

Artigo / Article

Alterações cromossômicas em síndrome mielodisplásica

Chromosomal abnormalities in myelodysplastic syndrome

Maria de Lourdes L. F. Chauffaille

O estudo das alterações cromossômicas em síndrome mielodisplásica (SMD) é de extrema importância porque auxilia no diagnóstico, prognóstico, classificação, acompanhamento evolutivo, escolha terapêutica e melhor entendimento da biologia da doença. As alterações cromossômicas são observadas em 30% a 50% dos casos de SMD primária, ao diagnóstico, e entre 80% e 90% das secundárias. Os cromossomos 5, 7, 8, 11, 13, 17, 20, 21 e X são os mais freqüentemente envolvidos. As alterações cromossômicas são variáveis independentes de valor prognóstico e correlacionam-se com o curso clínico da doença e com a transformação. Destacam-se como indicativos de bom prognóstico: cariótipo normal, nulissomia Y, del(5q), del(12p), del(11q) e del(20q) isoladas; como de prognóstico intermediário: trissomia 8, rearranjos envolvendo 3q21q26, translocações 11q, del(17p), trissomia 18 e trissomia 19; e como de prognóstico desfavorável: cariótipo complexo, monossomia 7, del(7q) e i(17q). Em relação à classificação, a Organização Mundial da Saúde tornou obrigatória a análise do cariótipo para a completa avaliação da SMD recém diagnosticada e definiu a síndrome 5q- como entidade específica. No tocante ao acompanhamento, alterações podem ser detectadas evolutivamente, definindo agressividade ou transformação da doença. Atualmente alguns tratamentos já são delineados com base nas alterações cromossômicas. Não se sabe se as alterações cromossômicas detectadas em SMD são eventos iniciais que levam ao desenvolvimento da doença (causa) ou se são apenas fenômenos secundários (consequência). De qualquer forma, elas apontam que, em nível molecular, há uma série de aspectos ainda por serem entendidos. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(3):182-187.

Palavras-chave: Cromossomo; síndrome mielodisplásica; cariótipo, prognóstico.

Introdução

A síndrome mielodisplásica (SMD) representa um grupo heterogêneo de doenças hematopoéticas que acomete preferencialmente indivíduos idosos. O processo patológico que desencadeia as anomalias hematológicas inclui o aumento da apoptose (que leva à hematopoese ineficaz e citopenias periféricas) e a transformação para leucemia mielóide aguda. O estudo das alterações cromossômicas nesse contexto auxilia não só no diagnóstico, mas evidencia aspectos importantes da biologia da doença que se refletem no prognóstico e na evolução do paciente. Assim, inde-

pendentemente da especificidade das alterações moleculares, as anomalias citogenéticas continuam a oferecer informações úteis ao clínico.

No presente manuscrito, longe de esgotar o tema, serão descritos alguns detalhes técnicos do estudo do cariótipo, e abordadas a importância dessa análise e as consequências das alterações observadas, destacando-se algumas de maior relevância clínica.

Aspectos técnicos

A citogenética é a parte da genética que estuda os

Professora adjunta, livre-docente, Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Unifesp/EPM.
Assessora médica do Fleury-Centro de Medicina Diagnóstica.

Correspondência: Maria de Lourdes L. F. Chauffaille
Rua Botucatu 740, 3º andar
04023-900 – São Paulo, SP
Tel.: 55-11-5576-4240
E-mail: chauffaill@hemato.epm.br

cromossomos e está dividida em clássica e molecular. A citogenética clássica baseia-se na análise dos cromossomos da célula em divisão (mitose), em particular na metáfase. Após a interrupção da mitose, seguem-se procedimentos técnicos, tais como hipotonia, fixação, preparo do espalhamento cromossômico, coloração por bandas (habitualmente banda G), pareamento e montagem do cariótipo.

A citogenética molecular independe da divisão celular, pois se estriba na análise do DNA, e a técnica de hibridação *in situ*, utilizando sondas marcadas com fluorocromos (fluorescentes) (FISH), é a mais freqüentemente empregada em SMD e será discutida no capítulo sobre alterações moleculares.

O estudo das alterações cromossômicas em pacientes com suspeita ou com síndrome mielodisplásica (SMD) deve ser feito, *ab initio*, em material aspirado de medula óssea, pois essa é a fonte de células anômalas. A amostra colhida (2 ml a 3 ml) de forma estéril, com heparina sódica, deve ser processada pelo método direto ou colocada em cultura de curta duração, sem a adição de mitógenos. Preconiza-se a realização de pelo menos duas culturas ou uma cultura e um método direto. Quando há escassez de células para a análise, seja pela hipocelularidade da medula ou por componente de fibrose, pode-se optar por processar fragmento de biópsia de medula colhido com agulha de Jamshid. Alternativamente, pacientes com leucometria elevada e com alta porcentagem de células imaturas em circulação podem ter a análise feita em amostra de sangue periférico.¹ Seja qual for a amostra usada, devem ser completamente analisadas, no mínimo, vinte metáfases coradas pela banda G, sendo metade proveniente de cada cultura, na tentativa de se detectarem clones e subclones.

A definição de clone, do ponto de vista citogenético, é a presença da mesma anomalia estrutural em pelo menos duas células, ou a ausência do mesmo cromossomo em pelo menos três metáfases.

Esse número de vinte metáfases analisadas garante que mosaicismos maiores que 14% sejam excluídos com nível de confiança de 95%. Para afastar mosaicismos maiores que 10% com o mesmo nível de confiança é necessária a contagem de trinta células idênticas e, assim sucessivamente, quanto maior a contagem de células menor a chance de mosaicismo passar despercebido. Se durante a análise de vinte metáfases encontra-se uma célula anormal, que pode ser representativa de um clone, é feita contagem adicional, geralmente cinquenta células.²

O resultado final do estudo citogenético deve ser expresso de acordo com a nomenclatura estabelecida, isto é, a International System for Chromosome Nomenclature (ISCN),³ que é periodicamente revisada, tendo sido lançada uma nova versão no ano 2005. Há casos de SMD nos quais não se detecta alteração pelo estudo convencional por banda G, mas através do uso de sonda de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH). Com efeito, clones pequenos são mais

bem detectados por citogenética molecular (FISH).⁴

Devido à limitação de espaço no presente manuscrito, sugere-se que o leitor se refira a outras fontes para a busca de maiores detalhes quanto à metodologia citogenética, análise, nomenclatura cromossômica, etc.¹

Importância da Citogenética

A análise do cariótipo em SMD auxilia no diagnóstico, prognóstico, classificação, acompanhamento evolutivo, escolha terapêutica e melhor entendimento da biologia da doença.⁵

As alterações cromossômicas são observadas em 30% a 50% dos casos de SMD primária, ao diagnóstico, e entre 80% e 90% das secundárias, também denominadas relacionadas à terapia, em especial, após exposição à radiação, a agentes alquilantes e a inibidores de topoisomerase.

Não raras vezes, a detecção de alteração clonal no cariótipo sela a conclusão diagnóstica em casos de anemia refratária (AR) com manifestações clínicas frustras e discretas evidências de displasia restrita ao setor eritróide. Assim, situações clínicas limítrofes entre doença e estado reacional podem ter diagnóstico diferencial facilitado pelo encontro de clone no cariótipo.

As anomalias cromossômicas em SMD são clonais, não ocorrem ao acaso e constituem-se, em geral, na perda de material genético, o que sugere a inativação de genes supressores tumorais (ou sua haploinsuficiência) necessários para o desenvolvimento de células mielóides normais. Entretanto, esses possíveis supressores tumorais têm sido dificilmente identificados, fato que contrasta com os oncogenes, que são ativados pelas translocações cromossômicas e são freqüentes em leucemias *de novo*, ainda que presentes em alguns casos de SMD. Não se sabe se as alterações cromossômicas detectadas em SMD são eventos iniciais que levam ao desenvolvimento da doença (causa) ou se são apenas fenômenos secundários (consequência). De qualquer forma, elas apontam que, em nível molecular, há uma série de aspectos ainda por serem entendidos.

As alterações cromossômicas mais freqüentes em SMD envolvem os cromossomos: 5, 7, 8, 11, 13, 17, 20, 21 e X, mais bem detalhados ao final deste capítulo.

Conforme o subtipo FAB, geralmente 40% dos casos de AR têm alteração de cariótipo, 30% das anemias com sideroblastos em anel (ARSA), 60% das anemias refratárias com excesso de blastos (AREB), 70% das anemias refratárias com excesso de blastos em transformação (AREBt) e 20% das leucemias mielomonocíticas crônicas (LMMC).

Em relação à classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que tornou obrigatória a análise do cariótipo na avaliação inicial da SMD, as anormalidades citogenéticas estão presentes em 25% das AR, 10% das ARSA, 50% das citopenias refratárias com displasia de múltiplas linhagens (CRDM) e citopenias refratárias com displasia

de múltiplas linhagens com sideroblastos em anel (CRDM-AS), 30%-50% das AREB e 100% das síndromes 5q-, que, aliás, necessitam da identificação desta alteração isolada para serem assim consideradas.

Em relação à classificação de subtipos relacionados com a alteração citogenética, a síndrome 5q- é o exemplo mais importante, seguido pela ARSA com isocromossomo do braço longo do X [i(Xq)] e pela SMD com eosinofilia e i(17q).⁶ As duas últimas, i(Xq) e i(17q), são caracterizadas por alto risco de transformação em leucemia aguda em curto espaço de tempo.

No tocante ao prognóstico, as alterações cromossômicas são de extrema importância por serem variáveis independentes de valor prognóstico, devendo ser investigadas em todos os pacientes com este grupo de doenças, não apenas ao diagnóstico, mas subsequente no acompanhamento evolutivo.

Como outras variáveis além do cariótipo também têm valor, foi proposto um escore, o International Prognostic Scoring System (IPSS),⁷ que leva em conta o cariótipo, o número de citopenias e a porcentagem de blastos na medula óssea para separar os pacientes com as diversas alterações em grupos de comportamento evolutivo dessemelhante. Três categorias citogenéticas foram estabelecidas nesse escore: bom prognóstico, a qual inclui cariótipo normal, nulissomia Y, deleção 5q e deleção 20q isoladas; prognóstico desfavorável, com os cariótipos complexos (com mais de três anormalidades) e alterações do cromossomo 7, tanto deleção como monossomia; e prognóstico intermediário, na qual foram alocadas todas as demais anomalias não encaixadas acima.

Dentre os diversos sistemas prognósticos descritos, apenas o IPSS ganhou destaque pela sua utilidade clínica devido ao fato de permitir a previsão da evolução em séries independentes de pacientes não tratados.

Entretanto, graças ao valor prognóstico demonstrado com o uso da classificação da OMS, alguns autores consideraram que seria interessante associar o IPSS à OMS e estabeleceram o chamado WPSS. O WPSS, por sua vez, permitiu a observação de diferenças na mediana de sobrevida nos cinco grupos de risco e na probabilidade de transformação em leucemia, melhorando, por conseguinte, a capacidade de estratificação dos pacientes e revelando-se uma ferramenta útil para a decisão terapêutica.⁸

Recentemente, Solé e colaboradores⁹ tentaram redefinir algumas alterações citogenéticas, em especial aquelas alocadas no grupo intermediário, e identificar outras previamente não reconhecidas. Propuseram quatro categorias, a saber: bom prognóstico, incluindo cariótipo normal, nulissomia Y, del(5q), del(12p), del(11q) e del(20q) isoladas; prognóstico intermediário: trissomia 8, rearranjos envolvendo 3q21q26, translocações 11q, del(17p), trissomia 18 e trissomia 19; prognóstico desfavorável: cariótipo complexo, monossomia 7, del(7q) e i(17q); e prognóstico des-

conhecido: as demais alterações simples ou duplas. Tal estudo reforça a noção de que o cariótipo ainda tem destacado papel nesse conjunto de doenças, pois indubitavelmente oferece uma visão global da instabilidade genômica da célula maligna que acarreta conseqüências para a vida do indivíduo acometido.

Portanto, com base nos achados citogenéticos em SMD pode-se, grosso modo, distinguir quatro grandes fenômenos de natureza distinta: cariótipo normal, perdas isoladas, translocações balanceadas e cariótipos complexos (mais de três anomalias).

O primeiro grupo responde por praticamente metade dos casos de SMD primária, ao diagnóstico, e esconde atrás da não detecção de anormalidade uma série de alterações moleculares mais bem detalhadas em outro capítulo da presente revista. Com efeito, o cariótipo normal abarca uma situação bastante heterogênea, posto que alguns pacientes têm prognóstico melhor que outros. Além disso, impõe-se nesses casos de resultado citogenético normal a repetição periódica e subsequente do cariótipo, já que alterações não evidenciadas na amostra original podem ser detectadas evolutivamente.

O grupo com deleções ou monossomias retrata o fenômeno mais freqüente em SMD, qual seja a perda de material genômico, inativando, conseqüentemente, genes supressores tumorais.

O conjunto com alterações balanceadas, ainda que bem menos freqüente em SMD, aponta lesões restritas, que provavelmente têm função na gênese da doença e podem ser decifradas molecularmente, suscitando alternativas terapêuticas que alvejam oncogenes específicos.

O último grupo, aquele com cariótipo complexo, demonstra um acúmulo das alterações progressivas e maior agressividade, associando-se a prognóstico extremamente desfavorável com elevada propensão à transformação em leucemia aguda, em curto espaço de tempo.

Ainda em termos prognósticos, os resultados de transplante de medula óssea também sofrem reflexo das anomalias citogenéticas.

As alterações cromossômicas correlacionam-se com o curso clínico da doença e com a transformação. Assim, a importância do estudo citogenético no acompanhamento evolutivo da SMD também se dá por duas razões: cerca de 30% dos pacientes desenvolvem alterações adicionais com o passar do tempo e 12% dos casos, de início, com cariótipo normal adquirem anomalias subsequentemente e, em conseqüência, demonstram pior evolução que aqueles que permanecem com o cariótipo imutável. Por conseguinte, é aconselhável que o cariótipo seja repetido periodicamente, por exemplo, aos seis meses de acompanhamento ou a qualquer momento em que haja mudança no curso clínico.

No tocante ao tratamento, graças às novas opções terapêuticas disponíveis, pacientes com determinadas altera-

ções cromossômicas respondem melhor que outros e devem ser alocados em protocolos específicos. Um bom exemplo disto é a alteração 5q-, cujos portadores têm melhor resposta à talidomida ou à lenalidomida, tornando-se transfusão-independentes ou mesmo alcançando resposta citogenética completa.¹⁰ Pacientes com rearranjos cromossômicos envolvendo receptor de tirosino-quinase, como aqueles com LMMC com eosinofilia e translocação envolvendo a banda 5q33, beneficiam-se do uso de mesilato de imatinibe. Já aqueles com -7/del(7q) apresentam maior chance de resposta hematológica ou mesmo resposta citogenética, ainda que parcial, à decitabina em baixa dose.

Descrição de alterações específicas

Cromossomo 5: a alteração cromossômica mais comum na SMD é a deleção intersticial do braço longo do cromossomo 5 [del(5q-)], que pode atingir até 20% dos casos. Há, por assim dizer, duas entidades estanques: a SMD com alterações envolvendo -5/5q e a síndrome 5q-, propriamente dita. A primeira está relacionada à SMD pós-terapia e associa-se a outras alterações como monossomia 7. A del(5q-) pode ocorrer tanto em células progenitoras mielóides como eritróides e há grande interesse em se identificar e definir um gene supressor tumoral presente nessa região. Mas, seja qual for o gene ou os genes de importância nessa questão que eventualmente venham a ser qualificados como comprometidos, a teoria do gene supressor tumoral deixa de explicar o evento inicial desencadeador da vantagem de crescimento das células progenitoras e, conseqüentemente, a hematopoese monoclonal. Portanto, outros mecanismos estão envolvidos e quicá caiba aos genes supressores tumorais apenas o papel na progressão da doença e em parte dos casos.

Síndrome 5q-: a síndrome 5q- foi descrita pela primeira vez em 1974, por Van den Berghe e colaboradores, e se caracteriza por anemia refratária, acometendo, geralmente mulheres idosas, com idade mediana de 60 anos. Esses pacientes apresentam anemia macrocítica e contagem plaquetária normal, mas, por vezes, discretamente aumentada, com numerosos megacariócitos hipo ou monolobulados. Na casuística da autora, os pacientes com síndrome 5q- correspondiam a 4% do total de casos de SMD; alegavam, previamente ao diagnóstico, em média, 1,5 anos de história de anemia; a idade mediana era 70,5 anos; o valor médio de hemoglobina, 9,9g/dL; o VCM, 105,5fL; a contagem de plaquetas, em média, 425.000/mm³, sendo o maior valor igual a 546.000/mm³.⁵

A maioria dos indivíduos afetados com síndrome 5q- acaba evoluindo para a dependência de transfusão de hemácias, mas pouco freqüentemente sofrem transformação para leucemia aguda. Entretanto, foi descrito que a ocorrência de fenômenos auto-ímmunes, tais como vasculite, anemia hemolítica, pioderma grangrenoso, púrpura imunológica, etc, em concomitância com a síndrome 5q-, pode

oferecer desenlace inesperado.¹¹ Saliente-se, portanto, o conjunto de comemorativos que se traduz nessa síndrome 5q-específica, relativamente diverso daquele observado nos demais pacientes que apresentam a del(5q), mas que, do ponto de vista cromossômico, é idêntico, o que confirma a constatação que outros fenômenos estão implicados e muito se conjectura sobre quais seriam eles.

Vale ressaltar que, no tratamento com lenalidomida, o padrão citogenético correlacionou-se com a resposta hematológica, sendo a deleção 5q31.1 a grande responsável por tal sucesso terapêutico (p=0,007). Ademais, o tempo mediano para a resposta foi mais rápido em pacientes com essa anomalia cromossômica que os demais com outras alterações.¹⁰

Cromossomo 7: deleção completa ou parcial do braço longo do cromossomo ou monossomia 7 são achados freqüentes em SMD. Também são comumente observados em associação a outras anomalias, como 5q-. Alterações do 7 são observadas em adultos com AREB ou AREBt e freqüentemente correlacionadas a curta sobrevida ou evolução para leucemia.

Ainda não se sabe quais genes situados no cromossomo 7 seriam os responsáveis pelo fenótipo da doença, porém a região mais acometida é a 7q22.1

Vale ressaltar uma entidade com curso clínico agressivo, a chamada Leucemia Mielomonocítica Juvenil, que se manifesta com monossomia 7 em cerca de 40% dos casos.

Cromossomo 8: a trissomia 8 é a alteração numérica mais comum e parece ser predominante no sexo masculino. Não se associa a um subtipo específico, mas geralmente se apresenta com citopenia de uma ou três linhagens. Pacientes com trissomia 8 como anomalia isolada têm risco significativamente maior de transformação leucêmica e pior comportamento do que o esperado para o grupo intermediário do IPSS, fato que lança dúvidas quanto àquela definição prognóstica. O significado do ganho de um cromossomo 8 extranumerário ainda não está completamente entendido.

Cromossomo 11: a deleção 11q e depósito aumentado de ferro já foi descrita,¹² envolvendo preferencialmente bandas proximais ao centrômero, como q13 ou q14. Essa anomalia foi observada mais freqüentemente em mulheres idosas com ARSA. O grupo espanhol tem considerado essa deleção como fenômeno indicativo de bom prognóstico e tais pacientes apresentam sobrevida maior que aqueles com cariótipo normal.⁹

No entanto, o braço longo do cromossomo 11 é rico em genes e as alterações estruturais estão concentradas na banda q23 com uma miríade de malignidades hematológicas, dentre as quais a SMD figura tanto na forma primária como secundária. No 11q23 encontra-se o gene *MLL*. Assim, os rearranjos envolvendo 11q, diferentemente da deleção 11q, são indicativos de prognóstico intermediário.⁹

Cromossomo 13: deleção 13q ocorre em cerca de 5% dos casos de SMD e em qualquer subtipo.

Cromossomo 17: a síndrome de deleção do braço curto do cromossomo 17 (17p-) é habitualmente observada em SMD relacionada à terapia e raramente em SMD primária. O isocromossomo do braço longo do 17 (i(17q)) corresponde, do ponto de vista hematológico, à presença de disgranulopoese, anomalia de pseudo-Pelger-Hüet, vacuolização de neutrófilos, eosinofilia, micromegacariócitos e evolução desfavorável.⁶ A p53 é uma fosfoproteína localizada no 17p13.1 e regula a replicação do DNA, proliferação e morte celular, o que a torna um gene supressor tumoral.

Cromossomo 19: trissomia 19 é mais rara em AR. Em LMMC associa-se a manifestações de doença proliferativa.

Cromossomo 20: a deleção 20q está presente em aproximadamente 5% dos casos de SMD primária, para a qual confere prognóstico relativamente favorável, e em 7% das secundárias. Os genes supressores tumorais candidatos que se localizam dentro da região perdida são o *TPO1* e o *PLC1*, que têm função na transdução de sinal.

Cromossomo 21: a trissomia 21 tem sido observada em baixa porcentagem de casos de SMD, mas habitualmente em estágios avançados, com maior agressividade e rápida transformação da doença.

Cromossomo X: isocromossomo do braço longo do X foi descrita como alteração peculiar à ARSA.

Cromossomo Y: nulissomia Y (ausência deste cromossomo) tanto pode representar o clone maligno como ser um fenômeno senescente na medula de idosos saudáveis e é observada em 7,7% de indivíduos desse grupo etário. A razão para essa perda com o avançar da idade seria explicada pelo efeito cumulativo de erros na divisão celular ou por vantagem proliferativa do clone -Y que gradualmente substitui as células XY. A nulissomia Y foi observada em 10,7% dos casos de SMD.⁵

Cariótipo complexo: é caracterizado pela presença de mais de três anormalidades simultaneamente. A maioria dos casos apresenta anomalias não balanceadas com perda de material genético. São mais freqüentemente observados em SMD secundária e conferem prognóstico desfavorável.

Translocações recorrentes: As translocações propiciam a desregulação da expressão gênica com aumento ou diminuição de produtos protéicos normais, geração de novos genes de fusão e produção de proteína de fusão. Dentre as observadas, destacam-se por apresentarem características clínicas ou terapêuticas:

t(5;12)(q33;p12): observada em LMMC, reflete o rearranjo do gene *PDGFRB* com *TEL* ou *ETV6*, que cria um gene de fusão responsivo ao mesilato de imatinib.

t(3;3)(q21;q26)/ins/inv(3)(q21q26): a translocação homóloga, inserção ou inversão paracêntrica do braço longo do cromossomo 3, envolvendo as bandas q21 e q26 é observada em <5% dos casos de SMD. Aparentemente, estes pacientes têm características clínicas peculiares: são

relativamente jovens (menos de 55 anos), geralmente mulheres, com contagem plaquetária elevada (média >100.000/mm³) e displasia das séries eritróide, mielóide e megacariocítica, aspectos estes que levaram à sugestão de denominá-los “Síndrome 3q21q26”.

t(3;21)(q26;q22): observada tanto em SMD como em LMA secundárias a terapia.

t(11;16)(q23;p13): observada em SMD secundária à terapia e reflete a fusão do gene *MLL* com *CBF*.

SMD secundária

As diferenças entre a SMD primária e secundária, em termos citogenéticos, são principalmente quantitativas, embora raras qualitativas possam ser observadas. Geralmente, as SMD secundárias têm maior porcentagem de alterações cromossômicas clonais (80% a 95% versus cerca de 50% nas primárias), maior porcentagem de cariótipos complexos (5,3 aberrações por caso) e maior porcentagem de clones citogenéticos não relacionados (5,7% versus 4,3% nas primárias).

Conclusão

O papel da citogenética clássica em SMD é de fundamental importância, pois auxilia no diagnóstico, prognóstico, classificação, acompanhamento evolutivo, escolha terapêutica e melhor entendimento da biologia da doença. As alterações observadas apontam que, em nível molecular, há uma série de aspectos ainda por serem entendidos.

Abstract

The study of chromosomal abnormalities in myelodysplastic syndrome (MDS) is important for diagnosis, prognosis, classification, follow-up, therapeutic option and for a better understanding of the biology of the disease. Chromosomal aberrations are observed in 30% to 50% of MDS cases at diagnosis, and from 80% to 90% of secondary MDS. Chromosomes 5, 7, 8, 11, 13, 17, 20, 21 and X are the most frequently involved. Chromosomal aberrations have an independent prognosis value and relate with clinical course and transformation. As good prognosis abnormalities figure: normal karyotype, nulissomy Y, isolated del(5q), del(12p), del(11q) and del(20q); as intermediate prognosis are: trisomy 8, 3q21q26 rearrangements, translocations 11q, del(17p), trisomy 18 and trisomy 19; and as unfavorable prognosis: complex karyotype, monosomy 7, del(7q) and i(17q). Referring to classification, the World Health Organization established karyotype analysis as mandatory for MDS diagnosis and defined 5q- Syndrome as a specific entity. In respect to follow-up, abnormalities can be detected subsequently delineating aggressiveness or transformation of the disease. Nowadays some therapeutic options are underlined by chromosomal abnormalities. It is not known if the chromosomal aberrations detected in MDS are initial events that lead to the development of the disease (cause) or are secondary phenomena (consequences). Anyway, they

point out that at molecular level there is a series of aspects not well understood yet. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2006;28(3): 182-187.

Key words: *Chromosome; myelodysplastic syndrome; karyotype; prognosis.*

Referências Bibliográficas

1. Chauffaille MLLF. Anormalidades citogenéticas em leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásica, síndrome mieloproliferativa e anemia de Fanconi. In Lorenzi TF. Atlas de Hematologia: clínica hematológica ilustrada. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.
2. Barch MJ, Knutsen T, Spurbeck. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual, 3rd ed Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
3. ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetics Nomenclature, Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Published in collaboration with 'Cytogenetic and Genome Research' Editor(s): Shaffer LG. (Spokane, Wash.); Tommerup N. (Copenhagen),
4. Romeo M, Chauffaille ML, Silva MRR, Bahia DMM, Kerbauy J. Comparison of cytogenetics with FISH in 40 MDS patients. *Leuk Res* 2002; 26: 993-6.
5. Chauffaille MLLF. A importância de citogenética em LMA e em SMD. Tese de Livre-docência 2003. Hematologia Unifwap/EPM.
6. Pinheiro RF, Chauffaille MLLF, Silva MRR. Isochromosome 17q in MDS: a marker of a distinct entity. *Cancer Genetic and Cytogenetics 2006 (in press).*
7. Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, *et al.* International scoring system for evaluation prognosis of myelodysplastic syndrome: a multivariate analysis of prognosis in MDS. *Blood* 1997, 89:2079-88.
8. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Porta MD, Invernizzi R, Giagouinidis A, *et al.* A WHO classification-based scoring system (WPSS) for predicting survival in MDS. *Blood* 2005 106(11): 232a, abstract #788.
9. Solé F, Luño E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, *et al.* Identification of novel cytogenetics markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2005;90: 1.168-78.
10. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, *et al.* Efficacy of lenalidomide in MDS. *The New Engl J of Med* 2005 352(6): 549-57.
11. Pinheiro RF, Silva, MRR, Chauffaille MLF. The 5q- syndrome and autoimmune phenomena: report of three cases. *Leuk Res* 2006 (30): 507-510.
12. Chauffaille MLLF, Stefano JT, Valério RM, Romeo M, Rodrigues MM, Kerbauy J. del 11q23 as a prognostic factor of iron overload in refractory anemia with ringed sideroblasts. *SP Med Journ* 1997, 115(4): 1.513-1.516.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 31/05/2006

Aceito após modificações: 11/09/2006