

HEMATOPOIESE CLONAL: A INFLAMAÇÃO COMO ELO ENTRE MUTAÇÕES SOMÁTICAS E DISFUNÇÃO HEMATOLOGICA NA SINDROME VEXAS E SINDROME MIELODISPLASICA

CLONAL HEMATOPOIESIS: INFLAMMATION AS A LINK BETWEEN SOMATIC MUTATIONS AND HEMATOLOGICAL DYSFUNCTION IN VEXAS SYNDROME AND MYELODYSPLASTIC SYNDROME

¹CAES, Rafaela Fernanda Oliveira; ²VENERANDO, Roberto.

^{1e2}Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos- Unifio/FEMM

RESUMO

Hematopoiese clonal (HC) caracteriza-se pela expansão de clones hematopoiéticos portadores de mutações somáticas adquiridas. Este fenômeno, frequente em indivíduos idosos, tem implicações clínicas crescentes, sobretudo no desenvolvimento de neoplasias mieloides, como as síndromes mielodisplásicas (SMD), e em doenças inflamatórias, como a síndrome de VEXAS. Este trabalho aborda a HC e sua relação com a progressão clonal em contextos inflamatórios, no caso da síndrome de VEXAS, a mutação adquirida no gene UBA1 representa uma ligação direta entre inflamação sistêmica e disfunção hematopoiética clonal, evidenciando como a inflamação pode não só ser consequência, mas também motor da expansão clonal. Por sua vez, as SMDs representam um estágio evolutivo da HC, com displasia morfológica, citopenias persistentes e risco de progressão para leucemia mieloide aguda. Através da revisão dos dados atuais, discute-se a sobreposição entre clonalidade no sistema hematopoiético, inflamação e disfunção hematológica, discorrendo sobre a Síndrome Vexas e SMD.

Palavras-chave: VEXAS; CHIP; Hematopoiese clonal; UBA1, SMD.

ABSTRACT

Clonal hematopoiesis (CH) is characterized by the expansion of hematopoietic clones carrying acquired somatic mutations. This phenomenon, which is frequent in elderly individuals, has increasing clinical implications, especially in the development of myeloid neoplasms, such as myelodysplastic syndromes (MDS), and in inflammatory diseases, such as VEXAS syndrome. In the case of VEXAS syndrome, the acquired mutation in the UBA1 gene represents a direct link between systemic inflammation and clonal hematopoietic dysfunction, showing how inflammation can not only be a consequence, but also a driver of clonal expansion. In turn, MDS represent an evolutionary stage of CH, with morphological dysplasia, persistent cytopenias, and risk of progression to acute myeloid leukemia. Through the review of current data, the overlap between clonality in the hematopoietic system, inflammation and hematological dysfunction is discussed, discussing Vexas Syndrome and MDS.

Keywords: VEXAS; CHIP; clonal hematopoiesis; UBA1; MDS.

INTRODUÇÃO

À medida que envelhecemos, mutações somáticas se acumulam de forma progressiva em todos os tecidos do organismo. Embora a maioria da população permaneça sem desfechos sintomáticos detectáveis, alterações em genes "driver" — capazes de conferir vantagens proliferativas, de autorrenovação ou sobrevivência celular — podem desencadear eventos clonais. Esses clones em expansão passam a interferir progressivamente na função tecidual, contribuindo para disfunções orgânicas, processos patogênicos e mecanismos associados ao envelhecimento (Weeks; Ebert, 2023).

Entre os sistemas do corpo humano, o sistema hematopoiético, em especial, apresenta uma propensão maior a expansões clonais, devido a sua alta taxa de renovação celular. No contexto da hematopoiese clonal (HC), células-tronco e progenitoras hematopoiéticas (Hematopoietic Stem and Progenitor Cells – HSPCs) adquirem mutações que promovem a proliferação desregulada de clones mutados, mesmo na ausência de anormalidades hematológicas clinicamente detectáveis (Walsh, 2024; Winter *et al.*, 2024).

Tais mutações nas HSPCs têm sido associadas a um espectro de condições hematológicas, que foram formalmente reconhecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na 25ª edição da Classificação de Tumores Hematolinfóides e pela Classificação de Consenso Internacional (CCI) de Neoplasias Mieloides e Sistemas de Leucemias Agudas (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

A HC está presente no sangue de mais de 10% das pessoas com mais de 70 anos, e sua presença está relacionada a um aumento no risco de mortalidade geral, além de doenças cardiovasculares ateroscleróticas e eventos trombóticos. A patogênese desse aumento do risco cardiovascular em pacientes com HC é multifatorial e inclui inflamação crônica, desregulação imunológica e ativação de vias inflamatórias. Além disso, pacientes com HC possuem um risco 2 a 10 vezes maior de desenvolver malignidades hematológicas (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025; Khan; Bick, 2022).

Até então, na maioria dos estudos, as mutações usadas para definir a HC são semelhantes àsquelas encontradas em cânceres hematológicos. Os genes mais comumente mutados na HC incluem *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *TP53* e *SF3B1*, que também se encontram frequentemente mutados na Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Síndromes mielodisplásicas e neoplasias mieloproliferativas. Desse modo, não é surpreendente que indivíduos com HC desenvolvam esses cânceres em uma taxa maior do que aqueles indivíduos que não apresentam tais mutações (Genovese *et al.*, 2014; Sano; Thel; Walsh, 2023).

No entanto, essas mesmas mutações encontradas nesses cânceres também são observadas em uma grande proporção da população idosa saudável. Foi, então, introduzido o termo Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado (clonal hematopoiesis of indeterminate potential - CHIP) para diferenciar a presença dessas mutações em quadros não malignos, de quadros de HC maligna, um subtipo da HC, assim como a Citopenia Clonal de Significado Indeterminado (Clonal cytopenia of undetermined significance - CCUS) e citopenia idiopática de

significado desconhecido (Idiopathic cytopenia of undetermined significance - ICUS), todos com diferentes taxas de risco de progressão maligna, para que dessa forma, o clínico direcione o tratamento de forma efetiva (Walsh, 2024).

Evidências crescentes sugerem que um quadro inflamatório estabelecido desempenha um papel central na patogênese da HC e na sua progressão para malignidades hematológicas. As mutações comuns da HC instaladas em genes específicos podem levar à ativação de vias inflamatórias, como o inflamassoma NLRP3 e a via do interferon, o que contribui para a instalação de um estado inflamatório crônico. A inflamação crônica, por sua vez, pode promover a expansão clonal das células hematopoiéticas mutadas e assim, aumentar o risco de progressão para Síndrome Mielodisplásica (SMD) e Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (Jaiswal, 2020).

A síndrome VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) é um exemplo de patologia que surge na intersecção entre envelhecimento, desregulação imunológica e patogênese maligna, causada por uma mutação somática no gene UBA1, levando a uma variedade de sintomas inflamatórios e de disfunção hematológica. Outros exemplos de distúrbios incluem anemia aplástica e hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), que também podem apresentar um componente inflamatório significativo. Curiosamente, a HC também está associada a uma variedade de doenças autoimunes, como poliartrite, polimialgia reumática e artrite psoriática (Jaiswal, 2020; Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

O diagnóstico da HC é geralmente feito de maneira acidental durante a avaliação para alguma malignidade hematológica de origem linfóide ou mieloide através de painéis de sequenciamento de próxima geração (NGS) contendo genes relacionados (Warren; Link, 2020).

Assim, o objetivo deste presente trabalho foi discorrer sobre a Hematopoiese Clonal (HC) mieloide e sua associação à inflamação, doenças inflamatórias sistêmicas e evolução para neoplasias hematológicas, com foco na síndrome VEXAS e a síndrome mielodisplásica (MDS), além do significado laboratorial.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica analítica. Optou-se por usar como fonte de análise, artigos científicos indexados nas plataformas virtuais GOOGLE ACADÊMICO, PUBMED e SCIELO. Para a busca dos artigos, foram

utilizados os unitermos: Hematopoiese clonal, inflamação, cânceres hematológicos, mutações somáticas, UBA1, CCUS, CHIP, VEXAS, SMD.

Os artigos foram escolhidos mediante a leitura dos respectivos resumos, em seguida seus conteúdos foram analisados através da leitura integral de cada um. Finalmente, foram utilizados na elaboração deste estudo, um total de 22 artigos científicos recentes publicados na língua portuguesa e inglesa.

DESENVOLVIMENTO

As primeiras observações de eventos clonais no sistema hematopoiético datam da década de 60, quando, baseado na descoberta da inativação do cromossomo X de Mary Lyon, Philip Fialkow et al demonstraram através de um estudo que a leucemia mieloide crônica (LMC) tem origem clonal, ou seja, todas as células leucêmicas derivam de uma única célula-tronco alterada (Köhnke; Majeti, 2021). Nessa pesquisa, foram analisadas mulheres heterozigotas para o gene da enzima G6PD, que expressam duas formas distintas da enzima devido à inativação aleatória de um dos cromossomos X., evento evidenciado por Mary Lyon. Ao analisar células leucêmicas dessas mulheres, encontraram apenas uma das variantes da enzima ativa, sugerindo, então, que todas as células mutadas derivavam de um único clone hematopoiético, e não de múltiplas linhagens (Fialkow; Gartler; Yoshida, 1967).

O acúmulo de mutações somáticas em células saudáveis é um fenômeno comum que ocorre com a senescência, sendo amplamente entendida como um fator subjacente ao desenvolvimento de cânceres e doenças sem fundo maligno (Weeks; Ebert, 2023).

Apesar de o mosaico somático ser detectável em diversos tecidos dos diferentes sistemas do corpo humano, o sistema hematopoiético se mostra especialmente vulnerável a esse tipo de expansão, devido à sua alta taxa de renovação celular. Nesse contexto, a HC se estabelece quando HSPCs adquirem mutações somáticas que podem promover a expansão de clones, mesmo na ausência de alterações hematológicas detectáveis (Walsh, 2024).

Ficou evidente, nos últimos anos, que as mutações somáticas adquiridas nas HSPCs definem um espectro de condições hematológicas precursoras, com manifestações clínicas variadas. Essas condições, tanto de linhagem mieloide quanto linfóide, são hoje classificadas sob o termo de hematopoiese clonal (HC-m e HC-l) (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

A HC é um fenômeno fortemente relacionado ao envelhecimento, que pode

ser definida pela presença de mutações somáticas em células da medula óssea ou do sangue periférico, resultantes da expansão clonal de HSPCs (Köhnke; Majeti, 2021; Pendse; Loeffler, 2024). Com o desenvolvimento das tecnologias de sequenciamento completo do exoma (WES), tornou-se possível a detecção dessas mutações em leucócitos periféricos. Estudos conduzidos por Jaiswal, Genovese e Xie demonstraram que essas alterações genéticas estavam associadas à idade avançada e restritas a um conjunto limitado, dezenas de genes responsáveis pela maior parte dos clones detectados (Nathan *et al.*, 2023).

Portanto, a idade (o envelhecimento) constitui o fator intrínseco de risco primário, mais importante da HC e pode possivelmente refletir a expansão relativa dos clones mutantes dentro de um pool de células-tronco que está diminuindo pelo próprio envelhecimento. Além da própria senescência, outros fatores que promovem o HC acelerado incluem sexo masculino, tabagismo, alterações germinativas préestabelecidas, exposição prévia a toxinas e terapias citotóxicas, entre outros (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

Entre as mutações mais comumente associadas à HC estão as que ocorrem nos genes DNMT3A, TET2 e ASXL1, que representam cerca de 80% do total de mutações detectadas, sendo o DNMT3A responsável por cerca de 60% do total de casos. Outras variantes genéticas frequentemente encontradas, embora em menor proporção relativamente, incluem mutações em JAK2, TP53, PPM1D, SF3B1 e SRSF2 (Marnell; Bick; Natarajan, 2021).

A maioria dessas mutações no HC está restrita a dois grandes grupos de genes: aqueles envolvidos na metilação e desmetilação do DNA (agem adicionando ou removendo grupos metil nas citosinas do DNA, principalmente em regiões promotoras de genes, afetando a ativação ou o silenciamento gênico) e fatores de splicing (*SF3B1*, *SRSF2* e *U2AF1*) (Marnell; Bick; Natarajan, 2021; Weeks; Ebert, 2023).

As mutações do primeiro grupo são caracterizadas como mutações de perda de função e ganhos e perdas de número de cópias de genes que codificam enzimas envolvidas na metilação (*DNMT3A*), desmetilação (*TET2*) e regulação da cromatina (*ASXL1*). No entanto, fatores extrínsecos são comumente relacionados à essas mutações, como evidenciado no Quadro 1, por exemplo, num cenário de estresse do sistema hematopoiético após terapia citotóxica, mutações nos genes da via de reparo de danos ao DNA (DDR) são mais comuns, como *TP53*, *PPM1D* e *CHEK2*. Mutações em *ASXL1* e *CHEK2* foram significativamente mais frequentes em indivíduos com histórico de tabagismo. A maioria desses fatores,

comumente, leva ao HC pela ativação da sinalização inflamatória através de receptores do tipo Toll-Like (TLRs). Este mecanismo tem sido muito investigado no contexto da deficiência de TET2, pois a inflamação leva à expansão de HSPCs deficientes em TET2, causando aumento da produção de IL-6 e ativação de macrófagos deficientes em TET2 (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

Por outro lado, o HC devido a mutações PPM1D, que leva à expansão de células mutadas com vantagem de sobrevivência sobre as células fisiológicas mediada pela resistência à apoptose, está associado à exposição a drogas específicas que danificam o DNA, como agentes à base de platina (cisplatina, carboplatina e oxaliplatina) e inibidores da topoisomerase (etoposídeo).

Consequentemente, mutações sem sentido e frameshift em PPM1D são observadas em ~20% das neoplasias mieloides (MNs) relacionados à terapia (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025; Nathan et al., 2023).

Quadro 1- Fatores de risco associados à hematopoiese clonal, genes afetados e mecanismos.

Fator	Genes afetados	Mecanismo provável
Terapia citotóxica (químio/radioterapia)	TP53, PPM1D, CHEK2	Estresse hematopoiético favorece clones mutantes resistentes à apoptose
Radiação	TP53, PPM1D, CHEK2	Seleção de clones com resistência ao dano genotóxico
Tabagismo	ASXL1, CHEK2	Estresse oxidativo e inflamação induzida pelo fumo
Dieta, obesidade, hiperglicemia	TET2	Inflamação sistêmica (via TLRs) favorece clones TET2-deficientes
Microbiota intestinal alterado	TET2	Estímulo inflamatório crônico leva a ativação de IL-6/macrófagos deficientes em TET2

Fonte: Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025; Nathan et al., 2023

Apesar de muitas dessas mutações não sucederem em alterações funcionais perceptíveis, algumas ocorrem em genes *driver*, que conferem vantagens a essas células, como maior capacidade de renovação, proliferação ou sobrevivência comparadas às células vizinhas. Sob essas condições, há formação de clones celulares que podem se expandir e se tornar população considerável no ambiente da medula, e, à medida que essa expansão avança, essas células mutantes passam a atrapalhar a função de órgãos, contribuindo para a patogênese de doenças e para o envelhecimento biológico (Walsh, 2024).

Ainda que a identificação de clones relacionados ao envelhecimento em indivíduos aparentemente saudáveis não ser uma descoberta recente (Khan; Bick, 2022) os estudos de sequenciamento em larga escala foram essenciais para caracterizar as lesões somáticas envolvidas, estabelecer a frequência desses estados pré-malignos no sistema hematopoiético e identificar sua relação não apenas com leucemias e demais malignidades de fundo hematológico, mas também com condições não malignas, como doenças cardiovasculares, que tem sido fortemente relacionadas com a HC (Köhnke; Majeti, 2021).

De maneira concreta, os mesmos genes comumente mutados na HC também são frequentemente alterados em malignidades mieloides. Isso justifica a relação entre HC e a maior probabilidade de desenvolvimento de neoplasias hematológicas, se estabelecendo com um estado pré-maligno. No entanto, o risco absoluto de progressão para malignidade permanece baixo na maioria dos casos. Ainda assim, é importante identificar quais indivíduos apresentam maior risco, uma vez que os mecanismos responsáveis por essa progressão ainda não são completamente compreendidos, o que dificulta a formulação de estratégias preventivas eficazes (Nakajima; Kunimoto, 2024).

Uma vez identificadas tais mutações na HC, são estáveis ao longo da vida, é improvável que desapareçam ou diminuam, mas sim que continuem a se acumular ao longo do tempo. As únicas evidências documentadas de desaparecimento de mutações no HC, foram no contexto do transplante alogênico de células-tronco. No decorrer do tempo, esses acúmulos de mutações podem levar a piores desfechos em relação à morbimortalidade por todas as causas, como eventos cardiovasculares adversos e progressão para neoplasias hematológicas (Nakajima; Kunimoto, 2024; Zhang; Dong; Wang, 2023).

Quando essas mutações detectáveis em malignidades hematológicas são detectadas no sangue periférico de indivíduos na ausência de diagnóstico conhecido de doença hematológica, e com uma fração alélica variante (VAF) igual

ou superior a 2% (padronização pela CCI e OMS), o quadro recebe a designação de hematopoiese clonal de potencial indeterminado (Köhnke; Majeti, 2021).

Hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP) refere-se especificamente à hematopoiese clonal (HC) na presença de mutações somáticas em genes condutores de neoplasia hematológica, com uma fração alélica variante (VAF) $\geq 2\%$, na ausência de distúrbio hematológico instalado diagnosticado ou de citopenia (Weeks; Ebert, 2023).

O CHIP ocorre quando HSPCs adquirem mutações que levam à sua proliferação clonal, resultando em certas linhagens de células clonais que compõem uma fração desproporcional das células sanguíneas circulantes, porém, tais pacientes não apresentam contagens anormais de células sanguíneas ou outros sintomas de doença hematológica detectáveis (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

Mais de dois terços dos casos de CHIP envolvem mutações de perda de função nos genes *DNMT3A*, *TET2* e *ASXL1*, em contraste, as mutações envolvendo oncogenes, genes supressores de tumor e outros genes envolvidos nas respostas a danos no DNA, como *TP53* e *PPM1D*, são menos comuns no CHIP (Avagyan; Zon, 2023; Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025). Isso sugere que a maior parte dos casos clássicos de CHIP são decorrentes de seleção clonal associado a alterações epigenéticas.

A citopenia clonal de significado indeterminado (CCUS) é um subtipo específico da Hematopoiese clonal, descrita como o CHIP na presença de uma ou mais citopenias persistentes por um período superior a quatro meses e de origem inexplicável, e associadas a uma mutação clonal somática. Para o diagnóstico, além das características citadas, não devem estar presentes critérios que preencham o diagnóstico de neoplasias mieloides, como a síndrome mielodisplásica (SMD) (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025; Köhnke; Majeti, 2021).

A CCUS representa uma fase intermediária entre o CHIP e as neoplasias mieloides estabelecidas, como a própria SMD (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

As citopenias clonais são condições características de distúrbios hematológicos não malignos específicos, como a anemia aplástica, além de doenças autoimunes/auto inflamatórias com manifestações hematológicas (Nathan *et al.*, 2023).

No CCUS, o grau de displasia morfológica de qualquer linhagem não deve atender aos critérios definidos da SMD ($\geq 10\%$ de células displásicas em pelo menos uma linhagem celular ou aumento de blastos/blastos equivalentes) (Avagyan; Zon, 2023; Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

A hematopoiese clonal (HC) tem sido diretamente relacionada à inflamação tanto em doenças sistêmicas quanto em processos celulares. Pacientes diagnosticados com mutações específicas em HC apresentam aumento na secreção de citocinas inflamatórias como IL-6 e IL-1 β . Adicionalmente, essas mutações conferem uma vantagem seletiva em ambientes inflamatórios, sustentando a hipótese de um ciclo *feed-forward* de inflamação, onde os clones de HC se expandem impulsionados pela própria inflamação que ajudam a sustentar no organismo. Este é um dos exemplos mais bem estabelecidos da interação entre HC e inflamação (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025; Winter *et al.*, 2024).

A evidência mais consistente ligando as mutações do CHIP e o aumento da inflamação foi demonstrada em doenças cardiovasculares através de estudos epidemiológicos e experimentais. Níveis aumentados de marcadores inflamatórios sistêmicos, como a proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-assão características distintivas das doenças cardiovasculares relacionadas à idade. Indivíduos com CHIP, especificamente casos envolvendo genes responsáveis pela regulação epigenética e metilação do DNA, como *DNMT3A* e *TET2*, têm um risco aumentado de mortalidade por todas as causas de doenças cardiovasculares diversas, como aterosclerose, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, e essa relação é amplamente mediada pela ativação sistêmica de vias inflamatórias em células na medula óssea e tecidos vasculares e cardíacos (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025; Winter *et al.*, 2024).

Diversos estudos vêm reforçando o papel de mutações somáticas em doenças imunes sistêmicas, trazendo desde a síndrome VEXAS — uma doença com fundo hematológico-inflamatória grave com características clínicas semelhantes a doenças reumáticas e hematológicas — até distúrbios inflamatórios sistêmicos como doença inflamatória intestinal, todos com associação a mutações somáticas. Não obstante, indivíduos com CHIP apresentam risco aumentado para doenças reumatológicas como gota, há também relatos de associações com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide, embora essas últimas ainda não tenham sido plenamente validadas

em modelos experimentais (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

Acredita-se que a HC induza respostas imunes irregulares ou exacerbadas em células mieloides, contribuindo para o advento de doenças inflamatórias crônicas (Marnell; Bick; Natarajan, 2021). A inflamação desregulada, muito observada em idosos, está relacionada ao aumento da morbidade e mortalidade, podendo contribuir para o desenvolvimento de citopenias, respostas imunes ineficazes e malignidades mieloides (Winter *et al.*, 2024).

Conforme resumido no Quadro 2, citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-1, IL-6 e CCL5/RANTES tem sua secreção aumentada na medula óssea de idosos, associadas à inflamação crônica da idade, sendo conhecidas as funções de muitas delas na sinalização medular para diferenciação mieloide e megacariocítica, alterando de forma indireta a função das HSCs ao alterarem o microambiente da medula óssea (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

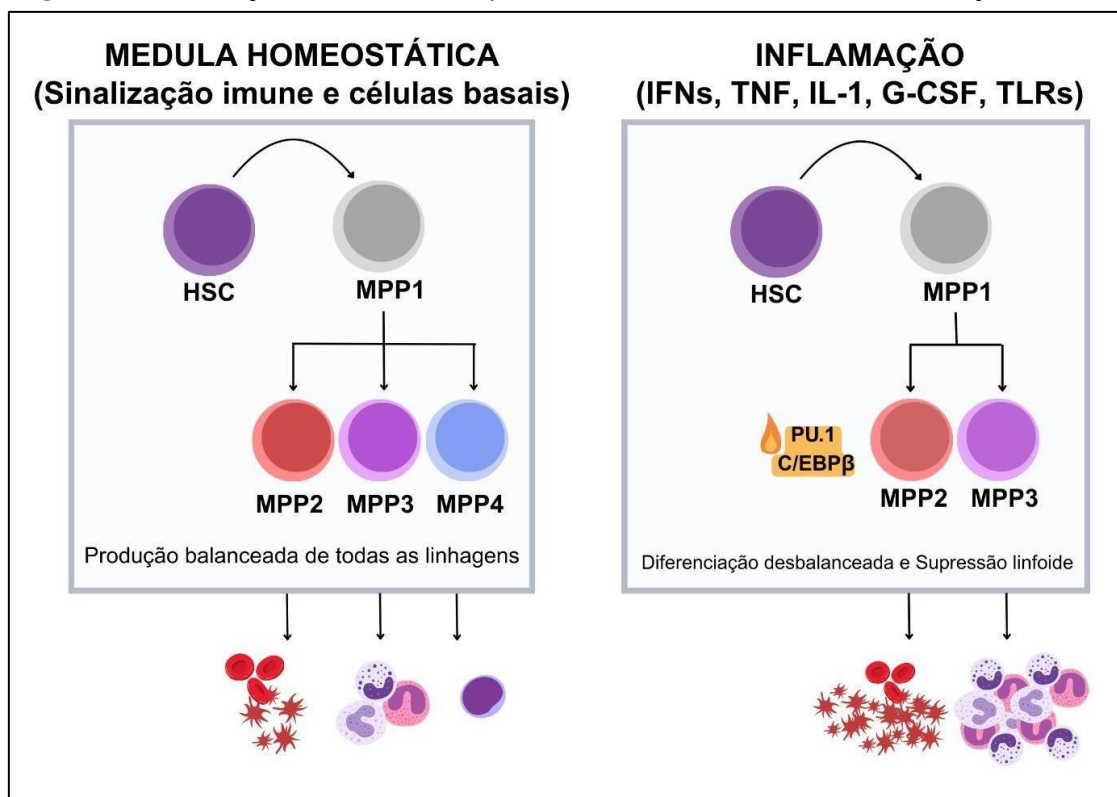
Quadro 2 - Efeitos de citocinas inflamatórias na diferenciação de HSCs

Citocina	Efeito sobre HSCs	Consequência hematopoética
IFN-γ	Induz diferenciação mieloide em subconjuntos de HSCs	Aumento da mielopoiese (neutrófilos, monócitos)
IL-1	Estimula mielopoiese a partir da ativação direta de HSCs	Aumento da produção de células mieloides
TNF, IFN-I	Estimula megacariopoiese em HSCs	Aumento da produção de plaquetas

Fonte: Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025; Pietras, 2017.

No envelhecimento, é conhecida a presença de uma inflamação de baixo grau persistente, conhecida como SASP (senescence-associated secretory phenotype), caracterizada pela secreção aumentada IL-1, IL-6, TNF, entre outras citocinas. Essa inflamação basal contribui para a imunossenescência, anemia da inflamação, e uma produção irregular aumentada de células, principalmente nas linhagens mieloide e megacariocítica, enquanto a linfopoiese é suprimida às custas dessas outras linhagens, como esquematizada na Figura 1 (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025; Pietras, 2017).

Figura 1 - Alterações nas células proliferativas sob efeito da inflamação



Fonte: Adaptado de Avagyan; Zon, 2023 pelos autores.

Alguns estudos em camundongos mostram que o tratamento pela atenuação dessas citocinas pode restaurar parcialmente a função linfóide, dessa forma, sugerindo que o fenótipo hematopoiético senescente está, ao menos em parte, vinculado à inflamação crônica. Citocinas como IL-1, TNF e IFNs, ao interagirem com vias como NF- κ B, STAT3 e p38 MAPK, exercem influência direta tanto na disfunção do nicho quanto na expansão clonal (Pietras, 2017).

Persistem ainda questões não respondidas quanto à natureza exata da relação entre HC e inflamação: o envelhecimento está apenas correlacionado com ambas as condições, ou há um vínculo causal entre HC e inflamação, independentemente da idade? O HC atua como causa, consequência ou como ambos no processo inflamatório? Responder essas dúvidas é essencial para aprimorar o diagnóstico, manejo e prognóstico das condições relacionadas ao HC e à inflamação. A identificação precoce de indivíduos sob essas janelas de risco pode abrir oportunidades terapêuticas preventivas, especialmente antes do surgimento de condições malignas, assim, a inflamação tem sido proposta como um alvo terapêutico potencial, com o objetivo de "rejuvenescer" as HSCs e restaurar sua função. (Nathan et al., 2023).

Do ponto de vista experimental, em estudos tanto em humanos quanto em modelos murinos, a relação entre inflamação e HC foi consistente. Em humanos, por exemplo, o HC está relacionado a níveis elevados de IL-6, IL-8 e TNF α , com associações específicas entre certos genes e citocinas — por exemplo, TET2 expostas a IL-6 e DNMT3A expostas a TNF α . Adicionalmente, em modelos, HSPCs com mutações de perda de função em TET2 e DNMT3A apresentaram maior vantagem proliferativa para clones quando comparadas com células fisiológicas expostas a esses mesmos fatores inflamatórios (Avagyan; Zon, 2023; Nathan *et al.*, 2023).

Estudos adicionais reforçam a ligação entre mutações em TET2, DNMT3A e ASXL1 e vantagem proliferativa em ambientes inflamatórios. Quanto à expansão de células com mutação em TET2, foi observada vantagem de expansão de células na presença de TNF α , expansão patológica dependente de IL-6 em modelos de inflamação intestinal; proliferação de HSPCs heterozigotas para Tet2(+/-) estimulada por IL-1, e em relação à DNMT3A, houve vantagem seletiva modulada por receptores TNF (Avagyan; Zon, 2023).

A síndrome VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) é uma condição autoinflamatória, causada pela presença de mutações somáticas no gene UBA1, localizadas em HSPCs, são restritas à medula no sangue periférico (Nakajima; Kunimoto, 2024; Weeks; Ebert, 2023). O gene UBA1, ligado ao cromossomo X, codifica a enzima E1 ativadora de ubiquitina, essencial na inicialização da sinalização da ubiquitina, que age na degradação de proteínas mal dobradas. Muitas funções biológicas são dependentes da ubiquitinação, incluindo a resposta a danos no DNA, progressão do ciclo celular e vias de sinalização imunológica. A redução da ubiquitinação, junto com a ativação das vias autoimunes provocadas pelas próprias mutações no UBA1, levam ao aparecimento de sintomas inflamatórios (Nakajima; Kunimoto, 2024).

Quanto à epidemiologia, é uma doença de início na idade adulta, e a maioria dos pacientes é do sexo masculino com mais de 50 anos de idade. Como a UBA1 não sofre inativação do X nas mulheres, as mulheres têm dois alelos funcionais e são protegidas da VEXAS, a menos que desenvolvam monossomia do X ou tenham síndrome de Turner (Goes; De Faveri; De Oliveira, 2023; Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025). A idade do paciente no diagnóstico varia de 40 a

85 anos, e apenas um paciente com menos de 40 anos foi identificado como possuidor de uma variante patogênica de UBA1, em um estudo de caso no México (Nakajima; Kunitomo, 2024; Sánchez-Hernández; Calderón-Espinoza; Martín-Nares, 2024).

Esses pacientes possuem características clínicas típicas de quadros com altos níveis de inflamação, com febre, marcadores inflamatórios elevados e dependência de terapia anti-inflamatória. No entanto, em contraste com a maioria das causas genéticas germinativas que causam inflamação, esses pacientes realmente se encaixam nos critérios para condições reumatológicas comuns, como vasculite, LES e artrite reumatóide. Além disso, podem apresentar dermatite e lesões pulmonares (Goes; De Faveri; De Oliveira, 2023; Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

Menos da metade dos casos de pacientes com, em média, tem SMD, e ainda menos possuem Mieloma Múltiplo. Isso indica que nem todos os pacientes com VEXAS desenvolverão cânceres hematológicos, necessariamente, mas a inflamação sistêmica é um critério presente em quase todos os afetados (Oganesyan *et al.*, 2021)

A análise de sangue periférico de pacientes com VEXAS revela forte ativação inflamatória, é comum encontrar autoanticorpos, como fator antinuclear, fator reumatoide e anticorpos antifosfolípidos, além da presença de TNF, IL-6 e IFN- γ , além de marcadores como VHS e proteína C reativa aumentados (Niroula *et al.*, 2021; Zhang; Dong; Wang, 2023).

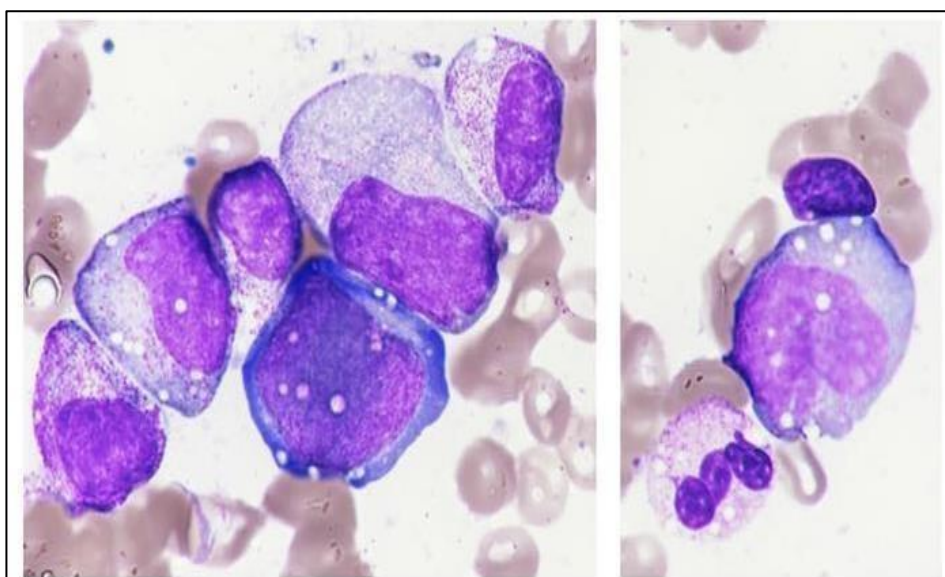
Ainda no sangue periférico, a citopenia mais predominante é a anemia macrocítica, presente em quase todos os casos (90-100%) (Padureanu *et al.*, 2024), parâmetro presente juntamente com ácido fólico e vitamina B12 normais (Zhang; Dong; Wang, 2023) Em um estudo de coorte de registro multicêntrico francês composta por 116 pacientes, a mediana de Hb foi de 10,1 g/dL (intervalo interquartil 9-11,5 g/dL), e a do VCM foi de 101 fL (intervalo interquartil 94,08-106,75) (Simental-Legarda; Pérez-Jacobo, 2023).

A anemia com eritrócitos macrocíticos como critério mais comum vem acompanhada de trombocitopenia (~50%), linfopenia (~80%) e, em alguns casos, monocitopenia (~50%) (Simental-Legarda; Pérez-Jacobo, 2023).

A anemia da inflamação geralmente é presente como anemia hipocrômica microcítica, portanto, a Síndrome VEXAS deve ser considerada pelos clínicos quando a anemia macrocítica é encontrada em contextos de doenças inflamatórias (Zhang; Dong; Wang, 2023).

Na medula óssea, costuma haver hiper celularidade, com aumento da relação mieloide/eritroide, e há comumente vacúolos citoplasmáticos em precursores mieloides e eritroides, como visível na Figura 2. Esses vacúolos são mais visíveis em mieloblastos, promielócitos e proeritroblastos, mas podem aparecer também em eosinófilos, monócitos, megacariócitos e plasmócitos, contudo, estão ausentes em linfócitos maduros (Nakajima; Kunitomo, 2024; Padureanu et al., 2024).

Figura 2 - Vacúolos citoplasmáticos em precursores mieloides e eritroides.



Fonte: Nakajima; Kunitomo, 2024.

O conteúdo dos vacúolos no VEXAS ainda não foi definido com certeza. A presença de precursores vacuolados não é uma característica patognomônica do VEXAS e podem ser observados em pacientes com deficiência de cobre, alcoolismo, SMD e anemia sideroblástica (Oganesyan et al., 2021)

A diferenciação entre todas essas condições é importante, contudo, apesar de não ser específica, alguns critérios podem ser estabelecidos: A quantificação de vacúolos na VEXAS mostra uma média de 15-35% de precursores mieloides e eritroides com vacúolos. Além disso, as características dos vacúolos presentes no

citoplasma variam conforme a condição clínica - na deficiência de cobre, por exemplo, observa-se uma vacuolização principalmente dos precursores das linhagens eritroide e granulocítica, acompanhado de alterações morfológicas, como a presença de megaloblastos e sideroblastos em anel. Além disso, os indivíduos com VEXAS frequentemente manifestam um quadro auto inflamatório que afeta múltiplos órgãos de maneira associada (Oganesyan et al., 2021).

Tabela 1- Achados Clínicos, Laboratoriais e Hematológicos em Pacientes com Síndrome VEXAS

Categoria	Achado	Observações
Inflamação	Citocinas Elevadas.	TNF, IL-6, IFN- γ
	Marcadores Inflamatórios.	VHS $\uparrow$, PCR $\uparrow$
	Autoanticorpos Positivos.	FAN, FR, aFLs
Condições Clínicas	Febre, dermatite, vasculite	Frequentes
	Eventos trombóticos	Frequentes
Hemograma	Anemia macrocítica	90–100% dos casos
	Trombocitopenia	~50% dos casos
	Linfopenia	~80% dos casos
	Monocitopenia	~50% dos casos
Medula Óssea	Hipercelularidade	$\uparrow$ da relação M:E
	Vacúolos citoplasmáticos	Células precursoras >10% de precursores neutrofílicos com >1 vacúolo confere diagnóstico sensível.

Fonte: Simental-Legarda; Pérez-Jacobo, 2023; Niroula et al., 2021; Zhang; Dong; Wang, 2023.

Adicionalmente, um estudo de Lacombe et al. mostrou que o achado de >1% de precursores neutrofílicos com mais de um vacúolo apresenta alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de VEXAS, e a ausência de

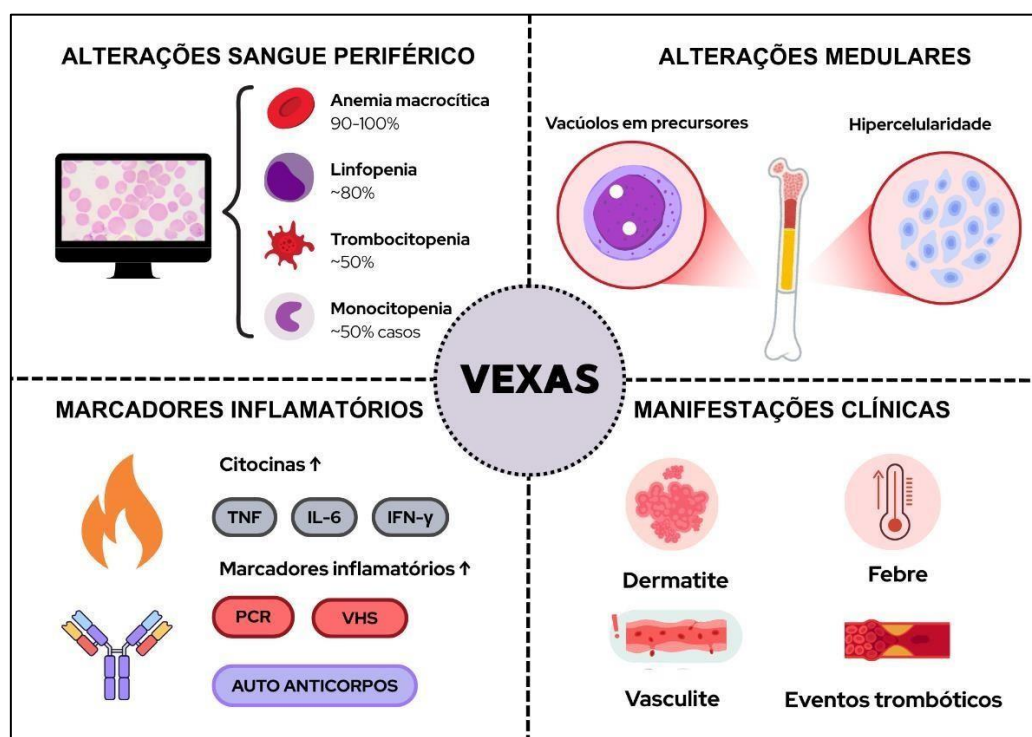
vacúolos não deve ser um critério para exclusão do diagnóstico de VEXAS, pois alguns pacientes diagnosticados com a síndrome não apresentam vacúolos no esfregaço de medula óssea (Padureanu *et al.*, 2024).

Apesar de todos esses critérios, resumidos na tabela 1, nem a apresentação clínica complexa e progressiva nem os a vacuolização citoplasmática e os exames laboratoriais anormais podem substituir a detecção de mutações UBA1 pela biologia molecular como critério de confirmação do diagnóstico da síndrome de VEXAS (Zhang; Dong; Wang, 2023).

Além das demais síndromes clinicamente detectáveis citadas e resumidas na Figura 3, os pacientes com a síndrome também podem ter uma história de doença tromboembólica. A primeira descrição da síndrome VEXAS teve tromboembolismo venoso relatado em 11 dos 25 pacientes (44%), e essa condição tem sido descrita como um dos aspectos da apresentação clínica, principalmente no início do curso da síndrome (Nakajima; Kunitomo, 2024; Zhang; Dong; Wang, 2023), com uma taxa de incidência variando de 10% a 56% em estudos de casos publicadas, com uma média de 40% (Goes; De Faveri; De Oliveira, 2023).

Adicionalmente, em uma série relatada por Obiorah *et al.* (n = 16, eventos trombóticos em 10), 60% dos eventos trombóticos ocorreram nos primeiros 2 anos desde o início da doença (Obiorah *et al.*, 2021).

Múltiplos fatores podem estar envolvidos para o desenvolvimento dessa condição, a desregulação da ubiquitilação pela mutação UBA1 é sugerida como um fator chave na trombose da VEXAS (Goes; De Faveri; De Oliveira, 2023), os fatores que podem levar à ativação plaquetária, comprometimento das células endoteliais e até mesmo estímulo da cascata de coagulação, como inflamação crônica e liberação anormal de múltiplas citocinas, aumento da formação espontânea de TNE e a presença de anticorpos antifosfolípidos também estão envolvidos. Isso sugere que abordagens que modulam a resposta imune, como imuno modulação e a imunossupressão podem ser consideradas como uma estratégia para prevenir eventos trombóticos em VEXAS (Zhang; Dong; Wang, 2023).

Figura 3 - Características da Síndrome VEXAS

Fonte: Simental-Legarda; Pérez-Jacobo, 2023; Niroula et al., 2021; Zhang; Dong; Wang, 2023.

A VEXAS também apresenta forte associação com síndromes mielodisplásicas (SMD), diagnosticadas em aproximadamente 25% a 55% dos casos (Bellman *et al.*, 2024; Nakajima; Kunitomo, 2024).

A síndrome mielodisplásica (SMD) é um distúrbio clonal de células-tronco marcada pela presença contínua (persistente) de citopenias, displasia de HSPCs e alto risco de evolução (variando de 25% a 33%) para leucemia mieloide aguda (LMA) (Oganesyan *et al.*, 2021).

Apesar de apresentar heterogeneidade genética, a inflamação presente é considerada um fator central que molda o quadro clínico da SMD. Mutações somáticas são detectadas em cerca de 90% dos pacientes e atualmente são componentes essenciais no diagnóstico, prognóstico e decisões na terapia. Além disso, aproximadamente 50% dos casos apresentam alterações cromossômicas variadas. Apesar das várias mutações que podem estar envolvidas, todas convergem para o surgimento de citopenias e displasia em precursores hematopoiéticos (KanagalShamanna; Beck; Calvo, 2025).

A importante distinção entre CCUS e SMD, muito similares, também caracterizada por citopenias e mutações somáticas, baseia-se no exame morfológico da medula óssea e das células do sangue periférico para detecção de displasias (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025; Pendse; Loeffler, 2024), seguindo o critério da CCI de $\geq 10\%$ de células displásicas em pelo menos uma linhagem celular ou aumento de blastos/blastos equivalentes para diagnóstico da SMD (Arber *et al.*, 2022). Acredita-se que a hematopoiese ineficaz observada tanto na SMD quanto na HC tenha como base eventos inflamatórios. Esse desequilíbrio é resultado da interação de alterações genéticas intrínsecas (como mutações em HSPCs) e fatores extrínsecos do microambiente medular, como células T ativadas e células NK, em um cenário rico em citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β e IFN tipo I (Pendse; Loeffler, 2024; Warren; Link, 2020).

De acordo com as estimativas, cerca de 10% a 30% dos pacientes com SMD desenvolvem doenças com manifestações inflamatórias antes, durante ou após o diagnóstico de SMD, com cerca de metade dos pacientes com positividade para autoanticorpos séricos. A conexão entre SMD e mecanismos autoimunes está bem documentada, pacientes com SMD têm taxas mais altas de condições inflamatórias sistêmicas, enquanto indivíduos com doenças de desregulação imunológica correm o risco de desenvolver SMD, além de que essa Síndrome tem sido associada a uma gama de disfunções do sistema imunológico, incluindo artrite inflamatória, vasculite, distúrbios dermatológicos, patologias hematológicas e doenças que afetam vários sistemas de órgãos (Oganesyan *et al.*, 2021).

A ativação do sistema imune inato no contexto da SMD ocorre principalmente por meio do impulso de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que detectam padrões moleculares associados a patógenos ou danos teciduais. Dentre esses receptores, os Toll-like receptors (TLRs), integrantes da superfamília IL-1/TLR, têm sido os mais amplamente estudados, esses estão superexpressos em HSPCs de pacientes com SMD, padrão observado também em algumas doenças autoimunes. A ativação de TLRs é mediada por proteínas solúveis como S100A8 e S100A9, que desencadeiam uma cascata de sinalizações envolvendo TRAF6 (uma ligase E3 de ubiquitina), IRAK1 (com fosforilação e ativação da via NF κ B) e IRAK4 (ativando a via MAPK), levando a

formação do inflamassoma NLRP3, geração de espécies reativas de oxigênio e indução da morte celular piroptótica (Georgin-Lavialle *et al.*, 2022).

A piroptose é um tipo de morte celular programada dependente da caspase-1, é caracterizada por inchaço e lise celular, resultando na liberação de conteúdo intracelular, diferente do apoptose (mediada por caspase-3), a piroptose é típica da SMD e de outros distúrbios inflamatórios (Avagyan; Zon, 2023).

A desregulação de citocinas é um dos principais mecanismos envolvidos tanto na SMD quanto na inflamação. Fisiologicamente, a secreção de citocinas ajuda na diferenciação das células-tronco hematopoiéticas na ativação da resposta inflamatória adequada. Contudo, em contextos patológicos, citocinas pró-inflamatórias promovem a ativação irregular de precursores mieloides. Alterações em receptores como NLRP3, TLR e NF- κ B, comuns tanto em SMD quando em quadros de autoinflamação, também contribuem para essa disfunção medular (Oganesyan *et al.*, 2021).

Apesar de a mutação em UBA1 não estar na lista de mutações que causam SMD especificamente, mutações frequentemente observadas em VEXAS (DNMT3A, SF3B1, EZH2) também são presentes na SMD. Um estudo de Watah et al. com 134 pacientes com SMD apresentou que 46,3% tinham doenças autoinflamatórias, e ainda, esses pacientes com SMD + auto inflamação tinham maior prevalência de LMA, isso reforça o possível papel da inflamação na progressão da disfunção hematológica (Oganesyan *et al.*, 2021).

Em outro relato de 16 pacientes com VEXAS com presença de anemia dependente de transfusão e trombocitopenia severa foram associadas subjacentemente à SMD pelos critérios da OMS. Em reforço, outra coorte de 85 pacientes com síndrome mielodisplásica/leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) e doenças autoimunes, foram analisados 33 pacientes do sexo masculino para detectar a presença de mutações UBA1. Como resultado, quatro (12%) deles tinham mutações e todos tinham síndrome mielodisplásica sem excesso de blastos (Simental-Legarda; Pérez-Jacobo, 2023). O que se percebe é que tais evidências da presença de mutações UBA1 com SMD, mesmo na ausência de excesso de blastos, indicam que VEXAS pode representar uma forma subdiagnosticada ou sobreposta de SMD com fenótipo inflamatório, necessitando maiores critérios diagnósticos e apuração desse quadro.

A análise da medula óssea, incluindo estudo citogenético e painel de mutações mieloides, frequentemente confirma o diagnóstico de SMD em muitos pacientes com VEXAS. No entanto, ainda não está claro se a SMD associada à mutação em UBA1 representa uma variante distinta de SMD, com características moleculares e clínicas próprias, como tem sido proposto. O fato de uma única mutação genética estar ligada a um espectro tão amplo de manifestações autoimunes e hematológicas ainda não é totalmente compreendido, o que destaca a importância de estudos adicionais para elucidar seus mecanismos subjacentes (Kanagal-Shamanna; Beck; Calvo, 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre hematopoiese clonal, síndrome mielodisplásica (SMD) e síndrome de VEXAS ilustra como a inflamação pode ser tanto consequência quanto promotora da clonalidade hematopoética, apesar da necessidade de maior entendimento sobre a relação entre os três tópicos. O reconhecimento da síndrome de VEXAS como uma doença inflamatória adquirida de base somática e sua sobreposição com SMDs destaca a necessidade de uma abordagem integrada, que considere tanto os aspectos moleculares quanto imunológicos na avaliação de pacientes com citopenias e inflamação crônica. Assim, a inflamação emerge não apenas como um marcador clínico, mas como um elo patogênico fundamental entre mutações somáticas e falência hematopoiética, o que também muda o entendimento sobre a relação da inflamação da senescência com a maior predisposição a eventos malignos do sistema hematopoiético, apontando para novas possibilidades diagnósticas e terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- ARBER, Niel A. *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. **Blood**, v. 136, n. 19, p. 2125–2132, 5 nov. 2022.
- AVAGYAN, Serine; ZON, Leonard I. **Clonal hematopoiesis and inflammation – the perpetual cycle.** *Trends in Cell Biology*. Elsevier. 1 ago. 2023.
- BELLMAN, Polina *et al.* Successful treatment with fludarabine and cyclophosphamide in a VEXAS syndrome patient with associated myelodysplastic syndrome: a case report and systematic review. **Frontiers in Oncology**, v. 14, 2024.

FIALKOW, Philip J.; GARTLER, Stanley M.; YOSHIDA, Akira. **CLONAL ORIGIN OF CHRONIC MYELOCYTIC LEUKEMIA IN MAN**. 1967 Oct;58(4):1468-71. doi: 10.1073/pnas.58.4.1468. PMID: 5237880; PMCID: PMC223947.

GENOVESE, Giulio *et al.* Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 26, p. 2477–2487, 25 dez. 2014.

GEORGIN-LAVIALLE, S. *et al.* Further Characterization of Clinical and Laboratory Features in VEXAS Syndrome: Large-scale Analysis of a Multicentre Case Series of 116 French Patients. **British Journal of Dermatology**, n. 3, p. 564–574, 2022.

GOES, Juan de Menezes; DE FAVERI, Jennifer Ziviani; DE OLIVEIRA, Caio Ferreira. Desvendando a complexidade da Síndrome VEXAS: uma análise holística e revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 6, p. 27874–27894, 13 nov. 2023.

JAISWAL, Siddhartha. **Clonal hematopoiesis and nonhematologic disorders**. Blood. 2020 Oct 1;136(14):1606-1614. doi: 10.1182/blood.2019000989. PMID: 32736379; PMCID: PMC8209629. Acesso em: 2 abr. 2025.

KANAGAL-SHAMANNA, Rashmi; BECK, David B.; CALVO, Katherine R. Clonal Hematopoiesis, Inflammation, and Hematologic Malignancy. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.** 2024, v. 39, n. 13, p. 479–506, 2025.

KHAN, M. A. Wasay; BICK, Alexander G. **Expanding approaches to detect clonal hematopoiesis**. **Haematologica** Ferrata Storti Foundation, 1 ago. 2022.

KÖHNKE, Thomas; MAJETI, Ravindra. **Clonal Hematopoiesis: From Mechanisms to Clinical Intervention**. **Cancer Discovery** American Association for Cancer Research Inc., 1 dez. 2021.

MARNELL, Christopher S.; BICK, Alexander; NATARAJAN, Pradeep. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): Linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 161, p. 98–105, 1 dez. 2021.

NAKAJIMA, Hideaki; KUNIMOTO, Hiroyoshi. VEXAS syndrome. **International Journal of Hematology**, 2024.

NATHAN, Daniel I. *et al.* **Clonal hematopoiesis and inflammation: A review of mechanisms and clinical implications**. **Critical Reviews in Oncology/Hematology** Elsevier Ireland Ltd , 1 dez. 2023.

NIROULA, Abhishek *et al.* Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. **Nature Medicine**, v. 27, n. 11, p. 1921–1927, 1 nov. 2021.

OBIORAH, Ifeyinwa Emmanuela *et al.* Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. **Blood Advances**, v. 5, n. 16, p. 3203–3215, 24 ago. 2021.

OGANESYAN, Artem *et al.* Looking beyond VEXAS: Coexistence of undifferentiated systemic autoinflammatory disease and myelodysplastic syndrome. **Seminars in Hematology**, v. 58, n. 4, p. 247–253, 1 out. 2021.

PADUREANU, Vlad *et al.* Clinical Manifestations in Vacuoles, E1 Enzyme, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic (VEXAS) Syndrome: A Narrative Review. **Cureus**, 27 jan. 2024.

PENDSE, Shalmali; LOEFFLER, Dirk. **Decoding Clonal Hematopoiesis: Emerging Themes and Novel Mechanistic Insights**. **Cancers** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) , 1 ago. 2024.

PIETRAS, Eric M. Blood Spotlight Inflammation: a key regulator of hematopoietic stem cell fate in health and disease. 2017.

SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, Beatriz E.; CALDERÓN-ESPINOZA, Ivette; MARTÍN-NARES, Eduardo. **Challenging the paradigm: a case of early-onset VEXAS syndrome**. **Rheumatology (United Kingdom)** Oxford University Press,, 1 mar. 2024.

SANO, Soichi; THEL, Mark C.; WALSH, Kenneth. **Clonal hematopoiesis: The nonhereditary genetics of age-associated cardiovascular disease**. **Current Opinion in Cardiology** Lippincott Williams and Wilkins, , 1 maio 2023.

SIMENTAL-LEGARDA, Lena; PÉREZ-JACOBO, Fernando. VEXAS syndrome. Síndrome VEXAS. **Revista de Hematología**, v. 24, n. 1, p. 27–35, 2023.

WALSH, Kenneth. **The emergence of clonal hematopoiesis as a disease determinant**. **The Journal of clinical investigation**, 1 out. 2024.

WARREN, Julia T.; LINK, Daniel C. **Clonal hematopoiesis and risk for hematologic malignancy**. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/14/1599/1759766/bloodbld2019000991c.pdf>>.

WEEKS, Lachelle D.; EBERT, Benjamin L. **Causes and consequences of clonal hematopoiesis**. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/142/26/2235/2178063/blood_bld-2023-022222-c-main.pdf>.

WINTER, Susann *et al.* **Clonal hematopoiesis and its impact on the aging osteo-hematopoietic niche**. **Leukemia**. Springer Nature, , 1 maio 2024.

ZHANG, Yue; DONG, Xifeng; WANG, Huaquan. VEXAS Syndrome—Review. **Global Medical Genetics**, v. 10, n. 03, p. 133–143, set. 2023.