



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACES - FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**JUCIANE SOUSA SILVA**

**DESCRIÇÃO DA HEMATOPOIESE CLONAL DE POTENCIAL  
INDETERMINADO COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL  
PARA PACIENTES HEMATOLÓGICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
em forma de artigo ao Curso de  
Biomedicina do UniCEUB sob orientação  
do Prof. Msc. Milton Rego de Paula Júnior

BRASÍLIA  
2017

# DESCRIÇÃO DA HEMATOPOIESE CLONAL DE POTENCIAL INDETERMINADO COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA PACIENTES HEMATOLÓGICOS

Juciane Sousa Silva<sup>1</sup>  
Milton Rego de Paula Júnior<sup>2</sup>

**RESUMO:** Pacientes que apresentam citopenias inexplicadas estão cada vez mais submetidos a testes genéticos moleculares de sangue periférico ou medula óssea para fins de diagnóstico. O trabalho descreve a hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP) e estabelece critérios de diferenciação de outras doenças clonais. Esta revisão narrativa funda-se em artigos pesquisado em bases como PubMed, EBSCO e BVS, empregando os termos “hematopoiese clonal”, “síndrome mielodisplásica” e “leucemia mielóide aguda”. Uma nova entidade foi incluída para pacientes que apresentam citopenias, mas não apresentam outro critério para neoplasia hematológica cumprido, contendo mutações associadas a síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda, também dando vantagem à anemia aplástica. Chamada de CHIP tem uma prevalência que aumenta com a idade, de aproximadamente 10% nos indivíduos entre 70 e 80 anos, tendo como mutações mais comuns os genes DNMT3A, TET2 e ASLX1, com uma taxa de risco neoplásico de 0,5-1%. Considerada importante no diagnóstico diferencial.

**Palavras chaves:** Hematopoiese clonal, Hematopoiese; Síndrome Mielodisplásica; Clone células sanguíneas; Leucemia Mieloide Aguda; Anemia aplástica; Doenças clonais. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)

## DESCRIPTION OF THE CLONAL HEMATOPOIESE OF INDETERMINED POTENTIAL AS A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS FOR HEMATOLOGICAL PATIENTS

**ABSTRACT:** Patients with unexplained cytopenias are increasingly submitted to molecular genetic testing of peripheral blood or bone marrow for diagnostic purposes. The paper describes Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) and establishes criteria for differentiation of other clonal diseases. This narrative review is based on articles researched in databases such as PubMed, EBSCO and BVS, using the terms "clonal hematopoiesis", "myelodysplastic syndrome" and "acute myeloid leukemia". A new entity has been included for patients who present with cytopenias but do not present another criterion for fulfilled hematologic malignancy, containing mutations associated with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia, also giving advantage to aplastic anemia. Calling CHIP has a prevalence that increases with age, approximately 10% in individuals between 70 and 80 years, with the most common mutations being the DNMT3A, TET2 and ASLX1 genes, with a neoplastic risk rate of 0.5-1%. Considered important in differential diagnosis.

**Keywords:** Clonal hematopoiesis; Hematopoiesis; Myelodysplastic syndromes; Blood-Cell Clones; Acute myeloid leukemia; aplastic anemia; clonal diseases.

---

<sup>1</sup>Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. Jucianess95@gmail.com

<sup>2</sup>Biomédico, Mestre em Patologia Molecular/UNB. Professor no curso de Biomedicina no UniCeub. Milton.junior@uniceub.br

## 1.INTRODUÇÃO

Hematopoiese é o processo do organismo para produção, proliferação, maturação e renovação das células hematológicas. Tal artifício se inicia no desenvolvimento intrauterino, nas ilhotas sanguíneas no saco vitelínico. Cerca de 2 meses, a tarefa passa para o baço e fígado fetal, que são órgãos hematopoiéticos temporários, até ser iniciada a calcificação óssea, e esse processo torna-se totalmente função da medula óssea (ZAGO,2013).

A medula óssea humana gera cerca de bilhões de células hematológicas todos os dias, partindo de células tronco. Uma hematopoiese para ser considerada normal, necessita da regulação de três principais funções: proliferação celular, diferenciação celular e maturação para células funcionais. As células tronco participantes da hematopoiese. Tem um alto poder de auto renovação e ploriferação, o que as capacita para diferenciação de suas linhagens sanguíneas, sendo elas duas: mieloide e linfoide, possibilitando a reconstituição hematopoiética em massa a partir de uma única célula (HOFFBRAND, 2013).

Alguns estudos vêm demonstrando evidências que sugerem um dos aspectos do envelhecimento no sistema hematopoiético, pode ser uma iniciação para expansão celular que dirige a uma série de mutações resultando em uma hematopoiese clonal (HC). Os primeiros estudos que demonstraram a HC foi em mulheres consideradas hígidas, com mais de 65 anos, com diferentes padrões de inativação do cromossomo X. Nas células do sangue periférico de alguns desses casos analisados foram associados com a mutação no gene TET2 (JAISWAL et al., 2014).

Nas últimas décadas, mutações genéticas vêm sendo utilizadas como marcadores de desenvolvimento clonal, para ser demonstrado que todas as mutações celulares têm uma célula mutada originalmente. A leucemia é um caso de HC, no qual uma célula tronco sanguínea mutada alastrar-se por quase toda proliferação, com ou sem envolvimento com o sangue periférico tornando-a anormal e levando à acúmulos de desordens de maturação, formando blastos e causando supressão na hematopoiese normal (HEUSER et al., 2016).

Ao mesmo tempo, grandes estudos de sequenciamentos também revelaram que, aquisição de mutações que levam à clonalidade, relacionada às células somáticas, eram restritas no desenvolvimento da Síndrome mielodisplásica (SMD), quadro que causa displasia

medula e pancitopenias, por falta de maturação celular (STEENSMA et al., 2015) Mutações que encontram-se presentes em células hematopoiéticas, não sendo mais limitado à indivíduos com SMD ou às neoplasias mielóide. Essas mutações podem ser detectadas em pessoas, com a contagem sanguínea normal e sem nenhuma relação aparente de doença. Além do mais, a presença dessas mutações pode aumentar o risco, de um subsequente diagnóstico de uma malignidade hematológica (KWOK et al., 2015)

Com o rápido desenvolvimento em biologia molecular para SMD, foi reconsiderado suas definições. Novas publicações vêm propondo o termo Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado (CHIP) para descrever indivíduos com mutação hematológica maligna somática no sangue ou na medula, mas sem nenhum outro critério para uma patologia hematológica maligna (STEENSMA et al., 2015).

Recentemente, estudos vêm fazendo associação da HC com a Anemia aplástica (AA). Foi observado a similaridade, dos genes encontrados nos pacientes com AA e com a descrição dos genes da CHIP. Uma sugestão feita é que os genes apresentados que iniciam a CHIP, contribuem para uma dominância clonal. Entretanto, somente uma fração muito reduzida podem encaminhar-se a desenvolver uma malignidade, pois a CHIP pode se manter estável por anos (WALTER; LINK, 2016).

O presente trabalho tem como objetivo descrever a CHIP como novo parâmetro para pacientes hematológicos e estabelecer critérios de diferenciação de outras doenças clonais, principalmente ICUS, SMD, AA e Leucemia mieloide aguda (LMA), para sua fácil e rápida detecção, e reconhecimento por ser um quadro que aumenta os riscos para o desenvolvimento de doenças hematológicas e que pode ser encontrada presente em pacientes já diagnosticados, com alguma malignidade hematológica, podem aumentar a mortalidade. Além do mais, a possibilidade de causar imprecisão na hora de diagnóstico de um paciente, que não se encontra nenhum quadro hematológico maligno, e pode vim há nunca ter (HEUSER et al., 2016).

## **2. METODOLOGIA**

Segundo Ruther(2007), uma revisão narrativa é uma forma ampla de avaliar um tema, com o objetivo de descrever e discutir o desenvolvimento do mesmo. Constituindo assim basicamente a análise das publicações de determinado assunto na literatura, assim como artigos, revistas impressas e eletrônicas, nos padrões estabelecido pelo o autor da revisão.

Para a metodologia foi realizado uma seleção de artigos bibliográficos para um levantamento de revisão bibliográfico narrativo sobre Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado focando na determinação de parâmetros e na comparação de doenças hematológicas como: Síndrome mielodisplásica, Citopenias idiopáticas de significado indeterminado, Anemia Aplástica e Leucemia mielóide aguda. Publicados nos últimos 6 anos, alguns artigos antes desse período também foram utilizados, por serem considerados relevantes.

As pesquisas foram feitas em bases, tais como: PubMed (Public Medline); EBSCO e BVS(Biblioteca Virtual em Saúde). Usando as palavras-chave: Clonal hematopoiesis; Hematopoiesis; Myelodysplastic syndromes; Blood-Cell Clones; Acute myeloid leukemia; aplastic anemia; clonal disease, sendo as mesma em português respectivamente: Hematopoiese clonal, Hematopoiese; Síndrome Mielodisplásica; Clone células sanguíneas; Leucemia Mieloide Aguda; Anemia aplástica;doenças clonais.

## **3.DESENVOLVIMENTO**

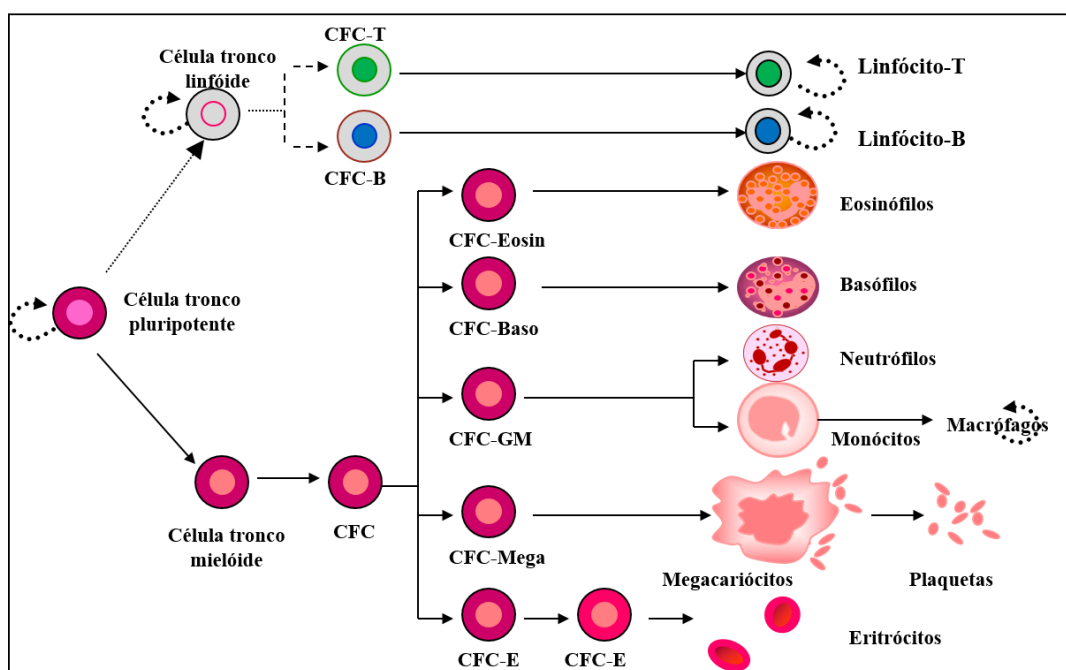
### **3.1. Hematopoiese Clonal**

Iniciado logo nas primeiras semanas da gestação, conhecido como período embrionário, o processo hematopoiético. Tem como principal sítio de produção, as chamadas ilhotas do saco vitelino, que futuramente formarão órgãos e sistemas. Células periféricas das ilhotas, vão ao centro e formam redes que iniciam uma eritropoiese, de forma exclusiva, no decorrer da hematopoiese embrionária, a função será passada ao fígado e baço, até a medula óssea (MO) ter totalmente responsabilidade a partir do 7º mês de gestação, mas por implicação, fígado e baço, se tornam órgãos hematopoiético em potencial, podendo recuperar essa função em casos de danos na MO (GENOVESE et al., 2014).

No primeiro ano de vida e parte do segundo, toda MO é capaz de realizar hematopoiese de forma ativa, no entanto, após passar pela infância, há uma substituição por tecido adiposo, formando a medula amarela nos ossos longos, diminuindo as regiões hematopoiéticas, conhecida como medula vermelha. Contudo, no adulto a atividade da medula hematopoética, é limitada ao esqueleto central e às extremidades proximais do fêmur e do úmero (HOFFBRAND, 2013).

Com uma célula-tronco a hematopoiese inicia-se, uma pluripotente que tem capacidade de se auto renovar ou dá origem à distintas linhagens celulares (Figura 1). As células que passam para uma etapa de desenvolvimento mais restrita, sendo assim progenitores hematopoiéticos. Células progenitoras que são precocemente engajadas em seguir a diferenciação, expressam baixos níveis transicionais assim comprometendo-as às linhagens específicas (SHLUSH et al., 2015).

**Figura 1: Processo de hematopoiese**



**Fonte:** Adaptado de Hoffbrand (2013).

No processo hematopoiético, mutações somáticas são encontradas. Segundo Jaiswal et al. (2016), tais mutações estão diretamente ligadas ao desenvolvimento de uma HC, característica principal de uma malignidade hematológica, recorrente em genes específicos, que acompanha o avanço da idade. A HC com mutações somáticas é prontamente detectada

por meio de sequenciamento de DNA, sendo cada vez mais comum à medida que as pessoas envelhecem, levando a maiores riscos de câncer hematológico, e consequentemente o aumento da mortalidade (GENOVEZE et al., 2016).

Determinados estudos ainda pautam tal avanço clonal ao mosaicismismo do cromossomo X. Em uma análise de 31.717 casos de câncer e 26.136 controles isentos de câncer extraídos de 13 estudos de associação genome-wide (GWAS), foi observado anomalias cromossômicas grandes em um subconjunto de clones de DNA obtido de sangue ou amostras bucais. O mosaicismismo clonal detectável foi comum em indivíduos para os quais o DNA foi coletado pelo menos um ano antes do diagnóstico de leucemia em comparação com indivíduos sem câncer (JACOBS et al., 2012).

O envelhecimento cronológico humano está associado a uma série de alterações no sistema hematopoiético, ocorrendo em muitos níveis, desde o tronco até as células maduras. Além disso, o microambiente da medula também influencia, aumentando assim a incidência de malignidades hematopoiéticas em pacientes com idade avançada (SLUSH et al., 2015).

### **3.2. Doenças Clonais**

O desenvolvimento clonal é o ponto de partida para várias doenças hematológicas, derivadas de mutações somáticas, como: Síndrome Mielodisplásica (SMD), Anemia Aplástica e Leucemia Mieloide Aguda (LMA), entre outras. A SMD é uma das malignidades hematológicas, caracterizado por uma displasia medular, uma hematopoiese ineficaz, resultando em uma pancitopenia devido aos defeitos de maturação e com um risco variável para LMA (PAPAEMMANUIL et al., 2013)

A SMD engloba um grupo de classificação determinado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo uma atualização da antiga classificação elaborada por uma conferência internacional de médicos americanos, franceses e britânicos, o sistema conhecido como Francês Americano Britânico (FAB). Assim, a OMS reconhece 7 tipos de SMD: Citopenia Refratária com Displasia Unilinhagem (CRDU), Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel (ARSA), Citopenia Refratária com Displasia Múltipla (CRDM), Anemia Refratária com Excesso de Blastos-1 (AREB-1) Anemia Refratária com Excesso de Blastos-2 (AREB-2), Síndrome Mielodisplásica não Classificada (SMD-I), Síndrome

Mielodisplásica Associada à Deleção Isolada do braço longo de Cromossomo 5 (BORTOLHEIRO, 2006).

No ano de 2008, segundo Zerbini et al. (2011), houve uma revisão da classificação das SMD segundo a OMS, na qual se incluíam, em uma categoria provisória a SMD da infância (SMD-P), que consiste na presença de blastos no sangue periférico da criança de 2 a 19%, e na MO 5 a 19%, sendo o mesmo critério utilizado no diagnóstico de AREB-2, como nos adultos. Outra mudança foi a criação de um subtipo, nomeado de Citopenia refratária com displasia de uma linhagem (CR), aglomerando anemia, neutropenias e plaquetopenias refratárias, algumas que eram incluídas na SMD-I.

A maioria dos tipos citados são determinados pela análise do sangue periférico e o mielograma (tabela 1), assim tendo uma abordagem mais microscópica. As diferenças entre os tipos das classificações são pequenas, incluindo alterações cromossômicas e morfologia celular. Um pequeno detalhe pode alterar o diagnóstico, fazendo com que às vezes haja discordância entre os clínicos, r fazendo assim com que o diagnóstico preciso da SMD e em sua correta classificação seja considerada uma tarefa bem complexa (MCKERRELL et al., 2015)

**Tabela 1: Classificação dos tipos de Síndrome Mielodisplásica segundo a OMS**

<b>Tipo</b>	<b>Sangue Periférico</b>	<b>Medula Óssea</b>
<b>Anemia Refratária (AR)</b>	Anemia, blastos <1%	Displasia apenas na linhagem eritroblástica, <5% de blastos
<b>Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)</b>	Anemia Ausência de blastos	Displasia apenas na linhagem eritroblástica, <5% de blastos, <15% sideroblastos em anel
<b>Citopenia refratária com displasia Multilinhagem (CRDM)</b>	Bi ou pancitopenia, <1% blastos	Displasia em ≥10% das células de duas ou mais linhagens, <5% de blastos.
<b>Citopenia refratária com displasia multilinhagem e sideroblastos em anel (CRDMSA)</b>	Bi ou pancitopenia <1% blastos	Displasia em ≥10% das células de duas ou mais linhagens, <5% de blastos. ≥15% sideroblastos em anel
<b>Anemia refratária com excesso de blastos -1 (AREB-1)</b>	Bi ou pancitopenia <5% blastos	Displasia uni ou multilinhagem 5% - 9% de blastos
<b>Anemia refratária com</b>	Bi ou pancitopenia	Displasia uni ou



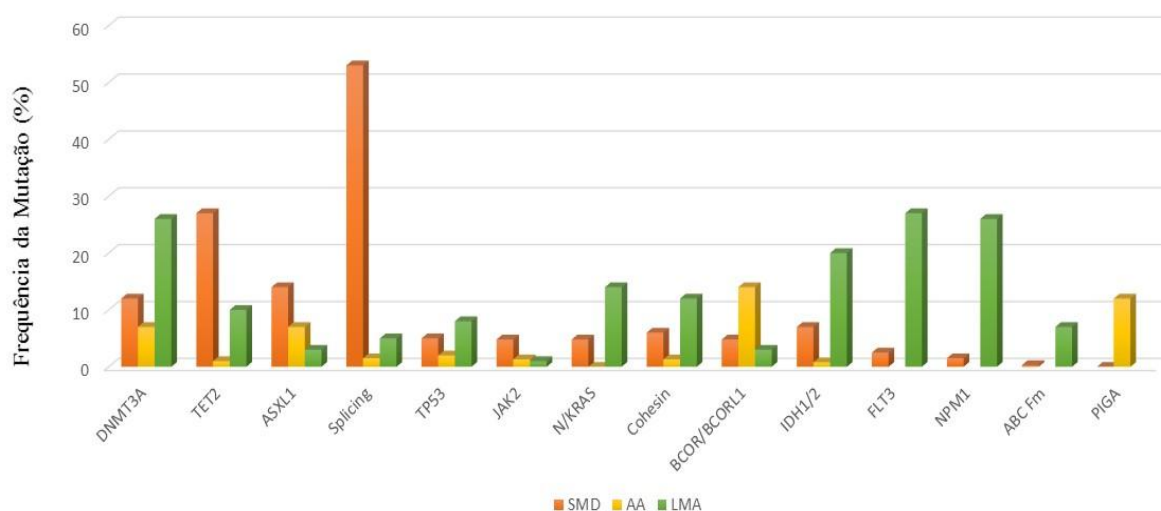
<b>excesso de blastos -2 (AREB-2)</b>	Blastos 5% - 19% Monócitos <1000 mm <sup>3</sup>	multilinhagem 10% - 19% de blastos
<b>Síndrome mielodisplásica inclassificável (SMD-I)</b>	Neutropenia ou plaquetopenia, blastos raros ou ausentes	Displasia unilinhagem, Blastos <5%
<b>Síndrome mielodisplásica com del (5q) isolada</b>	Anemia, plaquetas normais ou elevadas, <5% blastos	Megacariócitos em número normal ou elevado com núcleos unilobulados <5% blastos, 5q-
<b>Síndrome mielodisplásica da infância (SMD-P)</b>	Bi ou pancitopenia Blastos 2% - 19% Monócitos <1000 mm <sup>3</sup>	Displasia uni ou multilinhagem 10% - 19% de blastos

**Fonte:** Adaptado de OMS (2008) e Zerbini et al. (2011).

Além do mais, todas as classificações carregam uma porcentagem para a evolução de uma LMA (SHLUSH et al., 2014), um tipo de câncer nas células do sangue e medula óssea. Acometendo a linhagem mielóide, essa leucemia acaba por desencadear um desenvolvimento anormal, formando células malignas, que não cumprem sua função e acumulam-se na MO, atrapalhando assim a produção de outras células sanguíneas. Sendo aguda pela progressão rápida e pela não maturação correta dessas células sanguíneas, podendo alcançar de forma repentina outras estruturas como: nódulos linfáticos, medula espinhal, fígado, baço e cérebro (FERNANDEZ et al., 2013).

O estabelecimento de diagnóstico dessas doenças vem sendo relacionado com recentes pesquisas que detectam mutações que aparecem no sangue periférico, fazendo com que se tornem assim marcadores genéticos para o desenvolvimento clonal. Nos últimos 5 anos, as mutações genéticas que são relacionadas a SMD. O acúmulo de mutações é associado com LMA, de maior frequência são dos genes: DNMT3A, TET2 e ASXL1 (Figura 2) (HEUSER et al., 2016).

**Figura 2 - Frequência de genes mutados em algumas condições de hematopoiese clonal**



**Fonte:** Adaptado de Link e Walter (2016).

O gene DNMT3A (DNA METHYLTRANSFERASE 3A) localizado no 2p23.3 e tem um importante papel no genoma em *imprinting* e inativação do cromossomo X, atuando na metilação do DNA (GENOVESE et al., 2014). De acordo com Ley et al. (2010) descobriram que as amostras de leucemia de 62 (22,1%) dos 281 pacientes com LMA tinham mutações somáticas no gene DNMT3A que afetam a tradução. Walter et al. (2011) identificaram 13 mutações heterozigotas somáticas no gene DNMT3A em 8% de amostras de medula óssea derivadas de 150 pacientes, sendo que ao todo, 58% dos pacientes com mutação de DNMT3A progrediram para LMA, em comparação com 28% sem mutação.

A análise das células da medula óssea mostrou que as mutações estavam presentes em quase todas as células, embora a contagem de mieloblastos fosse inferior para a maioria das amostras, sugerindo que as mutações de DNMT3A são eventos genéticos muito precoce em SMD e podem conferir uma vantagem clonal às células com a mutação. Os resultados também indicaram que as alterações epigenéticas contribuem para a patogênese da SMD (SUN et al., 2016)

O TET2 (TET ONCOGENE FAMILY, MEMBER 2) localizado no 4q24, está associada a SMD, LMA e casos secundário de LMA, estudos concluíram que a atividade enzimática TET2 favorece a tumorigênese mielóide. Os autores sugeriram que a medição dos níveis de 5hmC (hidroximetilcitosina), enzima catalisada pela TET2, nas malignidades mieloides pode ser valiosa como ferramenta de diagnóstico e prognóstico, para adaptar as terapias e avaliar as respostas aos fármacos anticancerígenos (BUSQUE et al., 2012).

De acordo com Ko et al. (2010) apresentaram evidências de que o gene ASXL1 (ADDITIONAL SEX COMBS-LIKE 1), localizado no 20q11.21, pode atuar como um supressor tumoral em neoplasias mielóides. Foram identificadas mutações somáticas heterozigotas no gene ASXL1 em 5 (16%) de 38 amostras de SMD e LMA. As mutações somáticas ASXL1 também foram encontradas em 19 (43%) de 44 amostras de leucemia mielomonocítica crônica (ABDEL-WAHAB et al., 2013).

Tais mutações podem ser detectadas em pessoas com as contagens celulares normais no sangue e sem qualquer doença aparente, propondo então o termo hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP) para descrever pacientes com uma mutação somática associada à malignidade hematológica, mas sem outros critérios de diagnóstico. Podendo comparar a frequências dessas mutações com as doenças clonais já citadas (STEENSMA et al., 2015).

O que vem acontecendo é que alguns pacientes vêm apresentando constantemente citopenias sanguíneas, sem nenhuma explicação aparente, então eram nomeadas de citopenias idiopáticas de significado indeterminado (ICUS) (MCKERRELL et al., 2015). Pacientes com ICUS não tem nenhuma definição específica, que evidencie uma desordem e somente serão monitorados, e alguns indivíduos podem ser subsequentemente diagnosticados com SMD ou LMA, porém não apresentam desenvolvimento de HC, que era o caso desses pacientes. O mecanismo neoplásico ligado à leucemia pode surgir em qualquer estágio da hematopoiese, desse modo, podendo contribuir para neutropenia severa, anemia e plaquetopenia (MALCOVATI; CAZZOLA, 2015)

Em estudos recentes, uma nova entidade clonal hematopoiética foi apresentada, na qual as mutações somáticas encontradas em sangue periférico são as mesmas encontradas

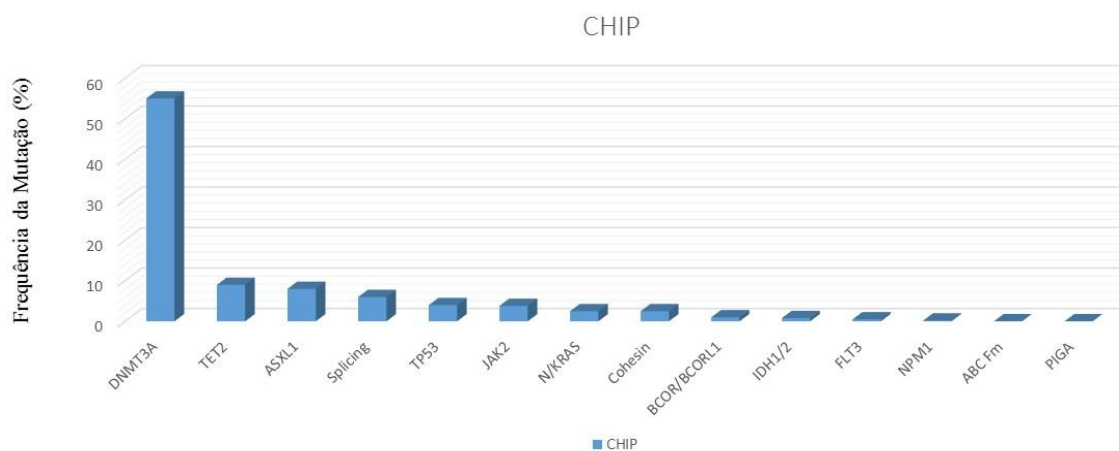
em neoplasias hematológicas mielóide relacionadas à idade e associada com o aumento no risco de câncer hematológico. Alterações genéticas características de leucemias e linfomas foram detectadas no sangue de indivíduos sem neoplasias hematológicas aparente (WALTER; LINK, 2016).

Fernandez et al. (2013), analisaram os dados derivados de 2.728 amostras de sangue, nas quais descobriram 77 mutações associadas ao câncer, sendo a maioria associada à idade avançada. Notavelmente, 83% foram de 19 genes associados com leucemia e SMD. Em suas análises mais de 6% dos indivíduos com mais de 70 anos, apresentavam mutações que podem levar à eventos pré-malignos, iniciadores de uma expansão de HC.

Já no estudo feito por Jaiswal et al. (2014), no sangue periférico de 17.182 pessoas, foram analisados o exome completo de seu DNA buscando mutações, sendo detectadas em pessoas até com menos de 40 anos de idade, porém a frequência aumentou consideravelmente de acordo com a idade. Indivíduos de 70 a 79 anos de idade, 80 a 89 anos de idade e 90 a 108 anos de idade, observaram mutações clonais respectivamente em 9,5% (219 de 2300 pessoas), 11,7% (37 de 317) e 18,4% (19 de 103), sendo que a maioria das variantes ocorreram em três genes: DNMT3A, TET2 e ASXL1.

Segundo Malcovati e Cazzola(2015), a maior frequência de mutações somáticas de expansão clonal detectáveis associados a CHIP, são referentes à três genes, os mesmo citados anteriormente, DNMT3A, TET 2 e ASXL1. Genes envolvidos em neoplasias mielóides, encontrados também outros genes mutados, porém em uma taxa mais baixa, JAK2, SF3B1, SRSF2 e TP53 (Figura 3).

**Figura 3: Frequência das mutações malignas hematológicas em um quadro de Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado (CHIP).**



**Fonte:** Adaptado de Link e Walter (2016).

### 3.3. Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado

A CHIP é definida predominantemente pela evidência de mutações somáticas adquiridas ao longo de vida, que tem características de malignidade e se acumulam, desenvolvendo uma hematopoiese clonal e citopenias (anemia, leucopenia, trombocitopenias), porém sem displasia medular ou aumento de blastos na medula. O que difere a CHIP de uma ICUS é a presença da hematopoiese clonal (ABKOWITZ, 2015).

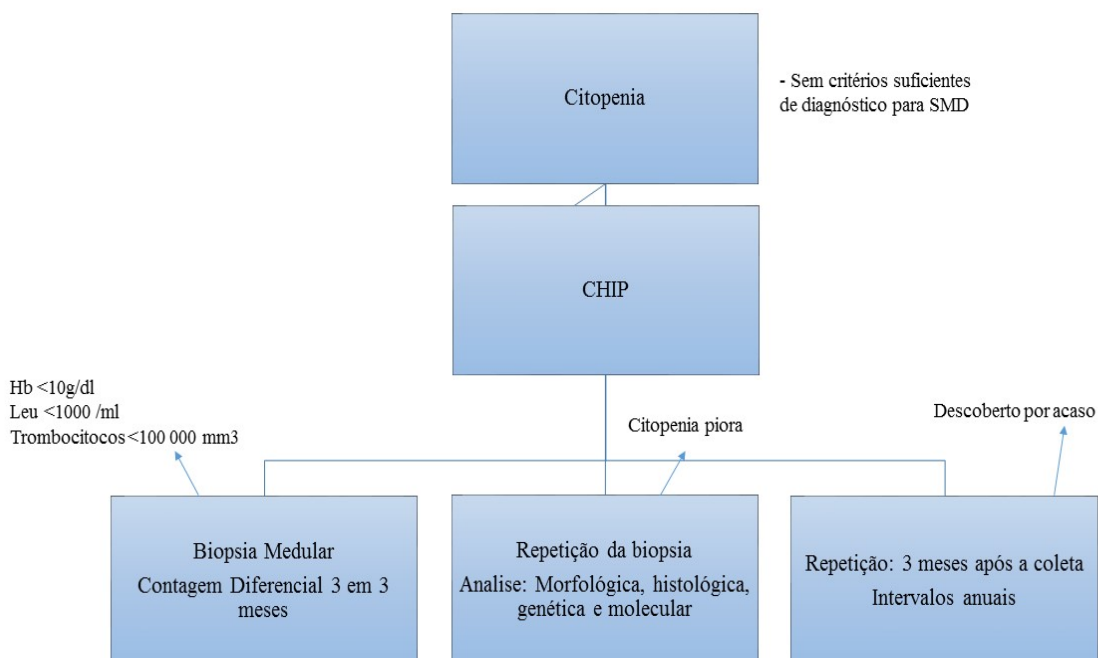
Nessas circunstâncias, pacientes estavam sendo diagnosticados com SMD, que é definido por: citopenias, morfologias displásicas de células sanguíneas e medular, e uma HC, no entanto muitos desses indivíduos apresentaram uma HC, que adquiriam por envelhecer, mas sem outro requisito, podendo nunca a vim desenvolver SMD (STEENSMA et al., 2015). Um fenômeno observado em 40% dos pacientes com LMA, foi a mutação do gene DNMT3A, encontrada em células persistentes, mesmo em pacientes em completa remissão. (MCKERRELL et al., 2015).

Recentes análises genéticas de grandes populações revelaram que as mutações somáticas em células hematopoiéticas, que conduzem à expansão clonal são comumente adquiridas durante o envelhecimento humano. Sua prevalência aumenta com a idade e é de

aproximadamente 10% entre as pessoas de 70 a 80 anos. Estima-se que, na Alemanha, cerca de 2,75 milhões de pessoas são afetadas. A mutação mais comum é o gene DNMT3A, seguido por TET2 e ASXL1. A taxa de transformação para uma neoplasia hematológica é de 0,5-1% por ano e, portanto, cerca de 13 vezes maior do que a incidência de tais neoplasias em geral (XIE, 2014).

Então, esses autores recomendam que na prática clínica (Figura 4) , pacientes com citopenias e evidências de mutações somáticas, mas com critérios insuficientes para o diagnóstico de SMD, devem ser diagnosticados com CHIP. Em paciente com CHIP e citopenia periférica (Hb <10g/dL, trombócitos <100 000/ $\mu$ L e/ou Neutrófilos <1000/ $\mu$ L), é recomendado a iniciação para biópsia medular, contagem diferencial de 3 em 3 meses, para identificar a piora da citopenia e o aparecimento de blastos na contagem diferencial. Em casos de agravamento da citopenia ou a presença de blastos em maior quantidade na contagem diferencial, a repetição da biópsia de medula óssea é indicada para a investigação do diagnóstico, assim como a análise morfológica, histológica, genética e molecular (HEUSER et al., 2016).

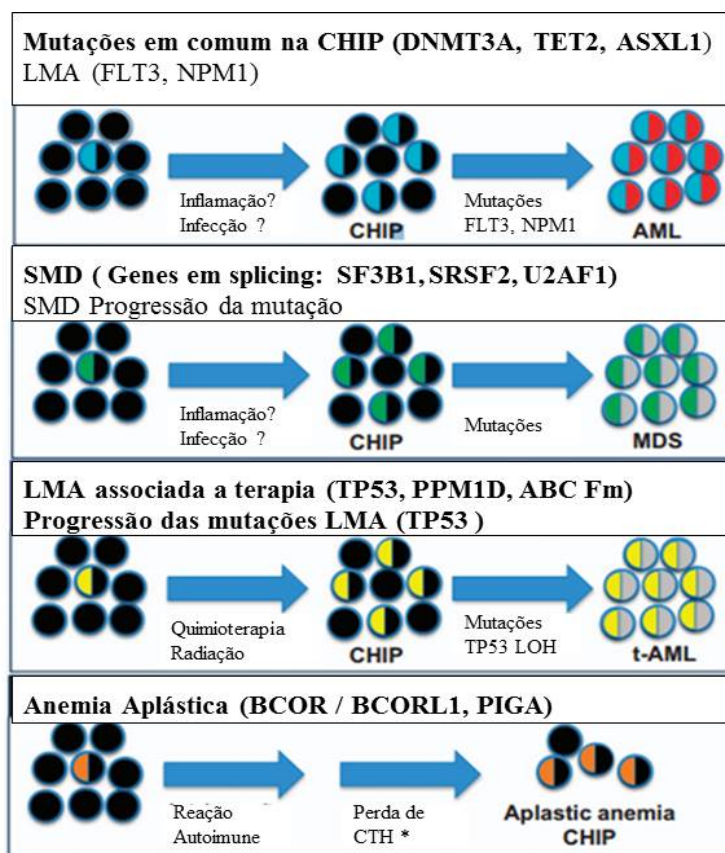
**Figura 4: Conduta clínica para a CHIP**



**Fonte:** Adaptado de Heuser et al. (2016).

Outros estudos, ainda levantam a relação do acúmulo de mutações para o desenvolvimento da CHIP, com mecanismos imunológicos associados à anemia aplástica (Figura 5), que é outra grave doença hematológica, a AA é considerada uma doença imune ou idiopática, onde a medula se restringe ou interrompe a produção adequada de sangue. Acarreta sintomas como ocrodermia, equimoses e hemorragias longas, mesmo por pequenos traumas e cortes, sendo assim dividida em moderada ou severa, essa considerada mais grave (BABUSHOK et al., 2015).

**Figura 5: Progressão das mutações que dão origem à CHIP.**



Fonte: Adaptado de Link e Walter (2016).

Tal relação que levanta a possibilidade, de haver mediadores imunológicos que destroem células tronco hematopoiéticas na progressão da AA e acaba favorecendo a expansão de células tronco hematopoiéticas que carregam as mutações associadas à CHIP. É proposto que os fatores celulares-intrínsecos e celulares extrínsecos provavelmente contribuam para o desenvolvimento de CHIP e sua evolução para AA, SMD e LMA.

(WALTER; LINK, 2016).

Embora seja possível que uma combinação de mutações genéticas sozinhas, que possam causar a CHIP e progressão da doença, há evidências sugerindo que os estresses ambientais, como a quimioterapia, podem alterar a funcionalidade das células-tronco hematopoiéticas progenitoras e/ou oferecer uma vantagem competitiva para desenvolvimento e progressão da CHIP. Também é especulado outros fatores ambientais adicionais, como inflamação ou infecção, também podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da CHIP (KWOK et al., 2015).

Baseados nesses estudos, uma nova entidade de doença é associada com o aumento do risco para o desenvolvimento de uma neoplasia hematológica ou aumentar a mortalidade. A qual são associadas às mutações detectadas no sangue periférico (HEUSER et al., 2015).

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Na tentativa de melhor compreensão da hematopoiese em pessoas idosas, estudos apontaram à CHIP, uma hematopoiese clonal dependente do envelhecimento e associada ao risco de neoplasia hematológica. A definição da CHIP poderá fazer possível a identificação desses pacientes com mutações somáticas, que não cumprem todos os critérios para o diagnóstico de uma SMD, permitindo que os mesmos sejam investigados mais a fundo e projetando para o futuro uma forma mais direcionada de diagnóstico, tanto para a CHIP quanto para outros quadros hematológicos.

Por outro lado, o tipo específico de mutação somática, provavelmente em cooperação com polimorfismos hereditários ou mutações aleatórias, pode ajudar a determinar a probabilidade de progressão de CHIP para uma doença mieloide específica (por exemplo, AA, SMD ou LMA). São necessários mais estudos para definir a paisagem genética completa da CHIP e suas associações em pacientes após a quimioterapia ou no contexto de inflação crônica. Além disso, estudos são necessários para melhor definir a evolução clonal no CHIP e o risco de transformação.

A elucidação para as causas da CHIP aumentam as chances de descobertas para a prevenção do desenvolvimento maligno, o que será muito interessante no futuro em



pesquisas, sendo que há probabilidade de se tornar mais comum à medida que a população envelhece. O tratamento para SMD e LMA também serão importantes levantamentos associados às descobertas no diagnóstico e tratamento da CHIP.

Contudo, a CHIP deve ser incluído no diagnóstico diferencial de citopenia no sangue periférico, assim como o acompanhamento desse paciente. Esta nova entidade pode nos ajudar a entender o significado clínico da hematopoiese clonal, e todo o conceito de expansão clonal em células tronco em pessoas saudáveis, também podem estar ligado a outros tecidos ou em pacientes que aumentam a incidência de tumores ao envelhecer, possibilitando assim avanços nas pesquisas tanto para carcinomas, câncer de mama ou câncer de próstata, auxiliando nos estudos da patogenia dessas doenças.

## 5. REFERÊNCIAS

ABDEL-WAHAB, O. et al. Deletion of *Asx11* results in myelodysplasia and severe developmental defects in vivo. **The Journal of experimental medicine**. New York. v.210, n.12, p.2641-2659, nov. 2013.

ABKOWITZ, J. Clone wars – The Emergence of Neoplastic Blood-Cell Clones with aging. **The New England Journal of Medicine**. Massachusetts. v.123, n.3, p.2523-2525, dec. 2014.

BABUSHOK, D. et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. **The New England Journal of Medicine**. Massachusetts. v. 373, n.17, p.1673-1680. out. 2015.

BORTOLHEIRO, T. Classificações morfológicas das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto. v. 28, n. 3, p. 194-197, set. 2006.

BUSQUE, L. et al. Recurrent Somatic TET2 Mutations in Normal Elderly Individuals with Clonal Hematopoiesis. **Nature**. New York. v. 44, n.1, p.1179-1181, nov. 2012.

FERNANDEZ, C. et al. Newly diagnosed adult AML and MPAL patients frequently show clonal residual hematopoiesis. **Nature**. New York. v.27, n.11, p.2149-2156, abr. 2013.

GENOVESE, G. et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. **The New England Journal of Medicine**. Massachusetts. v.371, n°26, p.2477-2487, dec. 2014.

HEUSER, M. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential: a risk factor for

hematologic neoplasm. **Deutsches Arzteblatt international**. Cologne. v.2016, n.113, p.317-322, nov. 2015.

HOFFBRAND, V. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013

JACOBS, K. et al. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. **Nature**. New York. v.44, n.6, p.651-658, out. 2012.

JAISWAL, S. et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. **The New England Journal of medicine**. Massachusetts. v.371, n.26, p.2488-2498, nov 2014.

KO, B. et al. Dynamics of ASXL1 mutation and other associated genetic alterations during disease progression in patients with primary myelodysplastic syndrome. **Blood**. New York. v.4, n.177, p.2013-2021, jan. 2014.

KWOK, B. et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. **Blood**, Washington, v. 126, n.2, p.2355-2361, nov. 2015.

LEY, T.J. et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**. Massachusetts. v.363, n.25, p.2424-2433, dec. 2010.

MALCOVATI, L.; CAZZOLA, M. The shadowlands of MDS: idiopathic cytopenias of undetermined significance (ICUS) and clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP). **Hematology**. Washington. v. 2015, n.1, p.299-307, dez. 2015.

MCKERRELL, T. et al. Leukemia-Associated Somatic Mutations Drive Distinct Patterns of Age-Related Clonal Hemopoiesis. **Cell Reports**. Cambridge. v.10, n.1, p.1239–1245, mar. 2015.

PAPAEMMANUIL, E. et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. **Blood**. Washington. v.22, n.122, p. 3616-3627, set. 2013.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**. São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6, jun. 2007.

SHLUSH, L. et al. Identifications of pre-leukemic hematopoietic stem cells in acute leukemia. **Nature**. New York. v.506, n.7488, p.328-333, fev. 2014.

SHLUSH, L. et al. Aging, clonal hematopoiesis and preleukemia: not just bad luck?. **International Journal Of Hematology**. Amsterdam. v.102, n°5, p.513-522, nov. 2015.

STEENSMA, D.P. et al. Clonal hematopoiesis of inderteminate potencial and its distinction from myelodysplastic syndromes. **Blood**, Washington. v. 126, n° 1, p.9-16, jul. 2015.

SUN, Y. et al. Persistent DNMT3A mutation burden in DNMT3A mutated adult cytogenetically normal acute myeloid leukemia patients in long-term remission. **Leukemia research**. Oxford. v. 49, n. 1, p.102-107, set. 2016.

WALTER, M.J. et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. **Leukemia research**. Oxford. v.25, n.7, p.1153-1158, jul. 2011.

WALTER, M.J.; LINK, D.C. ‘CHIP’ ping away at clonal hematopoiesis. **Nature: Leukemia**, New York. v. 10, n. 1, p.1-3, nov. 2016.

XIE, M. et al. Age-related câncer mutations associated with clonal hematopoietic expansion. **Nature**, New York, v.20, n.12, p.1472-1478, dez. 2014.

ZAGO, M.A. et al. **Hematologia: Fundamentos e Práticas**. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

ZERBINI, M. et al. Classificação da Organização Mundial da Saúde para os tumores dos tecidos hematopoético e linfoide, 4ª edição, 2008 – principais modificações introduzidas em relação à 3ª edição, 2001. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo. v.57, n.1, p.6-73, fev. 2011.