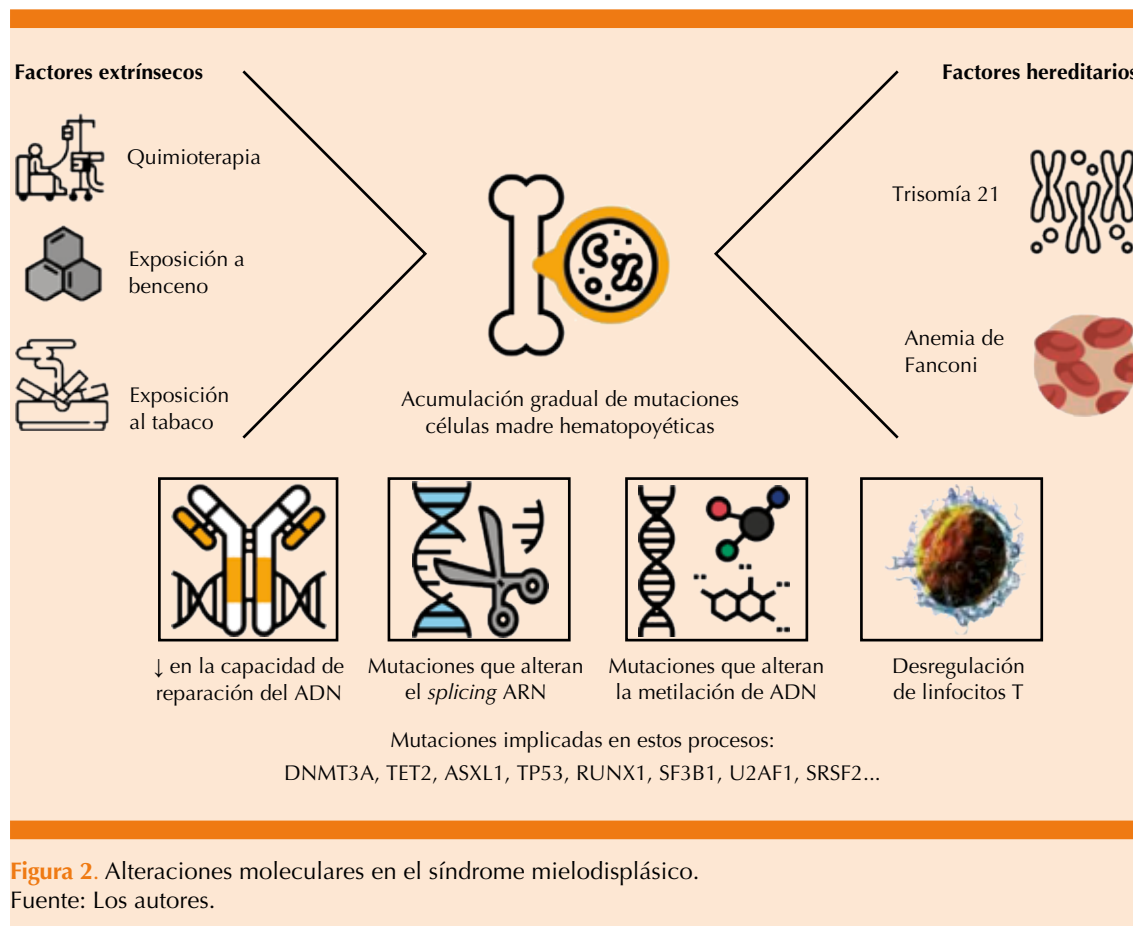
El estrés oxidativo asociado con sobrecarga de hierro por las múltiples transfusiones a las que se someten estos pacientes y la alteración del metabolismo del mismo también lleva a la acumulación de mutaciones, lo que causa progresión del síndrome mielodisplásico. Uno de los genes implicados en la alteración del metabolismo normal del hierro mitocondrial es el gen SF3B1.²²

Por otro lado, se está investigando el posible papel de las células madre mesenquimales, un tipo de células no hematopoyéticas que residen en la médula ósea y ayudan a mantener el microambiente hematopoyético; se ha estudiado que estas células están alteradas estructural, funcional y epigenéticamente en pacientes con síndrome mielodisplásico.²³ Igualmente, se ha investigado el papel de los microRNA (miRNA),

cuya expresión se ha encontrado aumentada en pacientes con trisomía del cromosoma 8 y trisomía 1q.²⁴

MANIFESTACIÓN CLÍNICA

Como ya se ha mencionado, el síndrome mielodisplásico es un grupo diverso de múltiples enfermedades que tienen su génesis a partir de una célula madre hematopoyética clonal.²⁵ En este síndrome ocurre la depleción en la síntesis de varias líneas celulares; además, puede observarse una transformación a leucemia mieloide aguda que representa el 10 al 20% de los casos, por lo que no es extraño que este fenómeno de transformación ocurra con frecuencia en estos pacientes.²⁶ La anemia, que pertenece al conjunto de sus manifestaciones, es la citopenia más común en el síndrome mielodisplásico y puede



estar presente en hasta el 80% de los casos al momento de establecer el diagnóstico.²⁶ Para evaluar cuál es el posible riesgo de transformación leucémica se tienen en cuenta variables como las anormalidades citogenéticas características, el número de linajes hematopoyéticos afectados y los blastos de la médula ósea.²⁷

Este síndrome puede surgir o precipitarse en el contexto de una exposición previa a toxinas ambientales, radioterapia o quimioterapia, que ocurra en individuos con enfermedades autoinflamatorias y que reciban medicamentos relacionados con el tratamiento de las mismas; por lo que es importante buscar estos antecedentes en el contexto clínico.²⁷

El comportamiento clínico es poco predecible y variable, pues un tercio de estos pacientes logran una supervivencia comparable a la esperada para su edad; mientras que otros fallecen a los pocos meses del diagnóstico como consecuencia de complicaciones relacionadas con la insuficiencia medular, asociadas o no con evolución a leucemia mieloide aguda.²⁸

En términos clínicos, los hallazgos en los pacientes con síndrome mielodisplásico se caracterizan no solo por la reducción cuantitativa en la síntesis de eritrocitos, plaquetas y granulocitos maduros, sino también por la alteración cualitativa de los mismos, hecho que lleva a una alteración en su función. En términos generales, esto conlleva

a los principales fenómenos clínicos que se observan en esta población de pacientes, como anemia, aumento de la predisposición al sangrado y tendencia a la infección.^{27,29} El 60% de los pacientes muestran palidez cutánea relacionada con la anemia y aproximadamente una cuarta parte tienen petequias o equimosis que se correlaciona con la trombopenia.²⁹ La intensidad del síndrome anémico habitualmente es moderada, debido a la instauración crónica de la anemia; y la mayoría de los pacientes pueden manifestar en mayor o menor medida: astenia, fatiga, angina de esfuerzo, acúfeno y en muchas ocasiones éstas son la causa por la que consultan.³⁰

Asimismo, los pacientes pueden manifestar infecciones relacionadas directamente con la neutropenia, pero también debido a las alteraciones funcionales presentes en los granulocitos como los defectos en la fagocitosis, la adhesión y la quimiotaxis; las infecciones bacterianas son las más frecuentes y entre ellas la neumonía y la neutropenia febril sin foco.^{30,31} Aunque las infecciones causadas por otros gérmenes como hongos, virus y micobacterias pueden aparecer, son raras y se relacionan con el inicio del tratamiento inmunosupresor.^{30,32}

DIAGNÓSTICO E IMPLICACIONES MOLECULARES

El diagnóstico del síndrome mielodisplásico se establece mediante el conteo de blastos inmaduros en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO) y la evaluación de la displasia en las células hematopoyéticas.³³

Para diagnosticar y clasificar los casos del síndrome mielodisplásico se utiliza la FAB (French-American-British) y la OMS (Organización Mundial de la Salud); se puede distinguir de otras citopenias, como la anemia secundaria y la anemia aplásica mediante el uso de datos clínicos, hematológicos y evaluación de la

morfología de las células hematopoyéticas, sin embargo, en la práctica clínica sigue siendo difícil incluso para hematólogos capacitados;³³ ya que el reconocimiento de displasia suele ser deficiente principalmente en pacientes que no tienen elevados los marcadores morfológicos, como sideroblastos en anillo o exceso de blastos.³⁴

La evaluación morfológica de la displasia de médula ósea representa la base de la clasificación de la OMS, para definir el subtipo de síndrome mielodisplásico y determinar el pronóstico. La combinación entre la displasia de médula ósea y la citogenética permite establecer el diagnóstico concluyente de síndrome mielodisplásico; sin embargo, esto se observa en pacientes con la enfermedad más avanzada.³³ El bajo porcentaje de blastos o una displasia leve que puede ocurrir en el síndrome mielodisplásico hipoplásico puede dificultar aún más el diagnóstico.^{33,34}

La citometría de flujo para determinar el inmunofenotipo fue introducida por la OMS para diagnosticar, clasificar, estadificar y monitorizar neoplasias hematológicas, ya que mejora la evaluación de la displasia medular.³⁴ Es altamente sensible en la identificación de pacientes con probabilidad de sufrir enfermedad clonal, es decir, un síndrome mielodisplásico que carece de marcadores de diagnóstico específicos, como el exceso de blastos, sideroblastos en anillo o aberraciones en el cariotipo.³⁴ En el **Cuadro 1** se mencionan las ventajas de la citometría de flujo en el diagnóstico del síndrome mielodisplásico.

Las alteraciones en el cariotipo que implican pérdida de material genético y traslocaciones se detectan en aproximadamente el 50% de los síndromes mielodisplásicos primarios y su existencia se convierte en un marcador de hematopoyesis clonal.³⁴

La citogenética convencional (CC) es el patrón de referencia para establecer la composición

Cuadro 1. Ventajas de la citometría de flujo en el diagnóstico del síndrome mielodisplásico³⁴

Diagnóstico	Ventaja
Inmunofenotipo	Método exacto para la evaluación cuantitativa y cualitativa de las células hematopoyéticas
	Detección de anomalías en la expresión de varios antígenos celulares
Aberraciones	Identificación de aberraciones específicas entre diferentes linajes de células hematopoyéticas

genética y correlacionarla con el trastorno, y de esta manera comprender las bases moleculares de la enfermedad; sin embargo, puede verse limitada por una baja actividad mitótica *in vitro* de las células cancerosas. En esos casos el análisis de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) proporciona una detección rápida y confiable de las anomalías implicadas en el pronóstico, pero desafortunadamente las sondas están restringidas a la detección de anomalías genéticas específicas.^{35,36} En el **Cuadro 2** se comparan ambos métodos.

En ausencia de displasia morfológica se han identificado una serie de aberraciones cromosómicas: del(5q), -7/del(7q), del(9q), -13/del(13q), del(11q)/t(11q), del(12p)/t(12p), -17/del(17p)/i(17q), +19/t(19) e isodicéntrico (Xq13).³⁷

El síndrome mielodisplásico se ha caracterizado genéticamente y se han identificado mutaciones somáticas en genes TET2, ASXL1, CBL, ETV6, EZH2, IDH1, IDH2, KRAS, NPM1, NRAS, RUNX1 y TP53, además, se han visto implicados genes del espliceosoma, como SF3B1, SRSF2, U2AF35 y ZRSR2 y, en menor medida, SF3A1, SF1, U2AF65 y PRPF40B.^{34,37}

Se ha reportado que un 52% de pacientes con citogenética normal tiene al menos una mutación y este porcentaje puede aumentar si se trata de genes que codifican factores del empalme de exones.³⁴

La cantidad del gen mutado en el tumor de Wilms (WT1) que se encuentra en sangre periférica y médula ósea es baja en los subtipos de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, como la anemia resistente (AR) según la clasificación FAB, y es alta en los subtipos de mayor riesgo, como la anemia resistente con exceso de blastos (AREB).³³ Lo que sugiere que el WT1 podría ser un marcador pronóstico para pacientes con síndromes mielodisplásicos; sin embargo, el diagnóstico diferencial entre síndromes mielodisplásicos y otras enfermedades que muestran citopenia no se ha abordado por completo.³³

Existen pruebas moleculares que incluyen la hibridación genómica comparativa o CGH (por

Cuadro 2. Comparación entre citogenética convencional e hibridación *in situ* con fluorescencia³⁶

Citogenética convencional	Hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia
Patrón de referencia	Prueba complementaria
Proceso complejo	Proceso más simple
Depende de la actividad mitótica de las células	No depende de la actividad mitótica de las células
Interpretación limitada por la baja calidad de las bandas cromosómicas	Detección cuantitativa más rápida
Ofrece un análisis imparcial de los cromosomas en número y estructura	Solo puede detectar la presencia o ausencia de la aberración del cromosoma específico, para la cual la sonda está destinada a detectar
Es superior en el análisis citogenético inicial de casos de síndrome mielodisplásico	No agrega diagnóstico significativo o valor pronóstico en el síndrome mielodisplásico

sus siglas en inglés de *Comparative Genomic Hybridization*), los microarreglos para la detección de polimorfismos de un solo nucleótido, la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples, secuenciación de próxima generación, que han permitido entender el síndrome mielodisplásico especialmente en la elección de la terapia específica dependiendo del tipo de mutaciones identificadas.³⁷

CLASIFICACIÓN Y CORRELACIÓN CLÍNICA

Para un apropiado abordaje clínico y terapéutico, la Organización Mundial de la Salud ha clasificado los síndromes mielodisplásicos en función de su riesgo. **Cuadro 3**

Teniendo en cuenta que los síndromes mielodisplásicos son un grupo de trastornos mieloides clonales caracterizados por citopenia progresiva debido a una hematopoyesis inefectiva (y con riesgo de transformación variable a leucemia mieloide aguda), es apenas natural que su expresión clínica y clasificación vaya de la mano con los hallazgos de laboratorio (CSC de rutina), que marcan la pauta para realizar un estudio más exhaustivo y, en consecuencia, tomar una biopsia de médula ósea, que mostrará hiperplasia con grados variables de displasia, con o sin células sanguíneas inmaduras, que darán

luzes para hacer la acertada categorización.^{38,39} Los pacientes con síndrome mielodisplásico generalmente tienen anemia y otras citopenias, ahora bien, una población de glóbulos rojos dismórficos que incluya macroovalocitos, neutrófilos con hiposegmentación nuclear (células de Pelger-Huët) e hipogranulación de neutrófilos y plaquetas son hallazgos frecuentes en el frotis sanguíneo.⁴⁰

Una médula ósea con displasia que implica al menos el 10% de las células del linaje mieloide, es patognomónica de los síndromes mielodisplásicos, ésta puede acompañarse de sideroblastos en anillo (que reflejan la acumulación anormal de hierro a nivel mitocondrial) y signos de desritropoyesis.⁴⁰ La sobrecarga de hierro en el síndrome mielodisplásico comienza antes de que los pacientes se vuelvan transfusión-dependientes debido a que el proceso de eritropoyesis ineficaz suprime la producción de hepcidina en el hígado, por tanto, conduce a una absorción intestinal de hierro sin restricciones.⁴¹

Quienes padecen este trastorno hematológico suelen quejarse de fatiga, tolerancia disminuida al ejercicio y menos frecuentemente de sangrado, equimosis, infecciones bacterianas recurrentes, además de hallar hepatomegalia y esplenomegalia en un 5-10% de los pacientes.³⁹

Cuadro 3. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del síndrome mielodisplásico³⁸

Bajo riesgo: menos de 5% de blastos	Alto riesgo: 5-19% de blastos
Síndrome mielodisplásico con displasia monolinaje	Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos 1 5-9% de blastos, 2-4% de blastos en extendido de sangre periférica (o ambas situaciones)
Síndrome mielodisplásico con displasia monolinaje más anillos sideroblásticos	Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos 2 10-19% de blastos, cuerpos de Auer o 5-19% de blastos en extendido de sangre periférica.
Síndrome mielodisplásico con displasia multilínaje con y sin anillos sideroblásticos	Ahora se incluyen la mayoría de los casos antes clasificados como leucemia eritroide aguda
Síndrome mielodisplásico con delección aislada de (5q)	
Síndrome mielodisplásico inclasificable	

Pueden existir asociaciones raras entre síndrome mielodisplásico y el síndrome de Gorlin en población pediátrica;⁴² y se han descrito casos de síndrome mielodisplásico concomitante con dermatosis neutrofílica xantomizada en población adulta.⁴³

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Si bien los síndromes mielodisplásicos son poco comunes en la población pediátrica, se realizó la categorización CCC que fue propuesta y validada por el grupo de Toronto en el año 2000. En ella se evalúa lo observado en el **Cuadro 4**.¹³

La población pediátrica difiere en su manifestación clínica con su contraparte adulta, ya que, en cuanto al estudio de médula ósea, se caracteriza por hipocelularidad de la misma, que acompaña a la hematopoyesis ineficaz y citopenia periférica clásicas, que pueden asociarse con alteraciones citogenéticas que en los últimos años han adquirido mayor relevancia como factor de pronóstico.¹³

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad frecuente en estos pacientes, ya que se desencadena a partir de tratamientos oncológicos con

agentes citotóxicos, entre otros. Ambos procesos, la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico, generan síntomas en el 75 al 100% de los pacientes, con clínica predominante de astenia y debilidad debidas a la anemia, manifestaciones hemorrágicas leves, como epistaxis y petequias, además de fiebre que se manifiesta en el 40-60% de los pacientes, con trombocitopenia constante.¹¹

PUNTAJES DE PRONÓSTICO

Los síndromes mielodisplásicos muestran una gran variabilidad pronóstica en relación con la supervivencia global y con la transformación a leucemia mieloide aguda.⁷ Debido a su variedad de manifestaciones clínicas, es necesario precisar el pronóstico para adaptar el tratamiento al riesgo estimado. Uno de los índices de pronóstico más utilizado actualmente es el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS), capaz de estratificar a los pacientes en cuatro grupos de acuerdo con su supervivencia global y libre de progresión de leucemia mieloide aguda, así: grupo de riesgo bajo: 0 puntos; intermedio -1: 0.5-1 puntos; intermedio -2: 1.5-2 puntos, alto: ≥ 2.5 puntos (**Cuadro 5**).^{30,44} Los pacientes con enfermedad de mayor riesgo incluyen a aquéllos en las categorías intermedio -2 y de alto riesgo, que tienen una mediana de supervivencia global de 1.2 y 0.4 años, respectivamente, con mayores tasas de evolución a leucemia mieloide aguda.^{7,45}

Pese a ser muy utilizado, los estudios de citogenética y las grandes series de pacientes han permitido precisar el valor pronóstico de ciertas alteraciones citogenéticas que anteriormente no eran tenidas en cuenta en el IPSS; situación que dio lugar a la creación del Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) que, al incluir estas nuevas alteraciones, ha permitido estratificar a los pacientes en cinco grupos de riesgo así: muy bajo: 0-1.5 puntos; bajo: 1.5-3 puntos; intermedio: 3-4.5 puntos; alto: 4.5-6

Cuadro 4. Clasificación CCC¹³

Categoría	Idiopática
	Enfermedad relacionada con el tratamiento
	Enfermedad relacionada con el síndrome
Citología	Citopenia resistente con sideroblastos en anillo
	Citopenia resistente con exceso de blastos (5-29%)
	Citopenia resistente con displasia y exceso de blastos
Citogenética	Normal
	Anormal
	Desconocida

Cuadro 5. Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS)

Variable pronóstica	0 puntos	0.5 puntos	Un punto	1.5 puntos	Dos puntos
Porcentaje de blastos en médula ósea	< 5%	5-10%		11-20	21-30
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0-1	2-3			

*Cariotipo bueno: normal, -Y, delección (5q), delección (20q) como anomalías únicas; malo: complejo (≥ 3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7; intermedio: otras anomalías únicas o dobles.

puntos; muy alto: más de seis puntos (**Cuadro 6**); los pacientes en riesgo alto y muy alto tienen una mediana de supervivencia global de 19 y 10 meses, respectivamente.^{7,30,45}

Por otro lado, en 2007 surgió el sistema de puntuación pronóstico basado en la clasificación del síndrome mielodisplásico de la Organización Mundial de la Salud (WPSS) que incluye nuevos conceptos, como la importancia de la dependencia transfusional para el pronóstico,^{6,30} con la ventaja adicional de que esta escala puede aplicarse de manera confiable en cualquier momento durante el tratamiento, no solo en el momento del diagnóstico, y clasifica a los pacientes en cinco grupos de riesgo: muy bajo: 0 puntos; bajo: un punto; intermedio: 2 puntos; alto: 3-4 puntos; muy alto: 5-6 puntos (**Cuadro 7**). Los pacientes en los grupos de riesgo alto

o muy alto tenían una mediana de supervivencia global de 1.6 y 0.7 años, respectivamente.^{30,45}

Otros parámetros que se han sido tenido en cuenta como factores de mal pronóstico de acuerdo con la bibliografía son: la sobrecarga férrica (ferritina superior a 1000 ng/mL), la existencia de mielofibrosis, la trombopenia grave (menos de 30,000 x 10⁹/L) y la neutropenia grave (menos de 0.5 x 10⁹/L).³⁰

Además de las escalas mencionadas, puede considerarse que los pacientes con anomalías en el cromosoma 7 o con una citogenética compleja, independientemente de las puntuaciones de riesgo, tienen una enfermedad de mayor riesgo.⁴⁶ Los pacientes con síndrome mielodisplásico secundario, es decir cuya enfermedad es resultado de quimioterapia o radiación previa, generalmente

Cuadro 6. Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R)

Variable	0 puntos	0.5 puntos	Un punto	1.5 puntos	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Grupo de riesgo citogenético*	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Malo	Muy malo
Porcentaje de blastos en médula ósea	0-2		3-4.9		5-10	> 10	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8-9.9	< 8			
Plaquetas x 10 ⁹	≥ 100	50-99	< 50				
Polimorfonucleares x 10 ⁹	≥ 0.8	< 0.8					

*Grupo de riesgo citogenético. Muy bueno: -Y, delección(11q) aisladas; bueno: normal, delección(5q), delección(12p) y delección(20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen delección(5q); intermedio: delección(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente; mala: -7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías; muy mala: anomalías complejas con más de 3 anomalías.

Cuadro 7. Sistema de puntuación pronóstico basado en la clasificación de los síndromes mielodisplásicos de la Organización Mundial de la Salud (WPSS)

Variable	0 puntos	Un punto	2 puntos	3 puntos
Categoría según la OMS	Anemia resistente, anemia resistente con sideroblastos en anillo, 5q-	Citopenia resistente con displasia multilinea, citopenia resistente con displasia multilinea y sideroblastos en anillo -SA	Anemia resistente con exceso de blastos -1	Anemia resistente con exceso de blastos -2
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo	
Requerimiento transfusional**	No	Regular		

* Cariotipo. Bueno: normal, -Y, deleción(5q), deleción(20q); malo: complejo, anomalías del cromosoma 7; intermedio: otras anomalías.

** Al menos una transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses.

tienen un curso de enfermedad más agresivo con peores resultados y también deben considerarse pacientes en riesgo mayor.⁴⁷

Por otro lado, grandes estudios han evaluado el efecto pronóstico de las mutaciones genéticas asociadas con el síndrome mielodisplásico y han encontrado que, a medida que aumenta el número de mutaciones oncogénicas, los resultados adversos del paciente empeoran progresivamente.^{48,49,50} Mutaciones como TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, ASXL1 y SRSF2 predicen una escasa supervivencia, mientras que la mutación SF3B1 se asocia con mejores resultados clínicos, estas mutaciones parecen conservar su importancia independientemente de si se trata de eventos tempranos o tardíos en la progresión de la enfermedad.^{48,50} Estos hallazgos no pueden generalizarse ya que, por ejemplo, las mutaciones somáticas pueden no estar justificadas, porque la adquisición de mutaciones subclonales, como en FLT3 y N-RAS en casos de síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo se ha asociado con una transformación leucémica inminente.⁵¹

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome mielodisplásico se basa en la estratificación de los pacientes: en

los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo, la existencia de síntomas, el enfoque está hacia el manejo de las alteraciones asociadas con transfusiones de glóbulos rojos y quelación del hierro.⁵² Para los pacientes en riesgo alto, el trasplante de células troncohematopoyéticas alogénicas está indicado.⁵² Es importante tener claro que existen pacientes que requieren tratamiento inmediato, como los que tienen anemia sintomática, trombocitopenia asociada con hemorragias e infecciones recurrentes con menos de 500 neutrófilos/cm³.⁵³ **Figura 3**

Para 2018, solo se encontraban tres medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento específico del síndrome mielodisplásico: lenalidomida, azacitidina y decitabina.¹⁷ La lenalidomida está aprobada, específicamente, para pacientes en bajo riesgo con del(5q) dependientes de transfusiones.⁵² La azacitidina y la decitabina pertenecen al grupo de medicamentos llamados moduladores epigenéticos y son análogos nucleósidos de la citosina que actúan como agentes hipometilantes al inhibir la metiltransferasa del ADN.^{17,54} En Argentina, más del 90% de los hematólogos indican tratamiento con azacitidina acompañado de tratamiento de soporte con transfusiones de eritrocitos, de plaquetas y eritropoyetina (EPO).²⁸

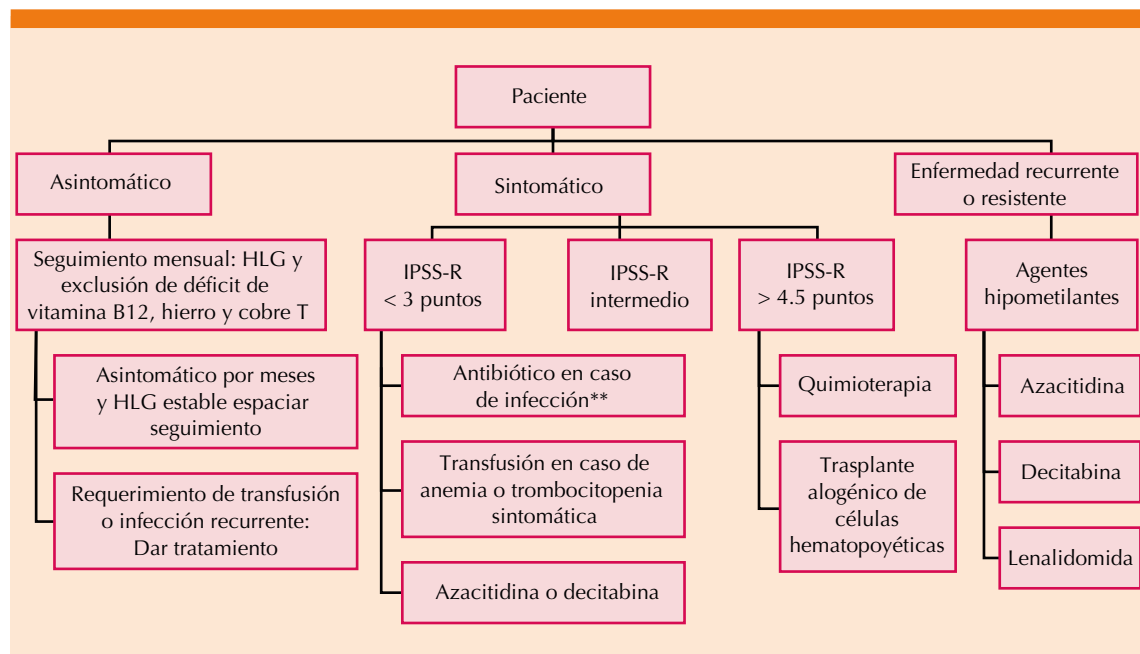


Figura 3. Resumen de tratamiento disponible contra el síndrome mielodisplásico.⁵³

La administración de antibióticos en caso de infección y de trasfusión durante anemia o trombocitopenia se hace en todos los pacientes que lo requieran independiente de su clasificación IPSS-R.

Fuente: Los autores.

HLG: hemograma.

En general, el tratamiento de elección contra el síndrome mielodisplásico actualmente se basa en el soporte, los factores de crecimiento y los agentes hipometilantes.⁵⁵ Sin embargo, múltiples opciones terapéuticas se están estudiando, como los análogos de trombopoyetina, el luspatercept y el imetelstat para los pacientes en riesgo bajo.⁵² Otro agente nuevo es el ezatiostat, un medicamento cuyo blanco terapéutico es la inhibición del estrés oxidativo por la vía de la glutatión S-transferasa 1.⁵⁶ Este medicamento parece disminuir la carga transfusional asociada con la mielodisplasia, y podría prescribirse como monoterapia o en combinación.⁵⁶

matopoyéticas de la médula ósea, lo que genera una hematopoyesis ineficaz que se evidencia con citopenias en sangre periférica. El síndrome mielodisplásico tiene un espectro clínico amplio y poco predecible, a su vez, incrementa el riesgo de leucemia mieloide aguda, para ello existen varios modelos de pronóstico y de clasificación.

Su diagnóstico se establece mediante conteo de blastos en sangre periférica o médula ósea y pruebas genómicas como la citometría de flujo, que permite evidenciar las diferentes alteraciones moleculares presentes en las células mediante marcadores específicos.

CONSIDERACIONES FINALES

El síndrome mielodisplásico se debe a trastornos en el material genético de las células troncohe-

REFERENCIAS

1. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood* 2008; 111 (10): 4841-51. doi: 10.1182/blood-2007-08-078139.



2. Gil-Perez A, Montalban-Bravo G. Management of myelodysplastic syndromes after failure of response to hypomethylating agents. *Ther Adv Hematol* 2019; 10: 2040620719847059. doi: 10.1177/2040620719847059.
3. Jimenez SI. Myelodysplastic syndrome A challenge in clinical medicine-hematology. *Acta Médica Colombiana* 2016; 41 (1): 16-18
4. Sánchez A, Monserrat J, Rosique P, Moraleda JM. Síndromes mielodisplásicos. *Medicine* 2012; 11: 1268-79.
5. López J, De Paz R, Altés, Del Cañizo C. Síndrome mielodisplásico en el paciente mayor. Conferencia de Consenso. *Med Clín Barce* 2012;138 (03): 119.e1-e9.
6. Malcovati L, Hellstrom E, Bowen D, Ad L, Cermak J, del Canizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122 (17): 2943-64 doi: 10.1182/blood-2013-03-492884.
7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120 (12): 2454-65.
8. Weinberg OK, Hasserjian RP. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2019; 56 (1): 15-21. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.015.
9. Kubasch AS, Platzbecker U. Setting fire to ESA and EMA resistance: New targeted treatment options in lower risk myelodysplastic syndromes. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (16). doi: 10.3390/ijms20163853.
10. Fernández N, Hernández P. Síndrome mielodisplásico. I. Biología y clínica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000; 16 (1): 5-20.
11. Díaz R, Aparicio J. Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos secundarios al tratamiento oncológico. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20 (5): 257-268.
12. Babushok DV, Bessler M. Genetic predisposition syndromes: when should they be considered in the work-up of MDS? *Best Pract Res Clin Haematol* 2015; 28 (1): 55-68. doi: 10.1016/j.beha.2014.11.004.
13. Oyarce V, Rodríguez N, Tordecilla J, Verdugo P. Mielodisplasia en Pacientes Pediátricos. Evaluación de Clasificaciones Actuales. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (4): 339-346.
14. Stieglitz E, Loh ML. Pediatric MDS: GATA screen the germline. *Blood* 2016; 127 (11): 1377-8. doi: 10.1182/blood-2016-01-690016.
15. Mora GE, Espinosa D, Casas C, Abello V, Solano MH. Caracterización clínica de los pacientes con síndrome mielodisplásico. *Acta Med Colomb* 2016; 41 (1): 36-41.
16. Luskin MR, Abel GA. Management of older adults with myelodysplastic syndromes (MDS). *J Geriatr Oncol* 2018; 9 (4): 302-307. doi: 10.1016/j.jgo.2017.12.002.
17. Aleshin A, Greenberg PL. Molecular pathophysiology of the myelodysplastic syndromes: insights for targeted therapy. *Blood Adv* 2018; 2 (20): 2787-2797. doi: 10.1182/bloodadvances.2018015834.
18. Folkerts H, Hazenberg CL, Houwerzijl EJ, van den Heuvel FA, Mulder AB, van der Want JJ, Vellenga E. Erythroid progenitors from patients with low risk myelodysplastic syndromes are dependent on the surrounding microenvironment for their survival. *Exp Hematol* 2015; 43 (3): 215-222.e2. doi: 10.1016/j.exphem.2014.11.005.
19. Han Y, Wang H, Shao Z. Monocyte-Derived Macrophages Are Impaired in Myelodysplastic Syndrome. *J Immunol Res*. 2016; 2016: 5479013. doi: 10.1155/2016/5479013.
20. Hosono N. Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS. *Int J Clin Oncol* 2019; 24 (8): 885-892. doi: 10.1007/s10147-019-01462-6.
21. Aster JC, Stone RM. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
22. Shimizu N, Hasunuma H, Watanabe Y, Matsuzawa Y, Iwashita Y, Tatsuno I, et al. The simultaneous elevation of oxidative stress markers and Wilms' tumor 1 gene during the progression of myelodysplastic syndrome. *Intern Med* 2016; 55 (24): 3661-3664.
23. Poloni A, Maurizi G, Mattiucci D, Amatori S, Fogliardi B, Costantini B, et al. Overexpression of CDKN2B (p15INK4B) and altered global DNA methylation status in mesenchymal stem cells of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014; 28 (11): 2241-4. doi: 10.1038/leu.2014.197.
24. Choi JS, Nam MH, Yoon SY, Kang SH. MicroRNA-194-5p could serve as a diagnostic and prognostic biomarker in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2015; 39 (7): 763-8. doi: 10.1016/j.leukres.2015.04.013.
25. Fozza C, La Nasa G, Caocci G. The Yin and Yang of myelodysplastic syndromes and autoimmunity: The paradox of autoimmune disorders responding to therapies specific for MDS. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 26; 142: 51-57. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.018.
26. Senturk A, Akinci S, Bakanay ŞM, Dilek I. In myelodysplastic syndrome cases, what should be the level of ferritin which has prognostic value? *Transfus Clin Biol* 2019. doi: 10.1016/j.tracbi.2019.07.005.
27. Schmalzing M, Aringer M, Bornhäuser M, Atta J. Myelodysplastic syndrome, acute leukemia and stem cell transplantation. *Z Rheumatol* 2017; 76 (Suppl 2): 26-32. doi: 10.1007/s00393-017-0369-2.
28. Crisp R, Bestach Y, Kornblihtt L, Lazzarino C, lastrebner M, González J, et al. Preferences and limitations of hematologists to address the complexity of myelodysplastic syndromes. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 (3): 174-184.
29. Mahmood R, Altaf C, Ahmed P, Khan SA, Malik HS. Myelodysplastic syndrome in Pakistan: Clinicohematological characteristics, cytogenetic profile, and risk stratification. *Turk J Haematol* 2018; 35 (2): 109-115. doi: 10.4274/tjh.2017.0130.
30. Cardenas F, Diez M. Myelodysplastic syndromes. *Medicine* 2016; 12 (21): 1224-1234 doi: 10.1016/j.med.2016.10.013.

31. Boogaerts MA, Nelissen V, Roelant C, Goossens W. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1983; 55 (2): 217-227.
32. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991; 90 (3): 338-344.
33. Baba M, Hata T, Tsushima H, Mori S, Sasaki D, Turuta K, et al. The level of bone marrow WT1 message is a useful marker to differentiate myelodysplastic syndromes with low blast percentage from cytopenia due to other reasons. *Intern Med* 2015; 54 (5): 445-51. doi: 10.2169/internal-medicine.54.3123.
34. Della Porta MG, Picone C. Diagnostic Utility of Flow Cytometry in myelodysplastic syndromes. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9 (1): e2017017. doi: 10.4084/MJHID.2017.017.
35. Kokate P, Dalvi R, Koppaka N, Mandava S. Prognostic classification of MDS is improved by the inclusion of FISH panel testing with conventional cytogenetics. *Cancer Genet* 2017; 216-217: 120-127. doi: 10.1016/j.cancergen.2017.05.004.
36. Zakhia DA, Voronel O, Zaiem F, Raval K, Yang J, Schloff D, et al. Comparative assessment of conventional chromosomal analysis and fluorescence in situ hybridization in the evaluation of suspected myelodysplastic syndromes: A single institution experience. *Avicenna J Med* 2019; 9: 55-60.
37. Ganguly BB, Kadam NN. Mutations of myelodysplastic syndromes (MDS): An update. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2016; 769: 47-62. doi: 10.1016/j.mrrrev.2016.04.009.
38. Bennett JM. Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16 (11): 607-609. doi: 10.1016/j.clml.2016.08.005.
39. Gidaro A, Deliliers GL, Gallipoli P, Arquati M, Wu MA, Castelli R. Laboratory and clinical risk assessment to treat myelodysplastic syndromes. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54 (9): 1411-26. doi: 10.1515/cclm-2015-0789.
40. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (19):1872-85. doi: 10.1056/NEJMra0902908.
41. Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol* 2018; 107 (1): 55-63. doi: 10.1007/s12185-017-2367-1.
42. Mull JL, Madden LM, Bayliss SJ. Myelodysplastic syndrome occurring in a patient with Gorlin syndrome. *Pediatr Dermatol* 2016; 33 (4): e256-7. doi: 10.1111/pde.12880.
43. Ferris GJ, Fabbro S, Gru A, Kaffenberger J. Xanthomatized neutrophilic dermatosis in a patient with myelodysplastic syndrome. *Am J Dermatopathol* 2017; 39 (5): 384-387. doi: 10.1097/DAD.0000000000000774.
44. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, Buccisano F, Piciocchi A, Aloe-Spiriti MA, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol* 2013; 31 (21): 2671-7. doi: 10.1200/JCO.2012.48.0764.
45. Pollyea DA, Gutman JA. Stopping higher-risk myelodysplastic syndrome in its tracks. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9 (4): 421-31. doi: 10.1007/s11899-014-0234-1.
46. Gergis U, Wissa U. High-risk myelodysplastic syndromes: chemotherapy, transplantation, and beyond. *Curr Hematol Malignant Rep* 2010; 5: 1-8.
47. Bally C, Thépot S, Quesnel B, Vey N, Dreyfus F, Fadlallah J, et al. Azacitidine in the treatment of therapy related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia (tMDS/AML): a report on 54 patients by the Groupe Francophone Des Myelodysplasies (GFM). *Leuk Res* 2013; 37 (6): 637-40. doi: 10.1016/j.leukres.2013.02.014.
48. Kennedy JA, Ebert BL. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35 (9): 968-974. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0806.
49. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011; 364 (26):2496-506. doi: 10.1056/NEJMoa1013343.
50. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122 (22): 3616-27. doi: 10.1182/blood-2013-08-518886.
51. Takahashi K, Jabbour E, Wang X, Luthra R, Bueso-Ramos C, Patel K, et al. Dynamic acquisition of FLT3 or RAS alterations drive a subset of patients with lower risk MDS to secondary AML. *Leukemia* 2013; 27 (10): 2081-3. doi: 10.1038/leu.2013.165.
52. Germing U, Schroeder T, Kaivers J, Kündgen A, Kobbe G, Gattermann N. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. *Expert Rev Hematol* 2019; 1-16. doi: 10.1080/17474086.2019.1647778.
53. Elihu HE. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
54. Dao KT. Myelodysplastic syndromes: Updates and nuances. *Med Clin North Am* 2017; 101 (2): 333-350. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.006.
55. Glenthøj A, Ørskov AD, Hansen JW, Hadrup SR, O'Connell C, Grønbæk K. Immune. Mechanisms in myelodysplastic syndrome. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (6). doi: 10.3390/ijms17060944.
56. Mahadevan D, Sutton GR. Ezatiostat hydrochloride for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24 (5): 725-33. doi: 10.1517/13543784.2015.1021003.