

Organizado por:



Clínica
Universidad
de Navarra

PUESTA AL DÍA
HEMATOLOGÍA
EN 48H [LO QUE DEBES
CONOCER PARA TU
PRÁCTICA CLÍNICA]
X EDICIÓN

ACTUALÍZATE



48 HORAS

Trombosis y hematopoyesis clonal

María Marcos Jubilar

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

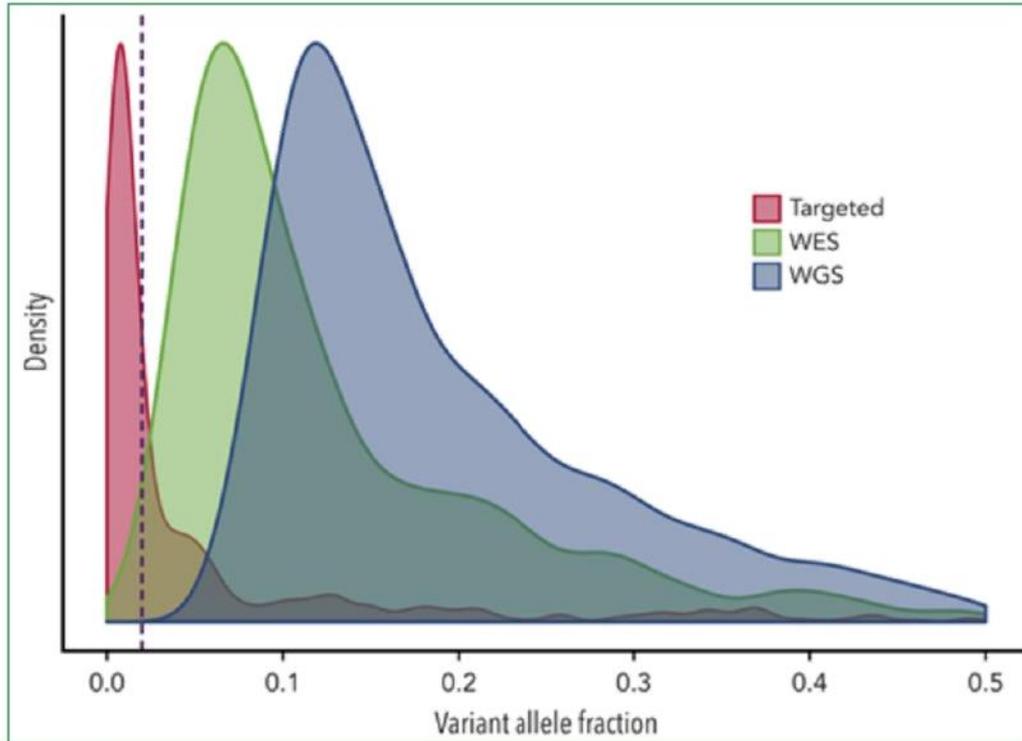
¿Qué es la hematopoyesis clonal?

- **Hematopoyesis clonal:** cualquier expansión clonal de las células hematopoyéticas.
 - **Hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP):** Mutaciones somáticas adquiridas en células hematopoyéticas, asociadas con neoplasia hematológica, que provocan una expansión clonal en ausencia de citopenias o patología oncológica.
 - VAF >2%
 - **Micro-CHIP:** mutación propias de CHIP pero VAF <2%
 - **Hematopoyesis clonal relacionada con la edad (ARCH):** mutaciones adquiridas de progenitores hematopoyéticos, que no requiere una VAF específica ni la presencia de una mutación putativa impulsora de leucemia.

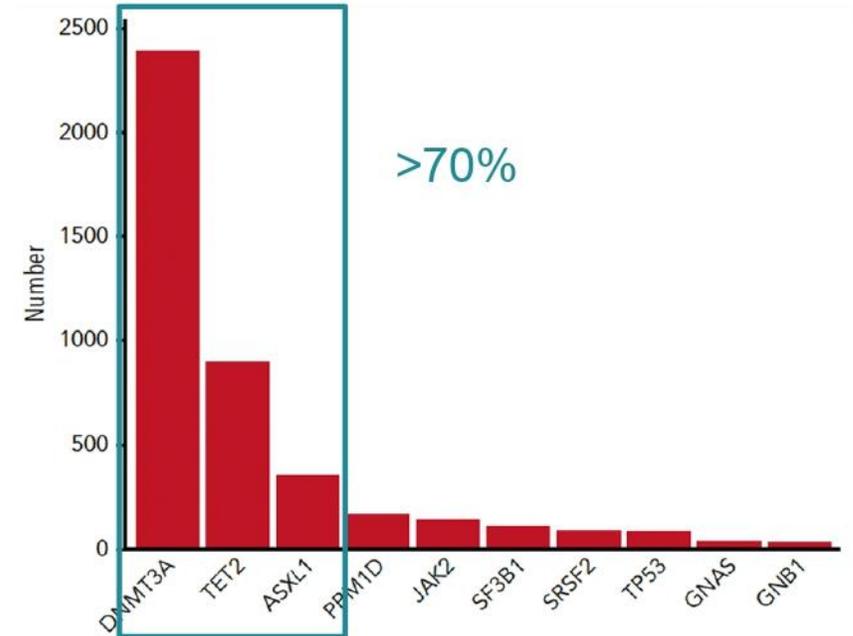
	'Non-clonal' ICUS	CHIP	CCUS	Lower Risk MDS	Higher Risk MDS
Clonality	-	+	+	+	+
Dysplasia	-	-	-	+	+
Cytopenias	+	-	+	+	+
BM Blast %	< 5%	< 5%	< 5%	< 5%	< 19%
Overall Risk	Very Low	Very Low	Low (?)	Low	High
Treatments	Obs/BSC	Observation	Obs/BSC/GF	Obs/BSC/GF IMiD/IST	HMA/HCST

Hematopoyesis clonal

¿Qué genes afecta?



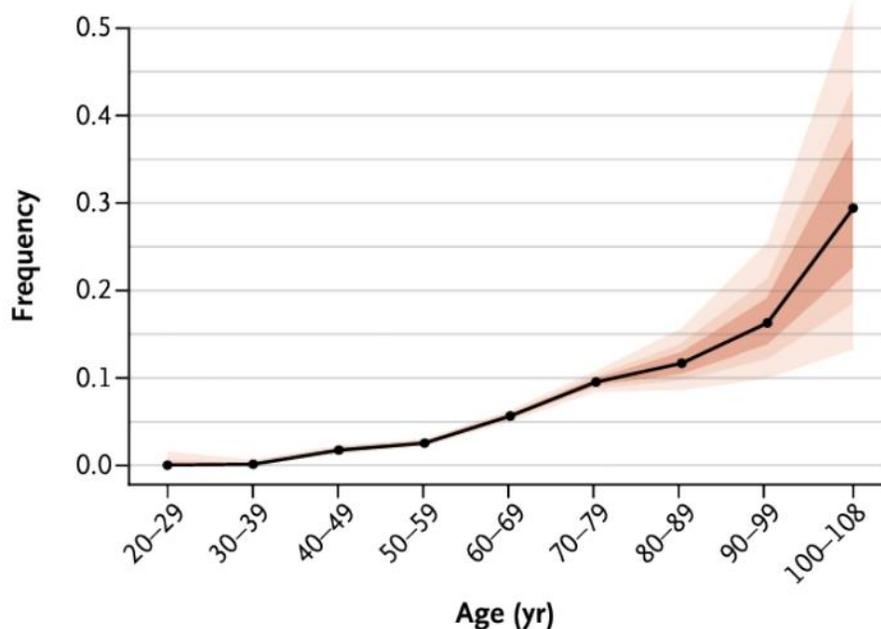
- Tamaño del clon importa → Es frecuente presentar clones pequeños.
- Depende de la profundidad de lectura de la técnica.



- Vías de señalización
- Regulación epigenética
- Control transcripcional
- Reparación de DNA
- Control del “*splicing*”

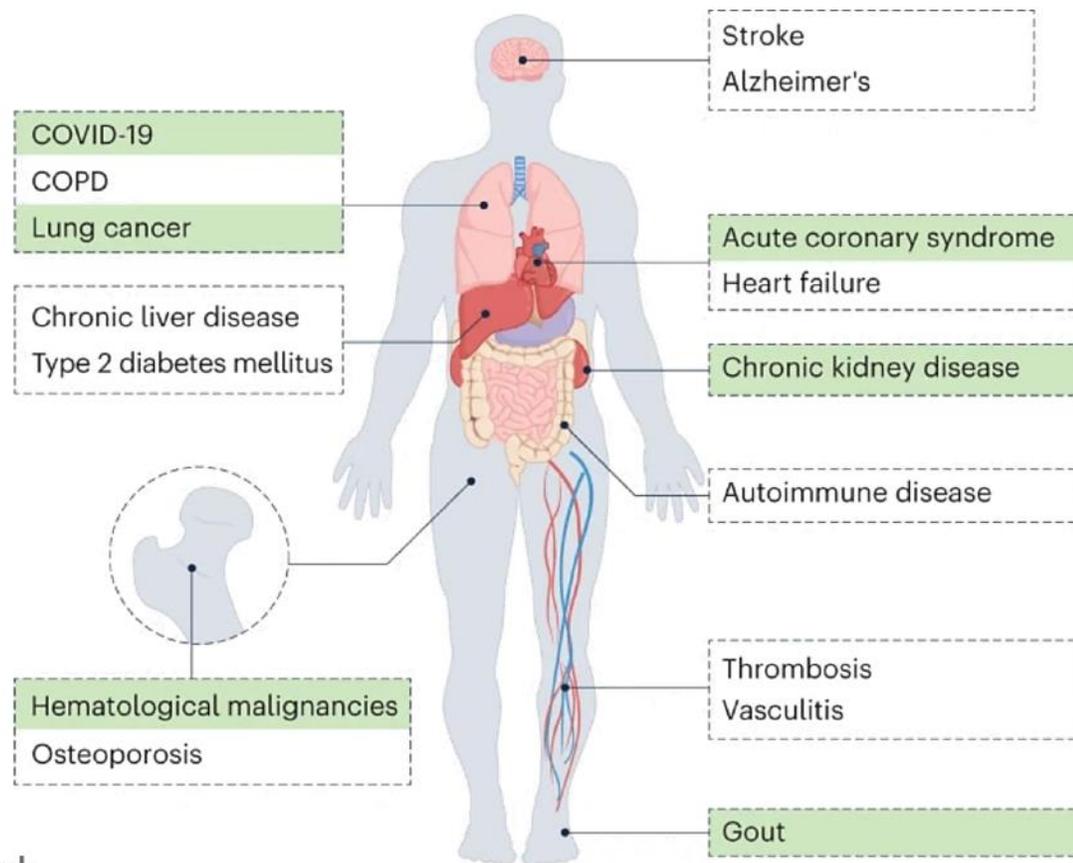
Hematopoyesis clonal

Relevancia actual

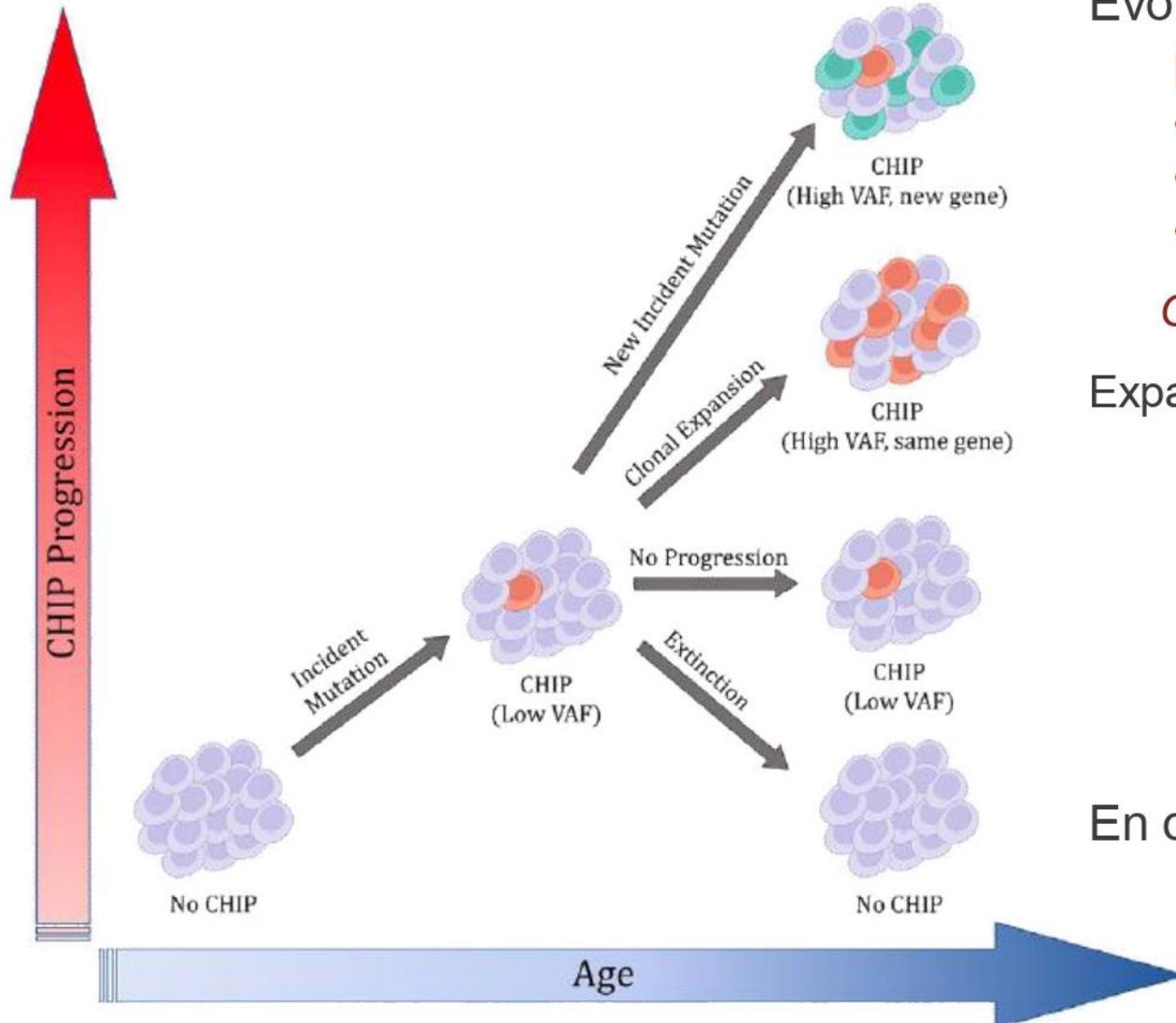


No. with Mutation	0	1	50	138	282	219	37	14	5
Total	240	855	2894	5441	5002	2300	317	86	17

- Presencia de mutaciones aumenta con la edad:
 - Raro en <40 años
 - >75 años: 9,5% presentan CHIP.
 - >90 años: 18,3%



Evolución de la hematopoyesis clonal



Evolución clonal → SMD, SMP o LMA

Riesgo de progresión: 0,5-1% anual.

- Tamaño de clon
- Número y tipo de mutaciones
- Edad

Clonal hematopoiesis risk score (Weeks LD. NEJM 2023)

Expansión clonal constante con la edad

En ocasiones pueden desaparecer

Hematopoyesis clonal como factor de riesgo

Score de riesgo de desarrollar una neoplasia mieloide

Table 2. CHRS Values.*

Prognostic Variable	0.5	1	1.5	2	2.5
Single <i>DNMT3A</i>	Present	Absent			
High-risk mutation		Absent			Present
Mutation number		1		≥2	
Variant allele fraction		<0.2		≥0.2	
Red cell distribution width		<15			≥15
Mean corpuscular volume		<100			≥100
Cytopenia		CHIP	CCUS		
Age (yr)		<65	≥65		

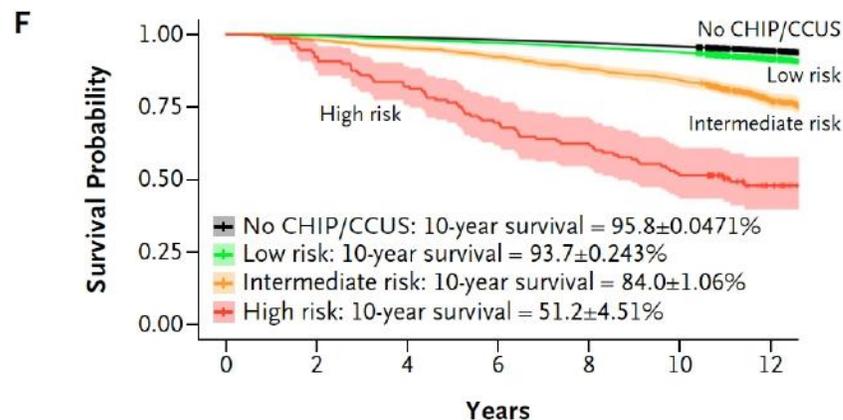
* CCUS denotes clonal cytopenia of undetermined significance; CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential; and CHRS, clonal hematopoiesis risk score.

Mutaciones de alto riesgo: *JAK2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2*, *U2AF1*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *RUNX1* y *TP53*

Bajo riesgo ≤9.5

Riesgo intermedio: 10 to 12

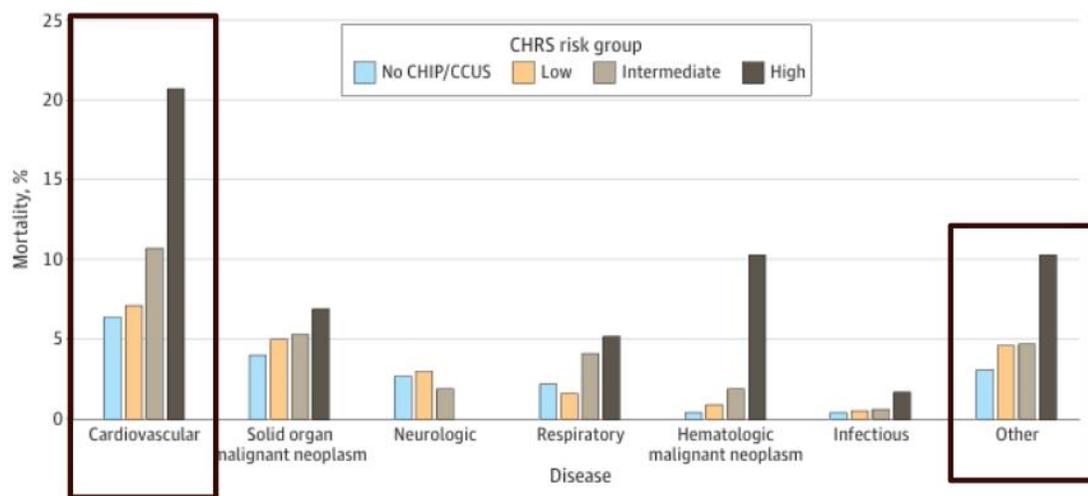
Alto riesgo: >12.5



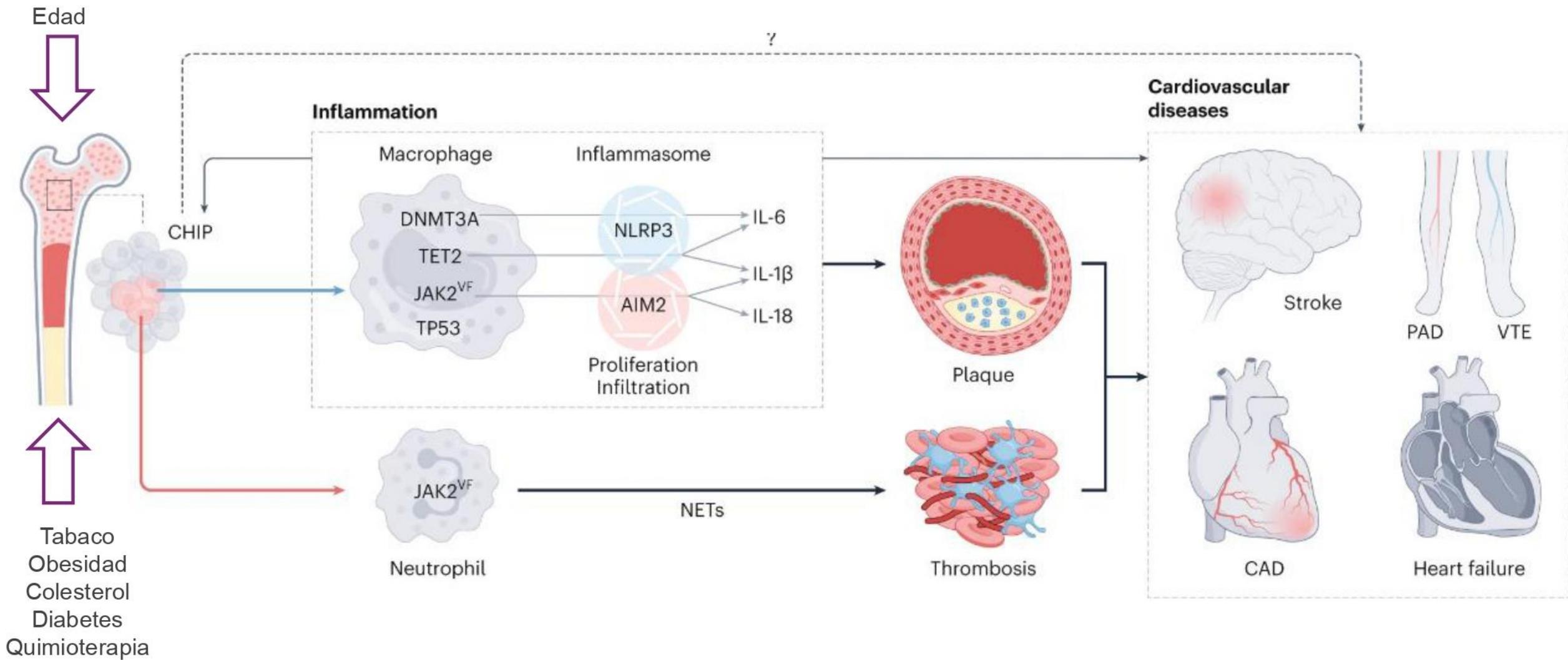
Number at Risk

Time (yr)	0	2	4	6	8	10	12
High risk	123	113	101	86	76	63	25
Int. risk	1,196	1,176	1,141	1,101	1,051	1,005	354
Low risk	10,018	9,963	9,830	9,717	9,567	9,386	3,793
No CHIP/CCUS	182,406	181,706	180,486	178,864	176,967	174,688	72,376

C Disease-specific mortality



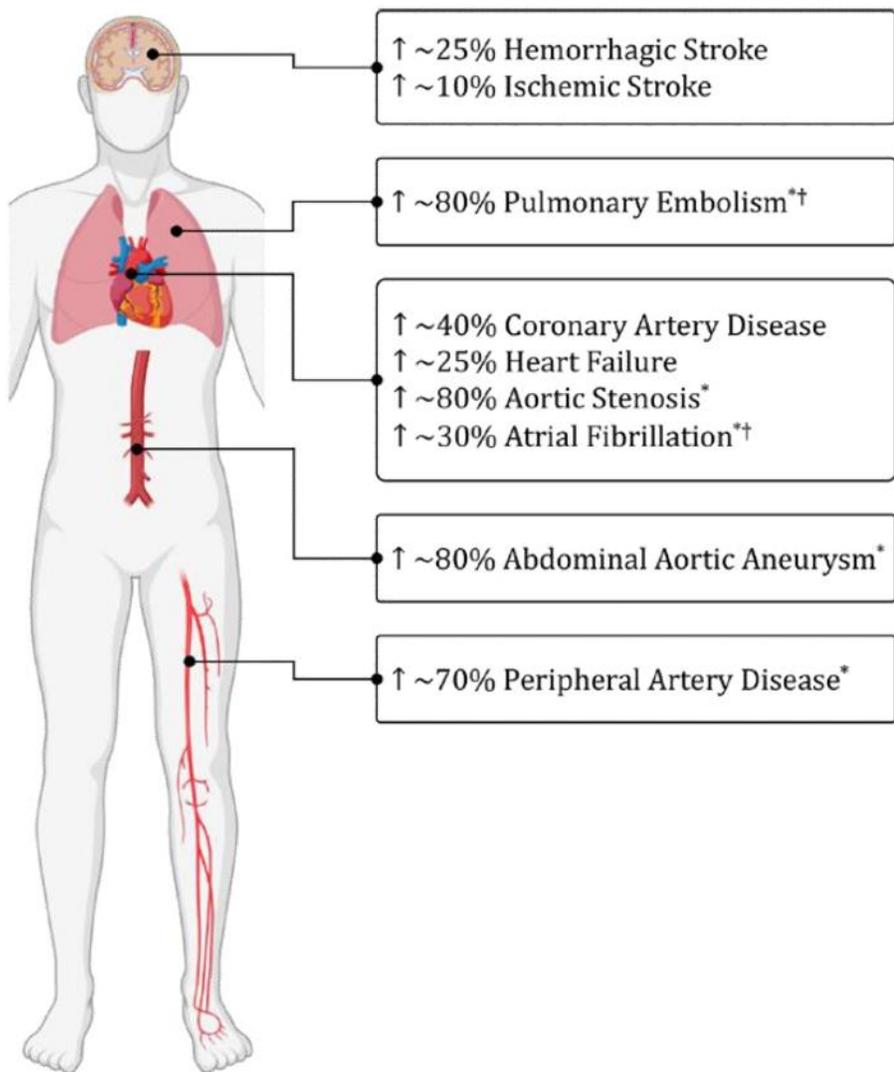
Hematopoyesis clonal y asociación con la trombosis



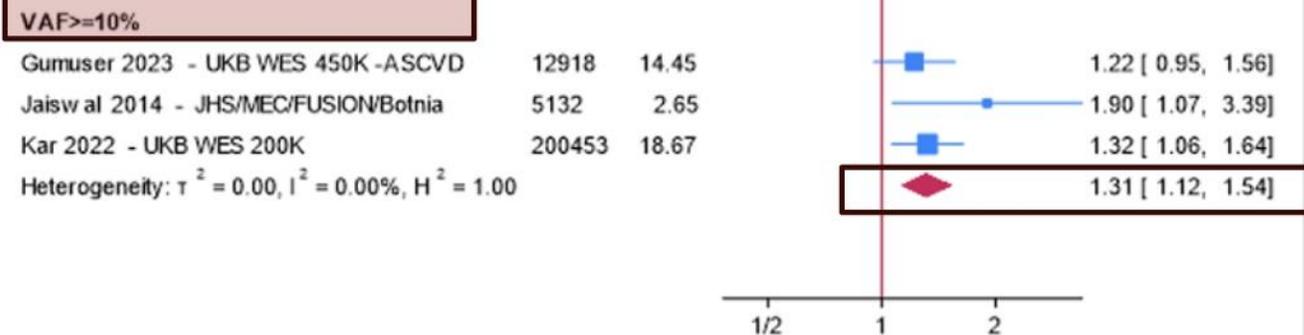
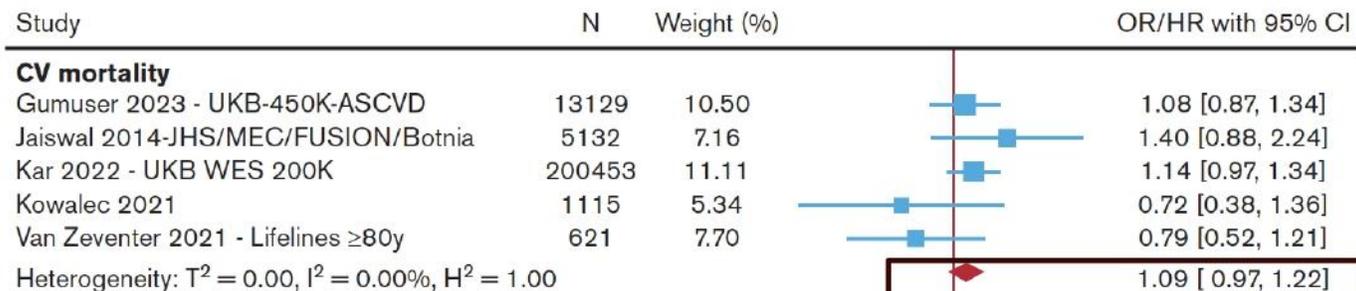
Hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular

Hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular

1. Mortalidad cardiovascular

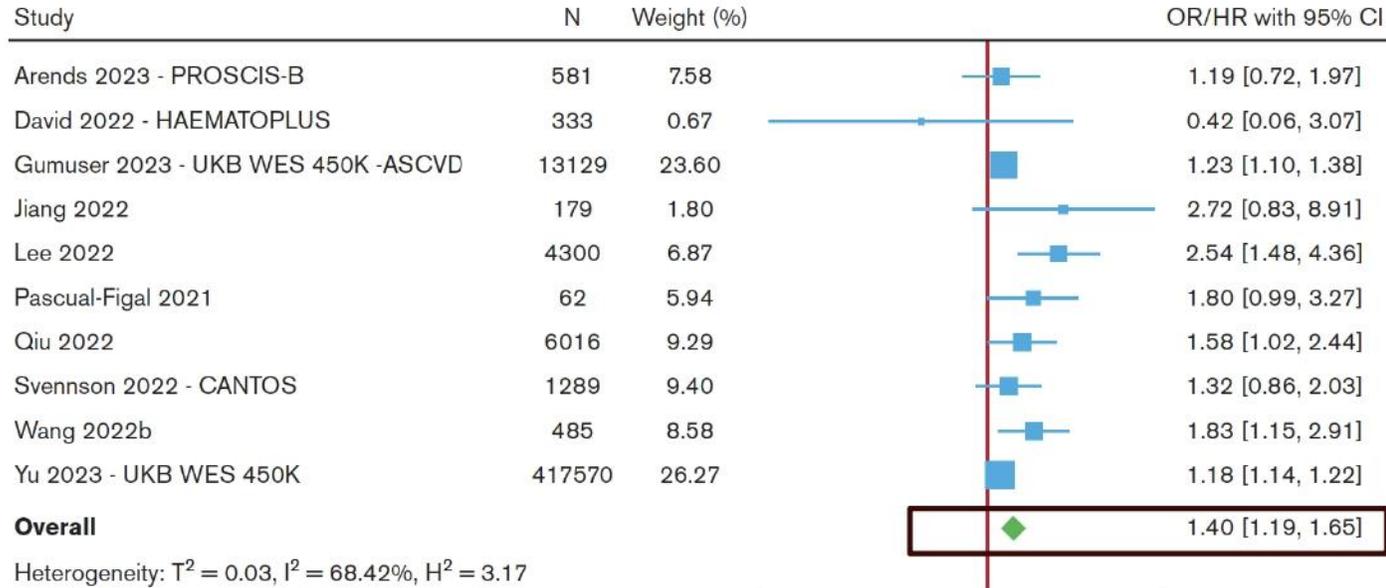


N= 88 estudios
Desde 2014

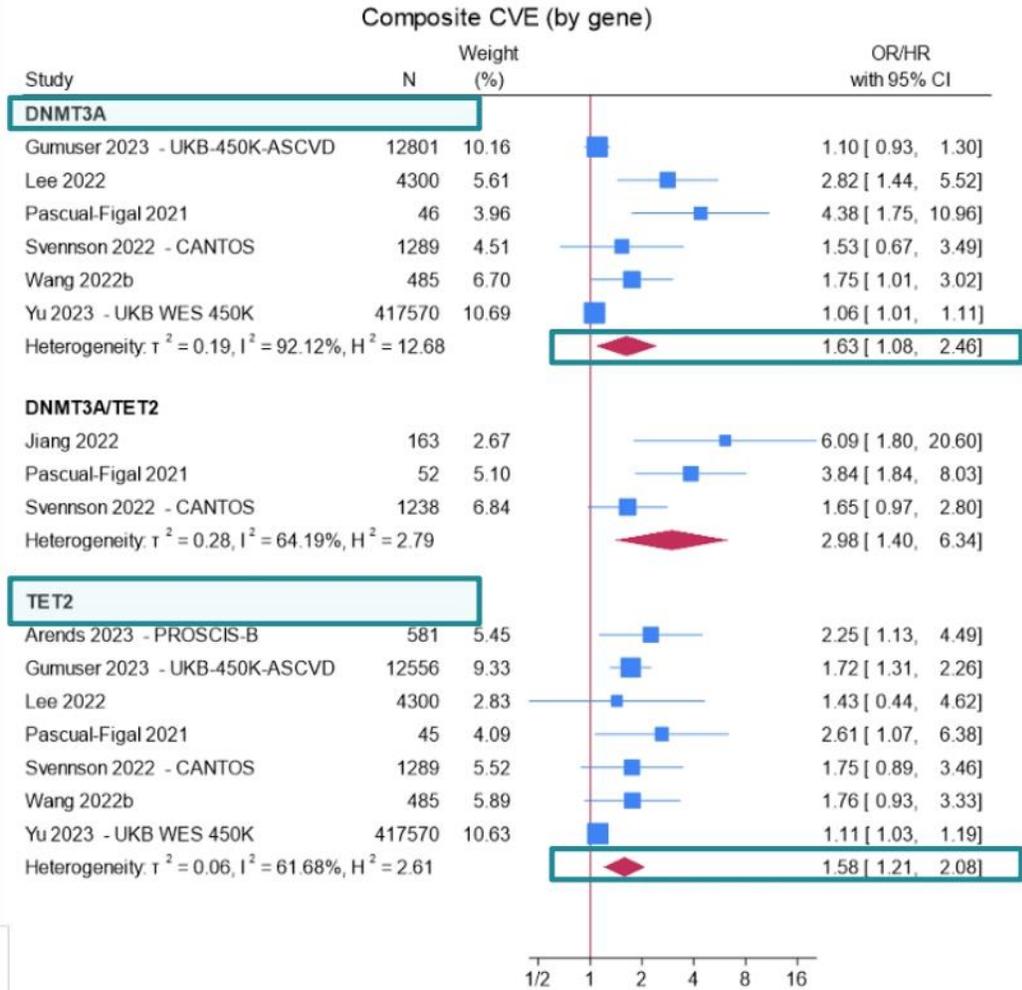
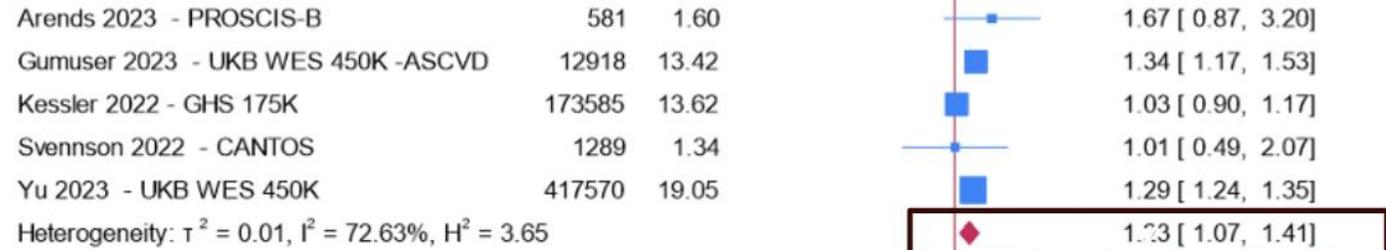


Hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular

2. Eventos cardiovasculares

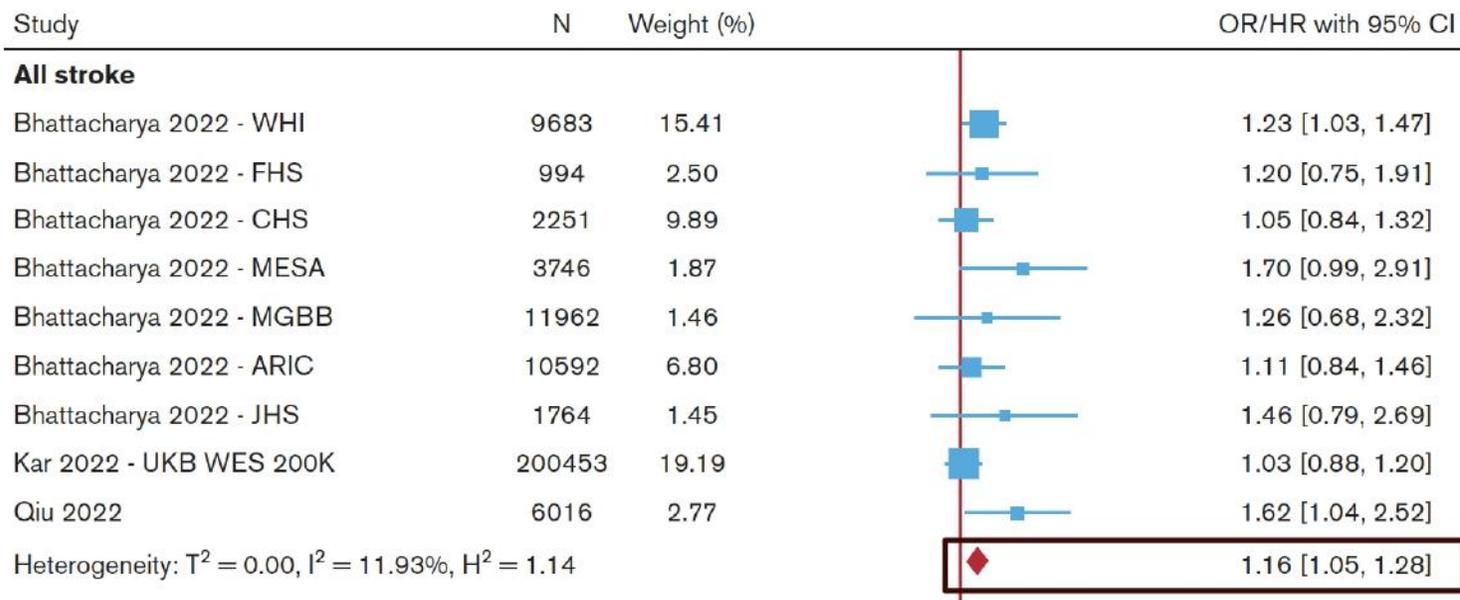


VAF >=10%



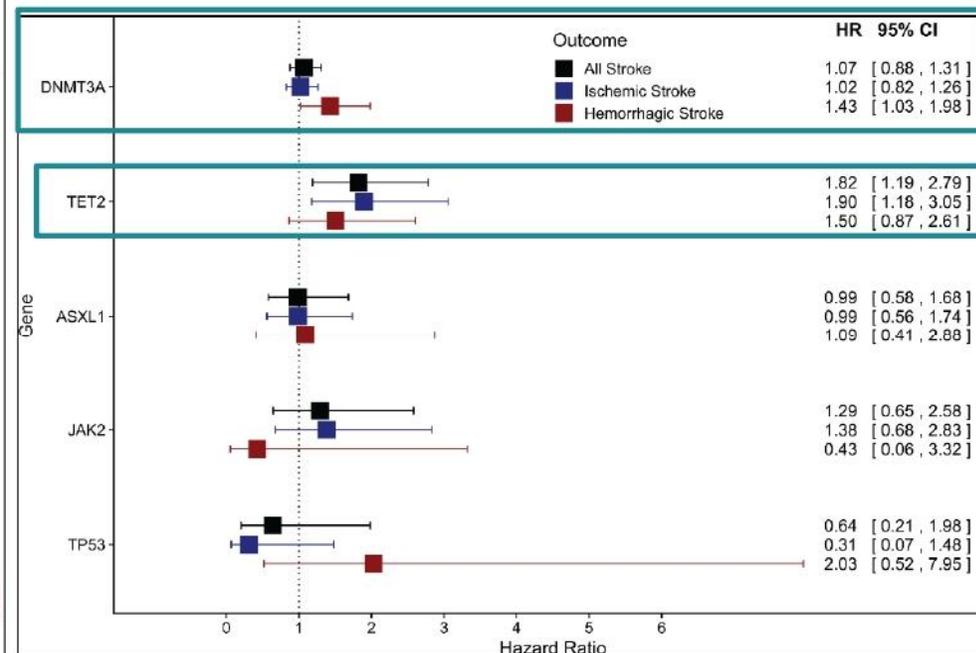
Hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular

3. Ictus



*All stroke: isquémicos, hemorrágicos y de origen desconocido

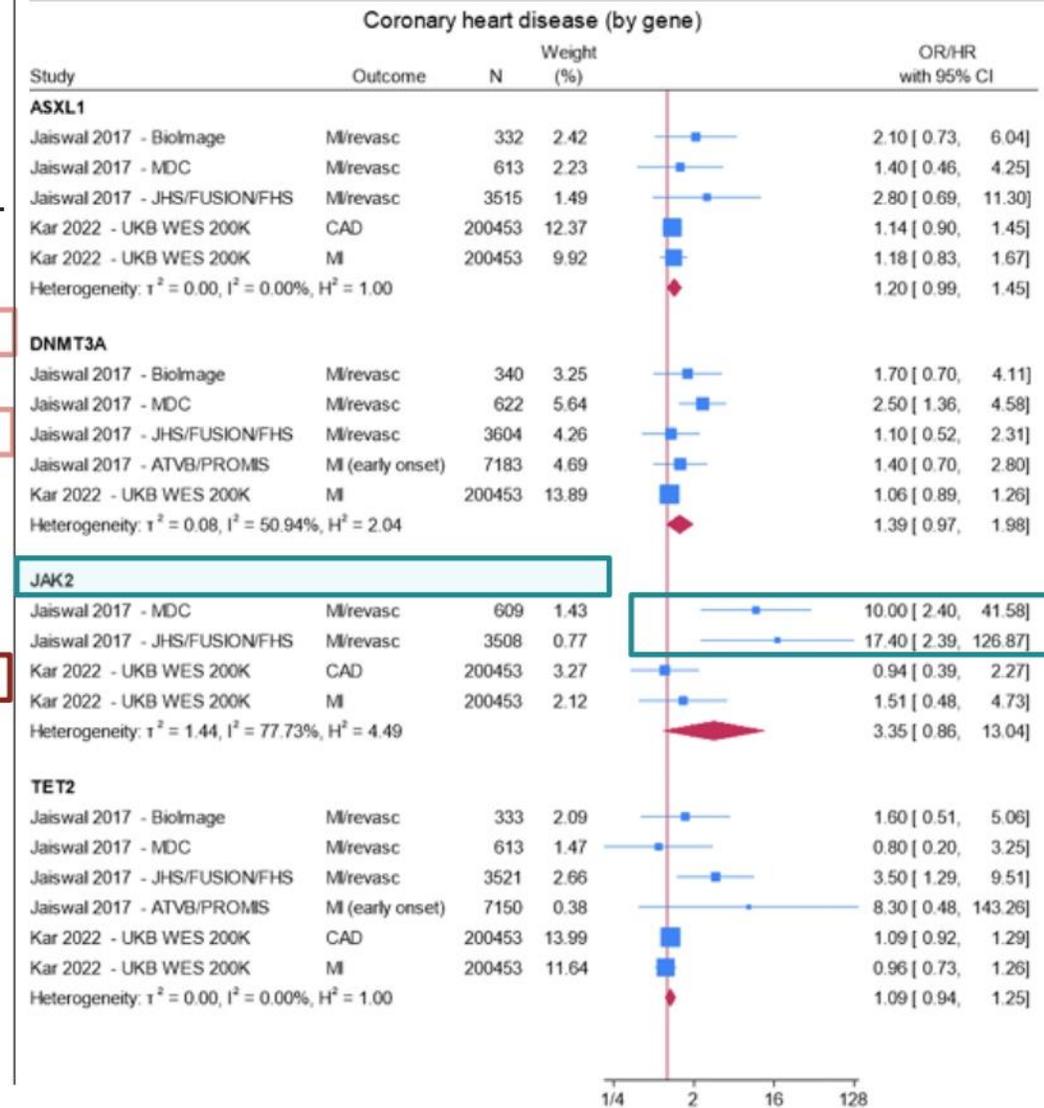
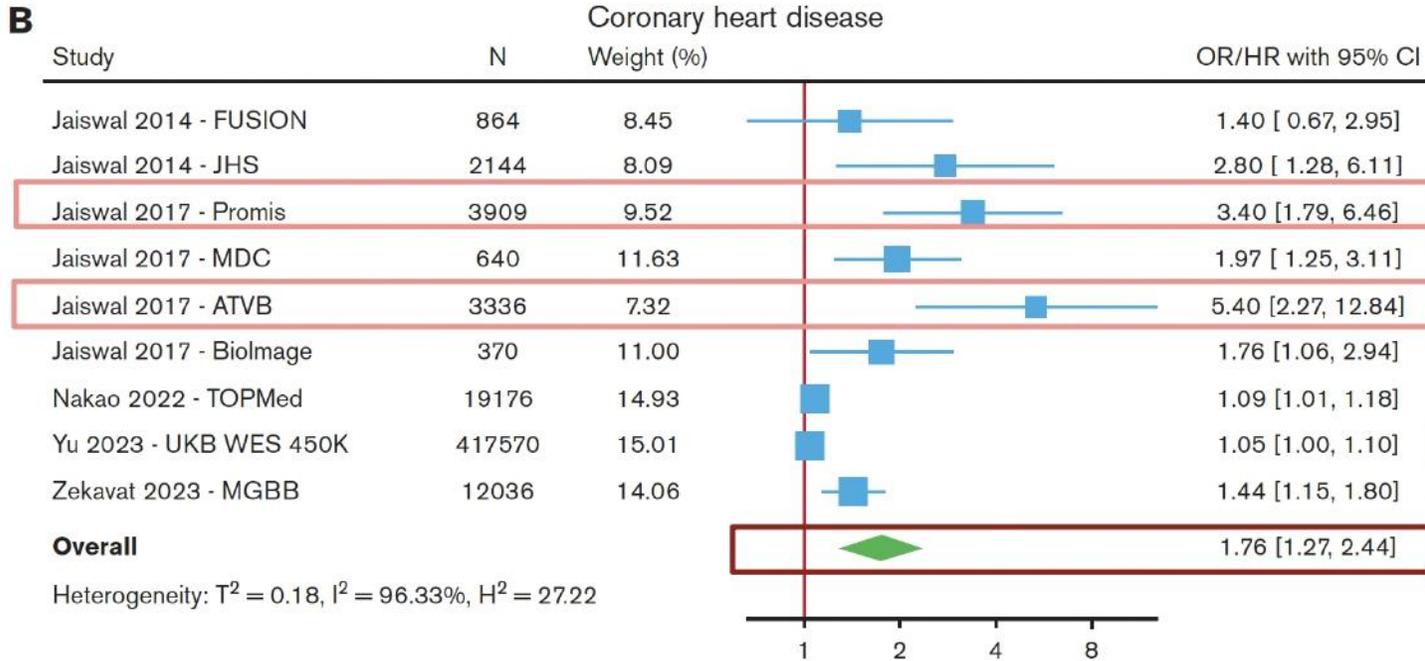
VAF >10%: HR 1,19 (1,09 - 1,33)



Hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular

4. Enfermedad coronaria

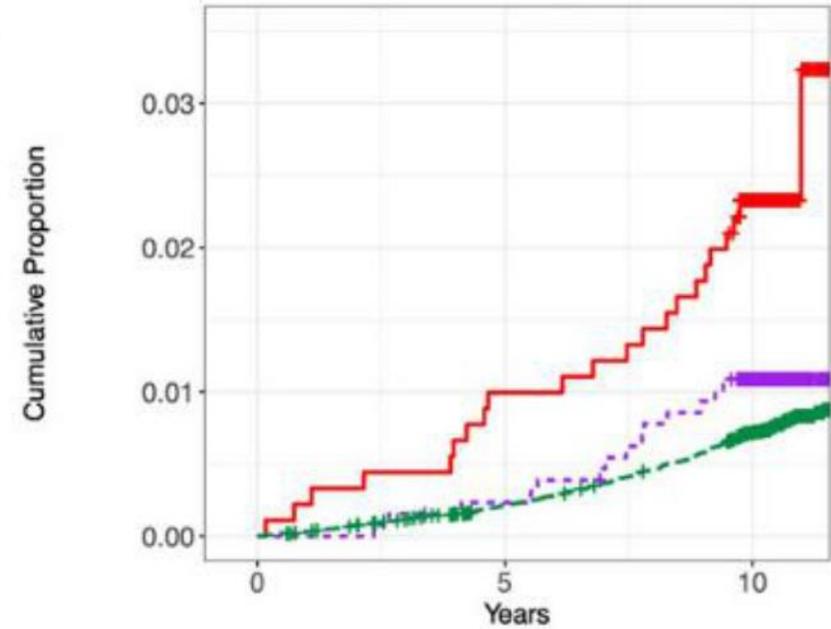
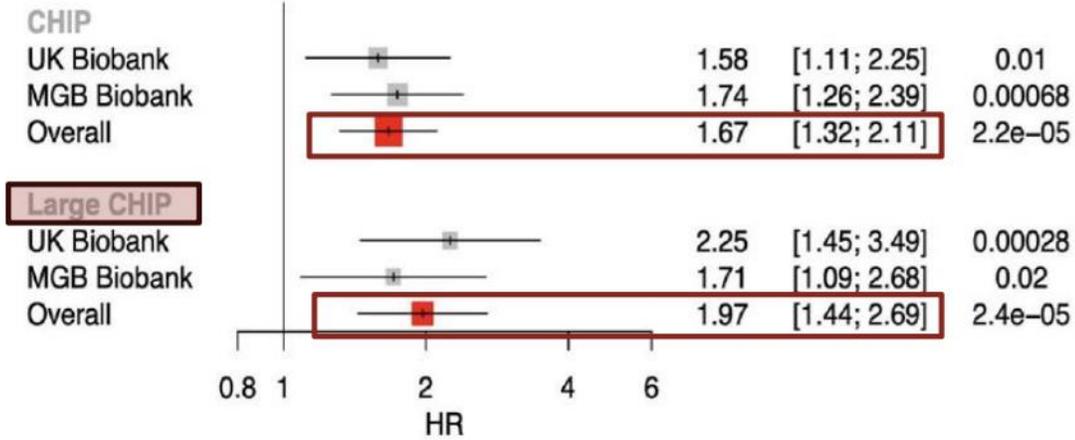
Infarto de miocardio, revascularización coronaria, enfermedad coronaria isquémica crónica o angina



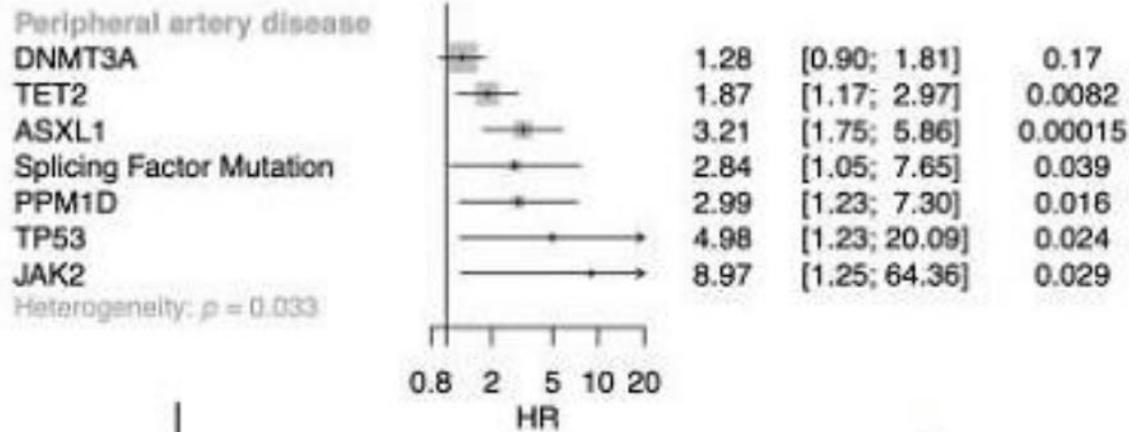
Hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular

5. Enfermedad arterial periférica

Association of CHIP with Incident Peripheral Artery Disease HR 95% CI P C



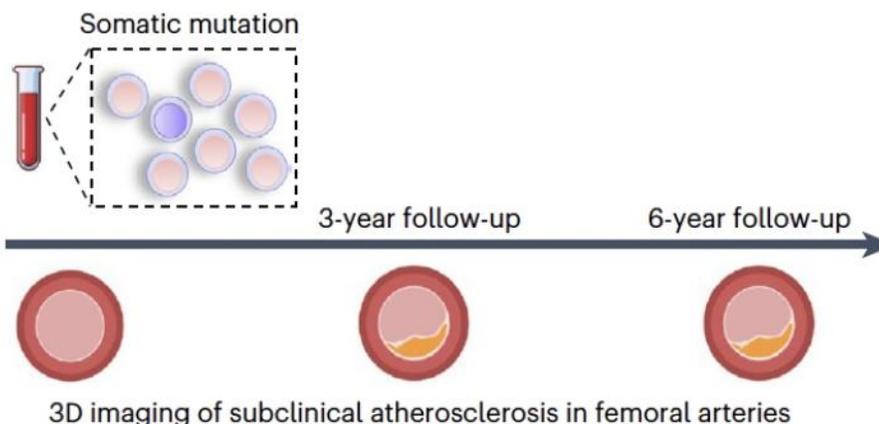
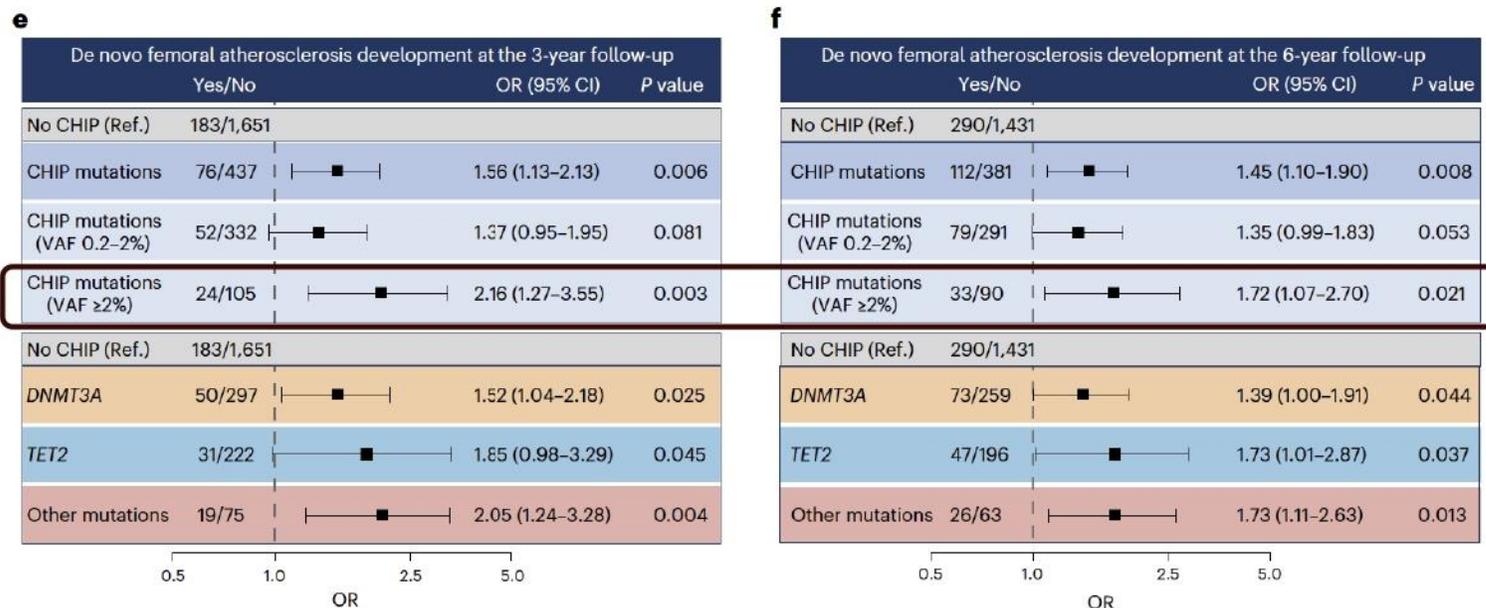
Strata	Number at risk		
	0	5	10
Large CHIP	904	895	457
Small CHIP	1285	1281	679
No CHIP	35329	35214	19598



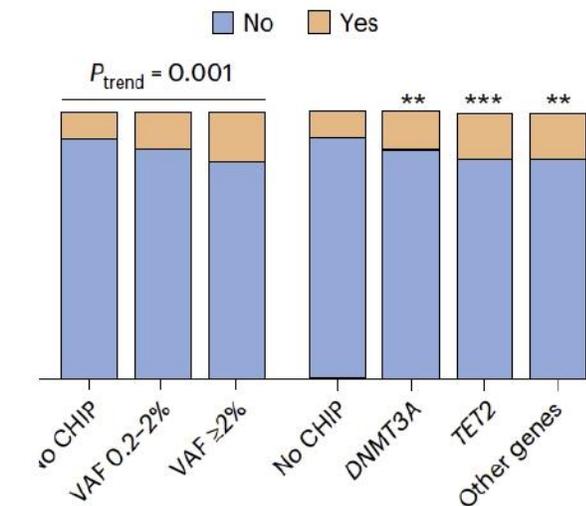
Hematopoyesis clonal y desarrollo de aterosclerosis

¿Qué es antes CHIP o aterosclerosis?

Unidirectional association of clonal hematopoiesis with atherosclerosis development



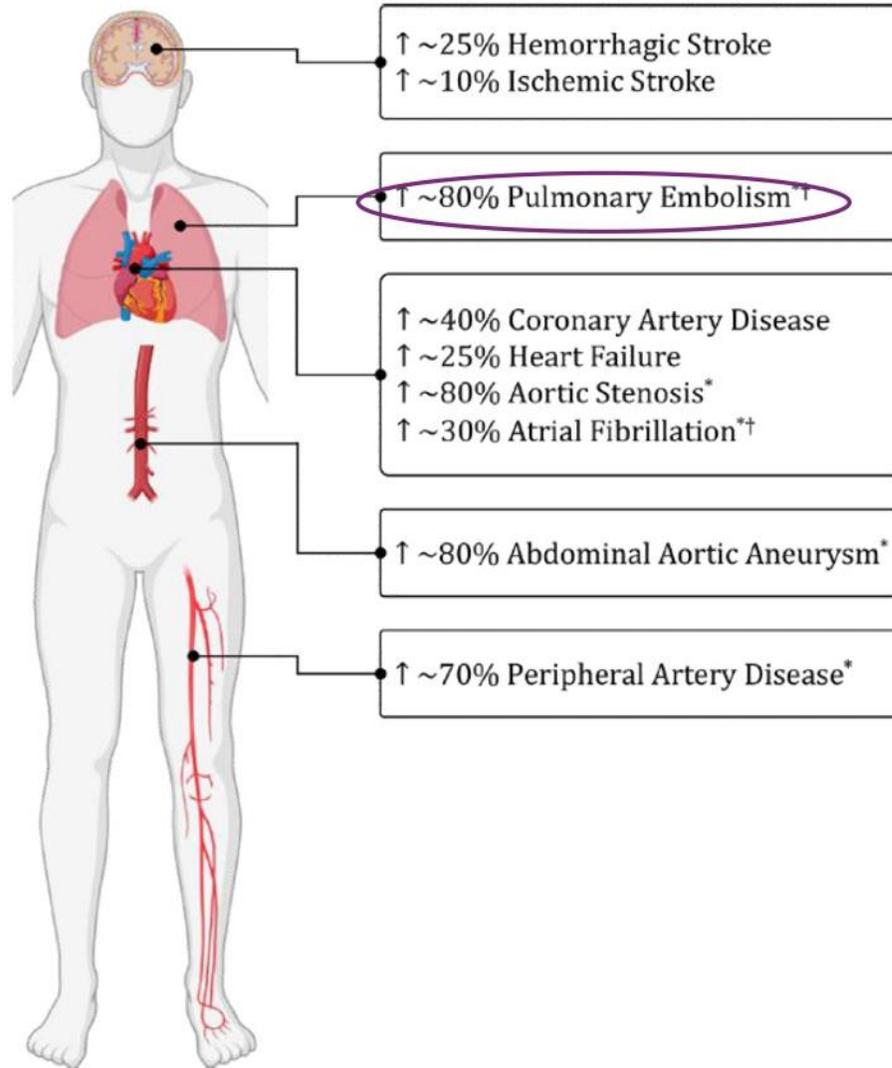
De novo femoral atherosclerosis at the 3-year follow-up



Statistical models were adjusted for age, sex, smoking, lipid-lowering treatment and the AUG of SBP, fasting glucose, LDL-C, BMI, CACS and global atherosclerotic plaque volume assessed by 3DVUS imaging;

Hematopoyesis clonal y trombosis venosa

Hematopoyesis clonal y trombosis venosa



- Activación de plaquetas
- Elevada formación de NETS
- Aumento de la adhesión de leucocitos al endotelio

Hematopoyesis clonal y trombosis venosa

Is Hematopoietic Clonality of Indetermined Potential a Risk Factor for Pulmonary Embolism?

S. Soudet^{1,2,*} G. Jedraszak^{3,4,*} O. Evrard^{3,4} J.P. Marolleau^{3,4} L. Garcon^{3,4} M.A. Sevestre Pietri^{1,2}

Age	Sex	PE location	DVT	Mutated gene	VAF(%)
58	M	Segmental bilateral	Proximal	ASXL1	1,2
37	M	Segmental bilateral	No	DNMT3A	1,3
65	M	Proximal Bilateral	No	DNMT3A	26
				TET2	26
66	M	Proximal bilateral	Proximal	DNMT3A	7,8
47	M	Proximal bilateral	No	DNMT3A	5
58	M	Proximal bilateral	Proximal	ASXL1	1,4
57	F	Proximal bilateral	No	DNMT3A	1,5
				DNMT3A	3,1
				DNMT3A	1,2
				DNMT3A	1,4
				DNMT3A	1,6
61	M	Proximal bilateral	No	DNMT3A	12,2
				DNMT3A	1,2
65	F	Proximal bilateral	Proximal	DNMT3A	1,4
				DNMT3A	11,4
63	M	Segmental bilateral	No	DNMT3A	3,5
54	M	Proximal bilateral	Proximal	ASXL1	12
65	M	Segmental bilateral	No	DNMT3A	26,1

Abbreviations: CHIP, Clonal hematopoiesis of indetermined significance; DVT, Deep Vein Thrombosis; PE, Pulmonary Embolism; VAF, Variation allelic fraction.

Clonal haematopoiesis of indeterminate potential in patients with venous thromboembolism

Florence Guillotin¹ · Éric Mercier^{1,2,3} · Mathieu Fortier¹ · Sylvie Bouvier^{1,2,3} · Quentin Jacquet¹ · Marine Dallo¹ · Mathias Chéa¹ · Chloé Bourguignon^{1,3} · Éva Cochery-Nouvellon¹ · Antonia Perez-Martin^{3,4} · Jean-Christophe Gris^{1,2,3,5}

	Gender	Age at sampling	Gene	VAF (%)
Provoked distal DVT (d-VTE)	M	72	TET2	2.62
			TET2	4.90
Unprovoked proximal DVT (p-VTE)	F	72	DNMT3A	2.11
	F	62	TET2	4.88
	M	65	CBL	29.38
	M	63	TET2	4.36
	F	76	DNMT3A	3.52
Control (Ctrl)	M	69	DNMT3A	2.76
	F	71	DNMT3A	20.26
	F	75	TP53	7.99
	M	62	TET2	3.11
	M	76	TET2	24.74
			TET2	16.95

No se observó asociación de CHIP con el desarrollo de ETEV

Hematopoyesis clonal y trombosis venosa

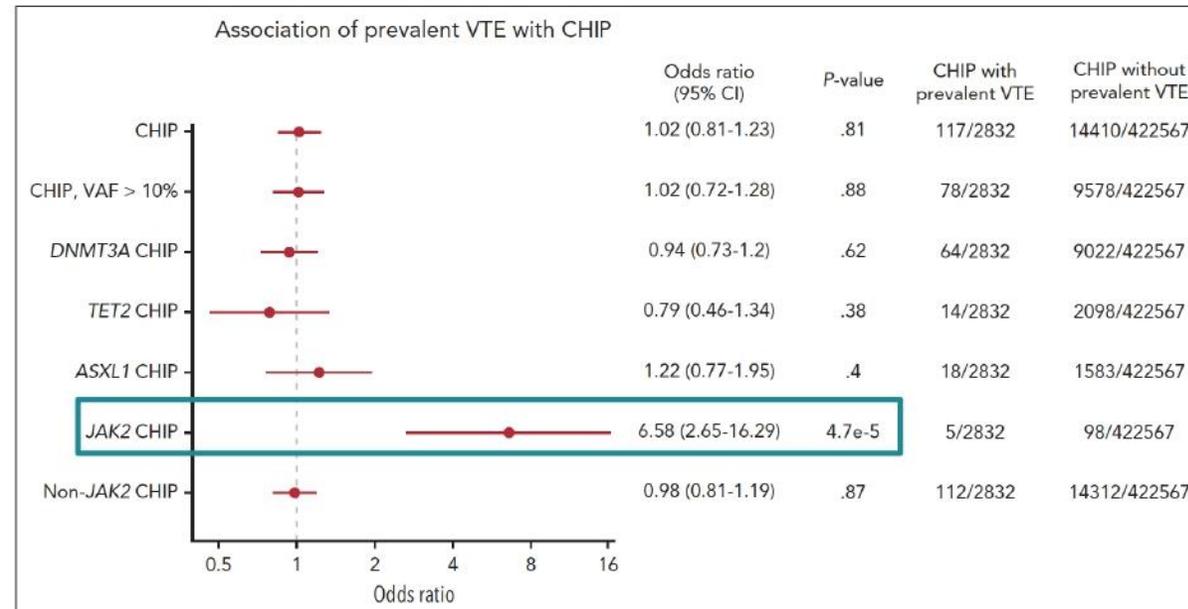
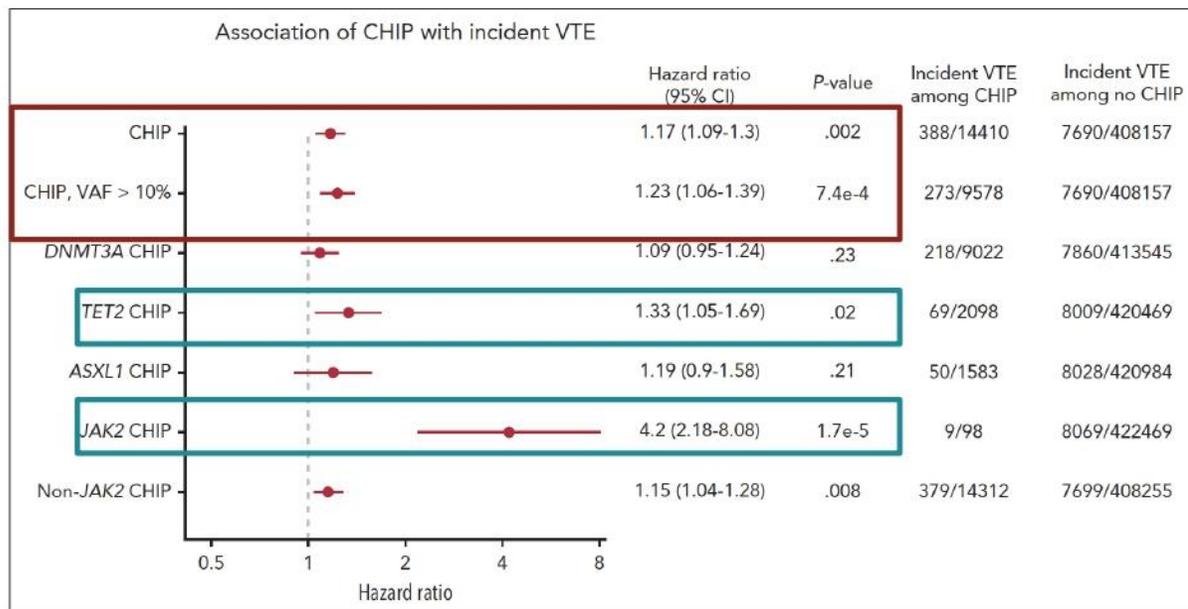


JAK2-mutant clonal hematopoiesis is associated with venous thromboembolism

2024. 144 (20): 2149–2154.

Rebecca L. Zon,^{1-3,*} Aswin Sekar,^{1-3,*} Katharine Clapham,⁴ Ohad Oren,^{3,5,6} Abhishek Niroula,^{3,7} Alexander G. Bick,⁸ Christopher J. Gibson,¹⁻³ Gabriel Griffin,¹ Md Mesbah Uddin,^{3,5} Donna Neuberg,⁹ Pradeep Natarajan,^{3,5} and Benjamin L. Ebert^{1-3,10}

UK Biobank
N= 425.399



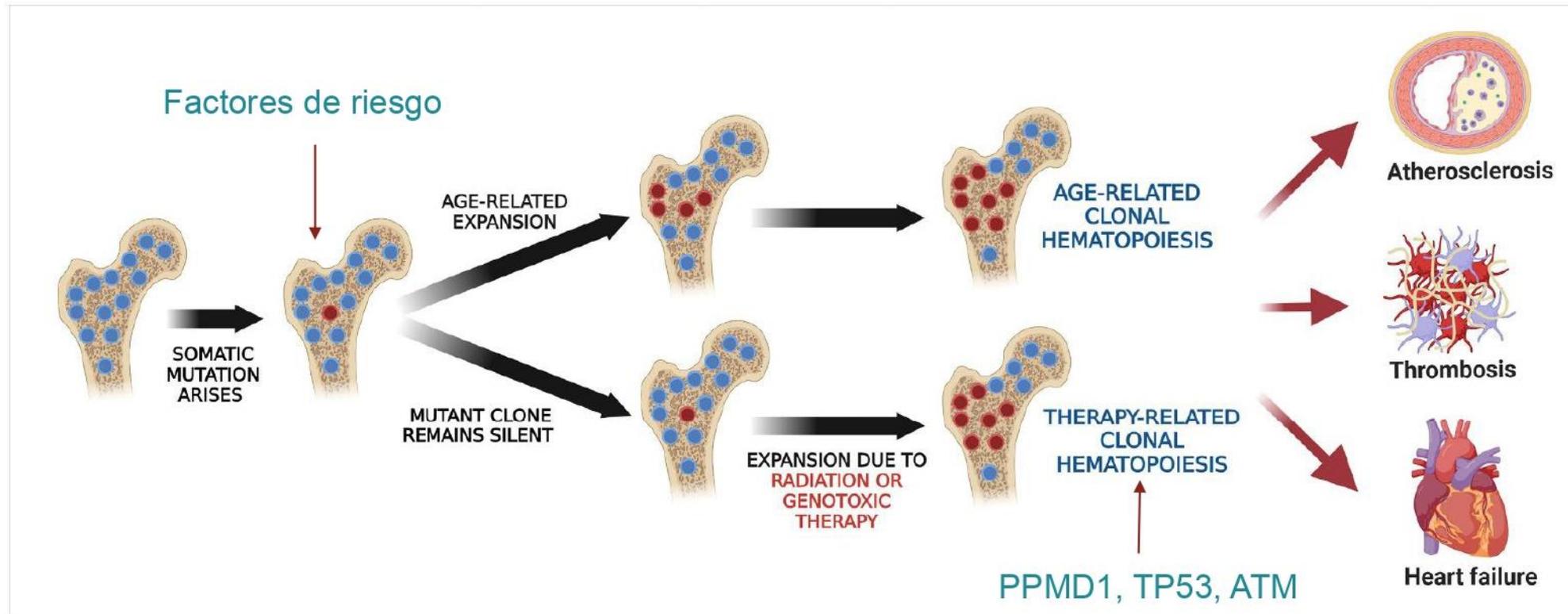
*Ajustados por edad, fumador, ancestros, IMC

Hematopoyesis clonal en el paciente oncológico

Hematopoyesis clonal en el paciente oncológico

¿Causa o consecuencia?

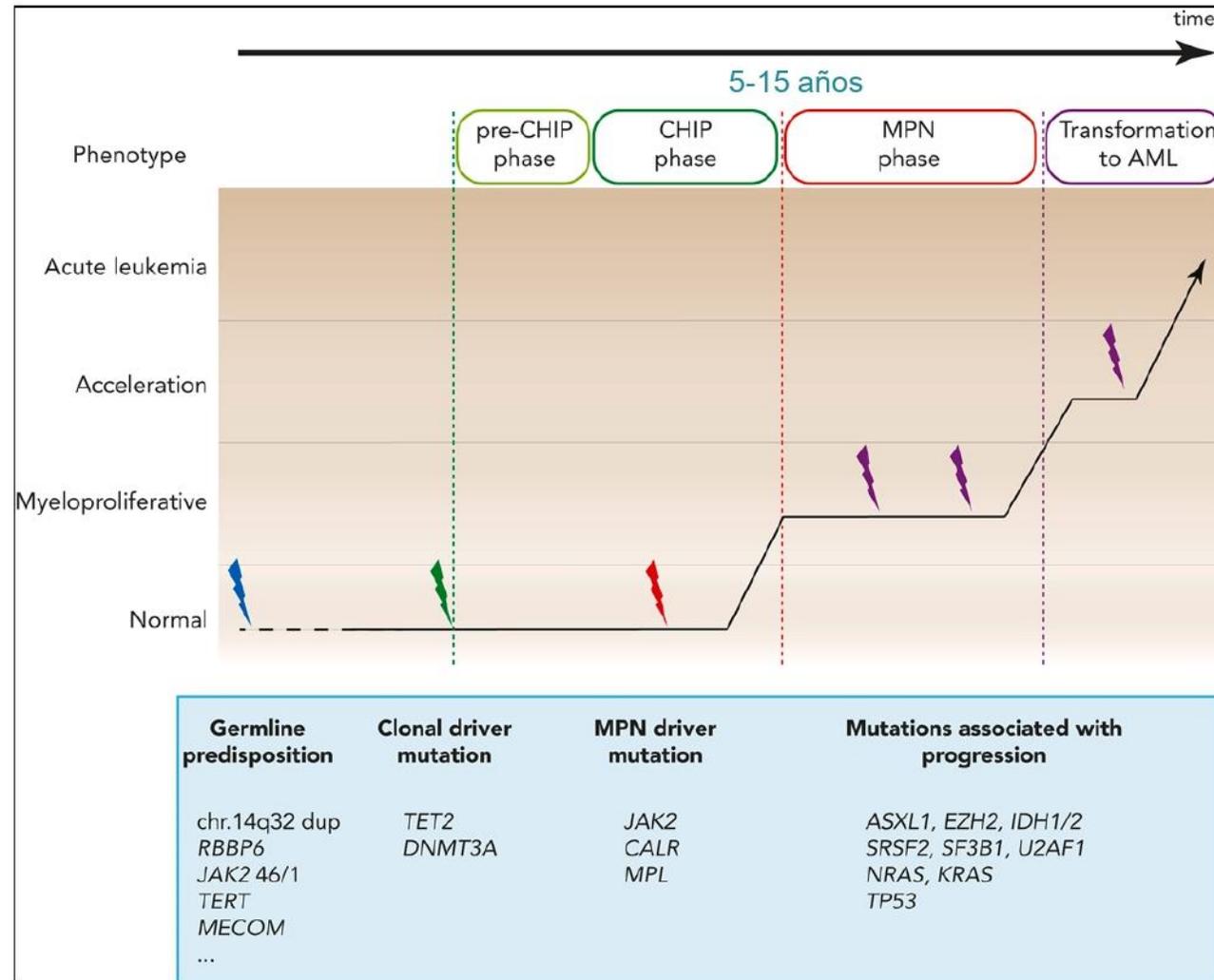
- 25% supervivientes de tumores solidos presentan CHIP
- Aumento de patología cardiovascular en el paciente oncológico



¿Cáncer ↔ CHIP?

Hematopoyesis clonal en el paciente oncológico

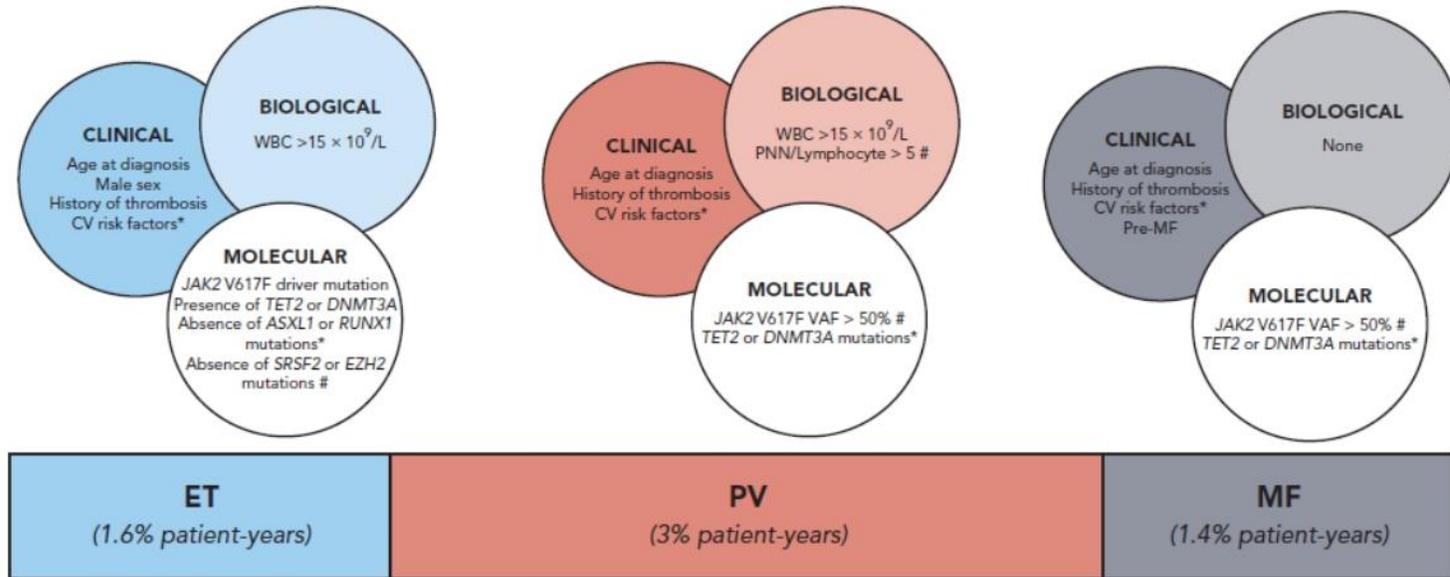
Hematopoyesis clonal y trombosis en neoplasias mieloproliferativas



Hematopoyesis clonal en el paciente oncológico

Hematopoyesis clonal y trombosis en neoplasias mieloproliferativas

Clinico-molecular factors associated with thrombosis



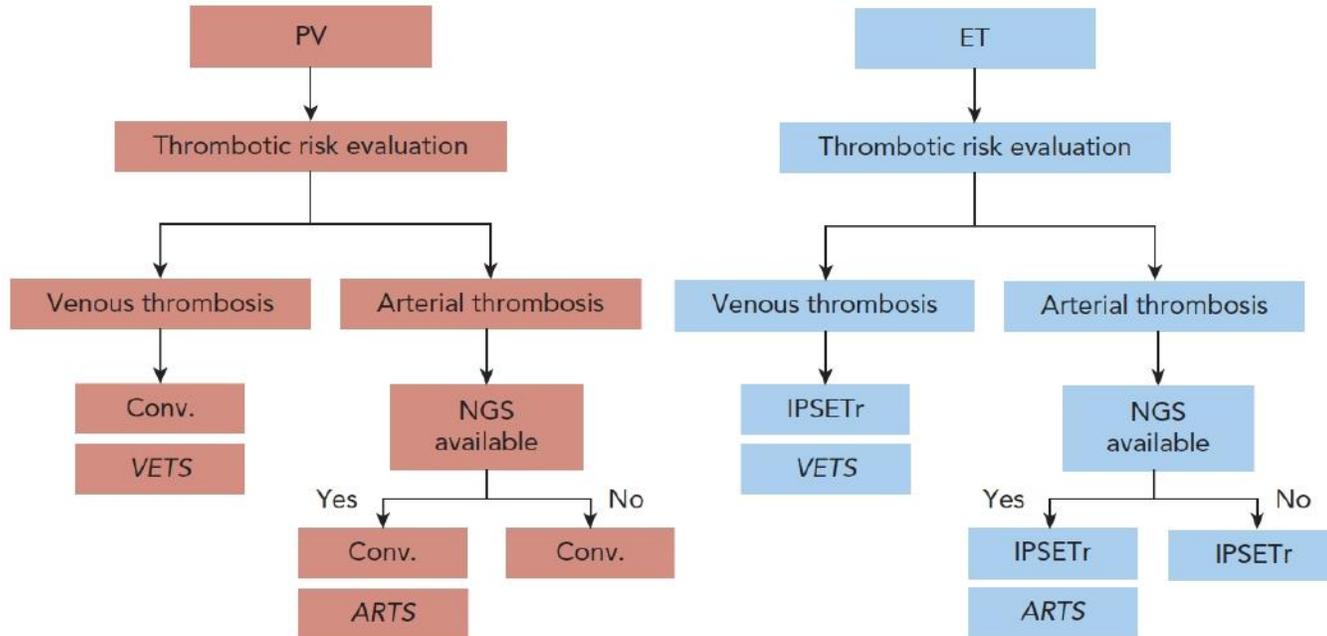
Thrombosis rate during follow-up

Scoring system	Reference	No. of patients	MPN subtype	Type of thrombosis	Risk factors	Stratification	Thrombotic rate (% patient-y)
ARTS	55	1046	All MPN	Arterial thrombosis	Age > 60 y: 2 points	Low risk: 0-3 points	0.37
					History of arterial thrombosis: 1 point	High risk: 4-7 points	1.19
					CV risk factors*: 3 points		
					TET2 or DNMT3A mutations: 1 point		

Scoring system	Reference	No. of patients	MPN subtype	Type of thrombosis	Risk factors	Stratification	Thrombotic rate (% patient-y)
VETS	55	1047	All MPN	Venous thrombosis	History of venous thrombosis: 1 point	Low risk: 0 point	0.6
					JAK2 V617F mutation and VAF ≥ 50%: 1 point	Intermediate risk: 1 point	1.09
						High risk: 2 points	2.96

Hematopoyesis clonal en el paciente oncológico

Hematopoyesis clonal y trombosis en neoplasias mieloproliferativas

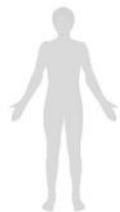


Scoring Systems	Low Risk	High Risk
Conv.	0	≥1
ARTS	≤3	>3
VETS	0	≥1

Scoring Systems	Low Risk	High Risk
IPSETr	Very low: No thrombosis Age ≤ 60 years No JAK2 mutation Low : No thrombosis Age ≤ 60 years JAK2 mutation	Int: No thrombosis Age > 60 years No JAK2 mutation High: Thrombosis or Age > 60 years and JAK2 mutation
ARTS	≤3	>3
VETS	0	≥1

Hematopoyesis clonal en el paciente oncológico

Hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular tras trasplante hematopoyético



JAMA Cardiology | Original Investigation

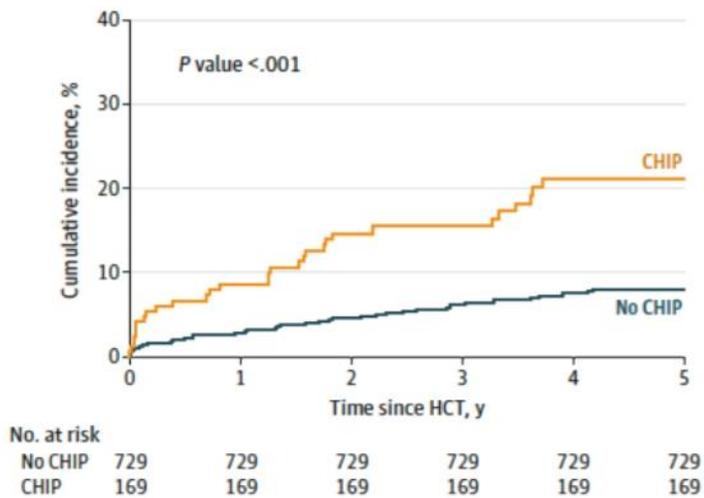
Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease in Patients With Multiple Myeloma Undergoing Hematopoietic Cell Transplant

June-Wha Rhee, MD; Raju Pillai, MD; Tianhui He, MPH; Alysia Bosworth, BA; Sitong Chen, MPH; Liezl Atencio, MD; Artem Oganessian, MD; Kelly Peng, BA; Tati Guzman, BS; Kara Lukas, BS; Brianna Sigala, BS; Aleksii Iukuridze, BS; Lanie Lindenfeld, MA; Faizi Jamal, MD; Pradeep Natarajan, MD; Scott Goldsmith, MD; Amrita Krishnan, MD; Michael Rosenzweig, MD; F. Lennie Wong, PhD; Stephen J. Forman, MD; Saro Armenian, DO, MPH

JAMA Cardiol. 2024;9(1):16-24. doi:10.1001/jamacardio.2023.4105

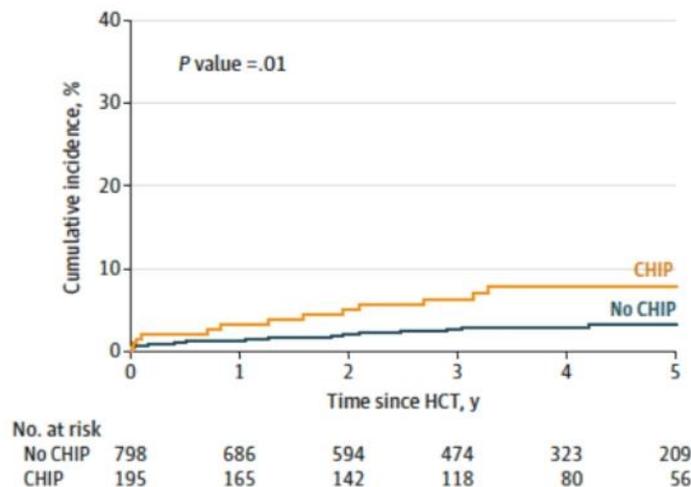
1036 pacientes sometidos a TPH por mieloma múltiple

A Cardiovascular disease



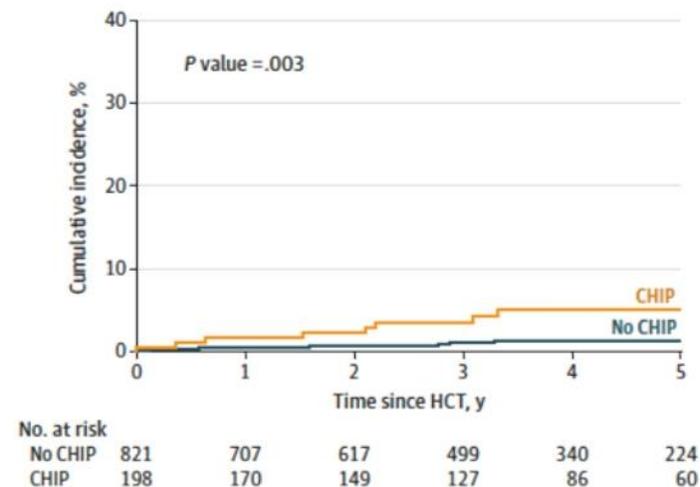
HR: 2,72 (IC95%: 1,7-4,39)

C Coronary artery disease



HR: 2,22 (IC95%: 1,06-4,63)

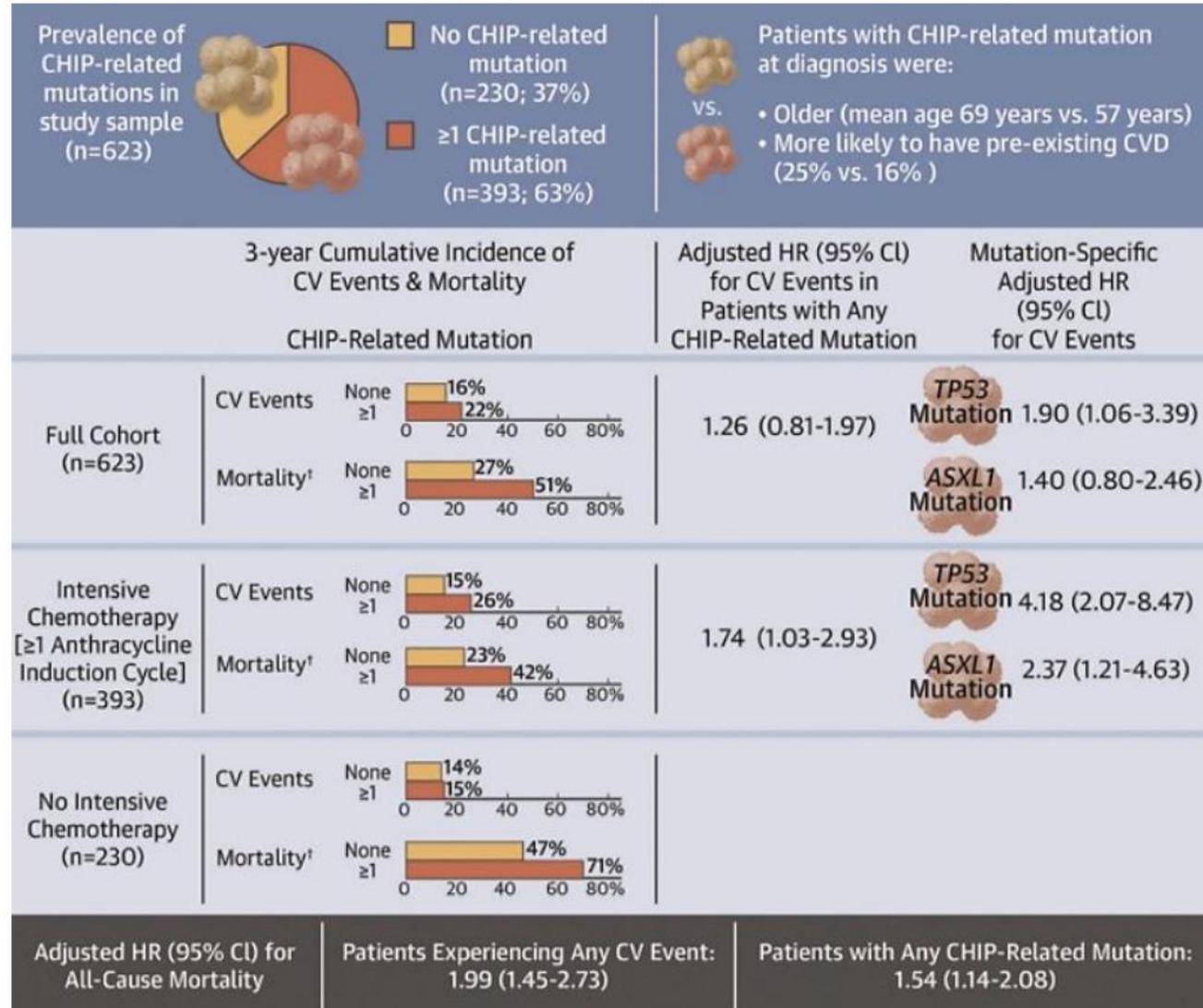
D Stroke



HR: 3,02 (IC95%: 1,07-8,52)

Hematopoyesis clonal en el paciente oncológico

Hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular en LMA



CONCLUSIONES

- La **hematopoyesis clonal** son mutaciones somáticas **adquiridas** con la **edad** en personas sin enfermedad hematológica ni citopenias.
- Las mutaciones **más frecuentes** son DNMT3A, TET2 y ASXL1.
- La hematopoyesis clonal se asocia con:
 - La aparición de **neoplasias hematológicas**.
 - El desarrollo de enfermedades **cardiovasculares y mortalidad**.
- Podríamos considerar CHIP como un nuevo factor de riesgo cardiovascular asociado a la edad.
- El riesgo de **trombosis venosa** se ve incrementado predominantemente por la mutación JAK2.
- Estudios preliminares sugieren un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer asociado a CHIP.

CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

- ¿Incluiremos la presencia de mutaciones de CHIP en el estudio de los pacientes oncológicos?
- ¿La presencia de mutaciones de CHIP nos condicionará el tipo de tratamiento que administremos a nuestros pacientes?
- ¿Modificaremos el seguimiento cardiovascular según la presencia de dichas mutaciones?

Organizado por:



Clínica
Universidad
de Navarra

PUESTA AL DÍA
HEMATOLOGÍA
EN 48H [LO QUE DEBES
CONOCER PARA TU
PRÁCTICA CLÍNICA]
X EDICIÓN

ACTUALÍZATE



48 HORAS

Muchas gracias

Mmarcos.3@unav.es