

АНЕМИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ

ПОЗНАТА, ИНТЕНЗИВНО ПРОУЧВАНА, НО НЕВИНАГИ ИЗЯСНЕНА

АНЕМИЯТА ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ ХОРА е често срещано, но и подценявано нарушение, което се свързва с влошено качество на живот и повишена смъртност. Честотата нараства с възрастта, като е най-висока във възрастовата група над 80 години, която е и най-бързо нарастващият сегмент на населението в развитите страни. Наблюдават се значими неблагоприятни асоциации между намалените нива на хемоглобин и физически и когнитивни дефицити, по-бърз спад на функционалните способности с времето. Етиологията понякога е неизвестна и до голяма степен непроучена.

КЛАСИЧЕСКИТЕ ДИАГНОСТИЧНИ АЛГОРИТМИ в много от случаите са неприложими. Зад анемията при възрастните стои сложен пъзел от фактори: инфламаторни, дефицити, клонална хемопоеза. Ключова роля имат инфламаторните фактори. Описано е наличието на нискостепенно провъзпалително състояние, свързано с процеса на общото стареене и стареенето на имунната система, назовано като Inflammaging. Inflammaging играе критичната роля за настъпване на нарушения в хемопоезата при възрастните.

В ДОПЪЛНЕНИЕ НА ХРОНИЧНОТО ДЕРЕГУЛИРАНЕ на възпалителния имунен отговор, то засяга селекцията и експанзията на клонове от мутирала хемопоетични стволови клетки (ХСК). Установяването на соматични мутации, с честота $\geq 10\%$ от големи кохорти пациенти над 65-годишна възраст без хематологични заболявания, е в основата на концепцията за “клонална хемопоеза с неустановен потенциал” (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential – CHIP). В опит да се адаптират и избегнат неизбежния си край, застаряващите ХСК придобиват генетични промени, водещи до повишен капацитет на самообновяване, но за сметка на функциите. CHIP се асоциира със значимо завишен риск от сърдечно-съдови заболявания, хематологични неоплазии и анемии. Само чрез разбиране на особеностите и подлежащата патогенеза на анемията може да се осигури подходящо лечение.



проф. г-р
Маргарита Генова

Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, гр. София

Анемията представлява понижена способност на кръвта да пренася кислород и се определя като намаляване на един или повече от основните количествени показатели на червените кръвни клетки под нормалните граници за определена възраст и пол: брой еритроцити, концентрация на хемоглобин, хематокрит (НСТ), еритроцитна маса. Анемията рядко е заболяване само за себе си, като най-често е проява или следствие от подлежащо (генетично или придобито) заболяване. Установяването ѝ следва да бъде само началото

на усилията за разкриване на основния клиничен проблем.

Анемията при възрастните хора е често срещано, но и значително подценявано нарушение. Независимо че по същество анемията представлява бенигна хематологична нозология, все повече проучвания я свързват с влошено качество на живот и повишена смъртност. Наблюдавани са значими неблагоприятни асоциации между намаления хемоглобин и хематокрит и редица физически и когнитивни дефекти.

Сериозен мета-анализ от 2021 г.

върху няколко проучвания, обхващащи общо 2392 пациенти, ясно демонстрира по-лоша функционална способност (SMD -0.42; CI -0.59, -0.25); по-лоши когнитивни резултати (SMD -0.27; CI -0.39, -0.15); по-чести депресивни състояния (SMD -0.20; CI -0.31, -0.08) и по-ниска здравна самооценка (SMD -0.36; CI -0.47, -0.25) при пациентите с анемия, като в допълнение, функционалните способности показват значимо по-бърз спад с времето^[1]. Честотата и продължителността на хоспитализациите са значимо по-високи при анемични пациенти, както и рискът

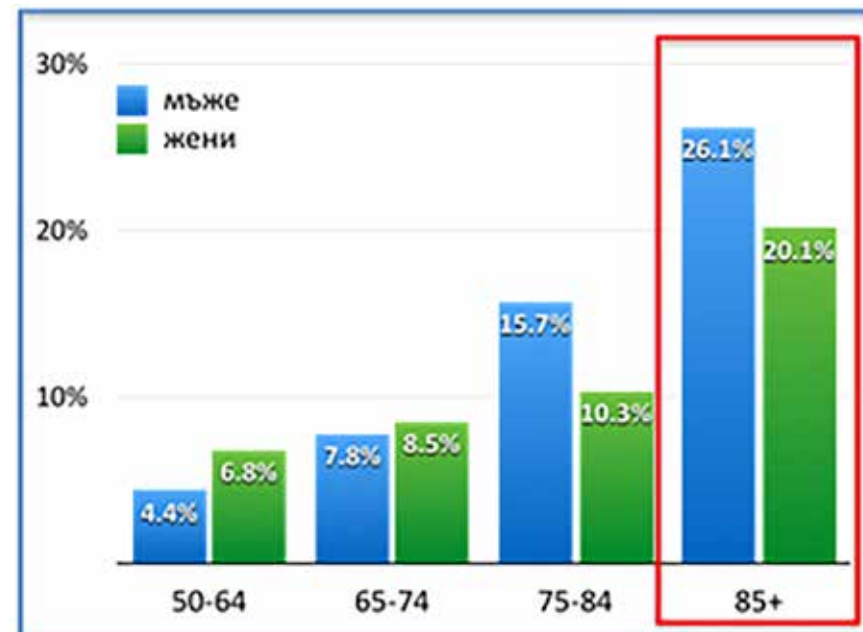
от смърт [HR 1.57-5.01], който е три пъти по-висок при стойности на хемоглобина <120 g/l и нараства устойчиво с нарастване на тежестта на анемията^[2,3].

Честота и основни групи причини на анемията при възрастни

Анемията се очертава като често нарушение при възрастните индивиди над 65-годишна възраст. Голям мета-анализ върху над 30 проучвания, включващи над 85 000 възрастни над 65 години, ясно демонстрира мащабите на проблема. Данните показват, че 12% от възрастните, които живеят в домовете си, показват белези на анемия. Честотата значително нараства при хоспитализираните до средно 40%, а при обитателите на социални институции е още по-висок, достигащ до средно 47%^[4].

Честотата нараства с нарастване на възрастта, като е най-висока във възрастовата група над 80 години, която е и най-бързо нарастващият сегмент на населението в развитите страни. В тази категория анемия се установява в над 25% дори при живеещите в дома си, в близост до семействата си (Фиг. 1). На базата на анализи се очаква възрастните над 80-годишни с анемия да наброяват около 15 млн. в Европейския съюз^[5].

Анализът на публикуваните студии по проблема дава възможност да се направят някои изводи за етиологията на анемичния синдром в старческата възраст. Относително равномерно се разпределят три основни категории: случаи, които се дължат на дефицити, в т.ч. на желя-



Фигура 1: Честотата на анемията нараства с нарастване на възрастта, като е най-висока във възрастовата група над 80 години (съгласно данни на Jack M et al.)

зо, витамин В12, фолиева киселина и др.; анемии, асоциирани с механизмите на възпалението, при които водещи са ролята на хепцидина, цитокин-зависимата костно-мозъчна супресия и др., а в останалите анемията остава в значителна степен необяснена на базата на изключване на отклонения в най-очакваните показатели (като нива на витамин В12, желязо, CRP, фолати, креатинин и др.), а най-вероятно е просто недобре проучена^[2]. Основен проблем за еднозначно дефиниране на причините за анемия е значителната коморбидност, наблюдавана в старческата възраст. Над 60% от възрастните над 70 години са с две и повече заболявания, а над 40% от хората над 80 години са с не по-малко от четири съпътстващи заболявания. Най-честите групи нозологии включват широк спектър от хронични възпалителни заболявания, неоплазии, ендокринни и метаболитни нарушения, кръвозагуба и завишена еритроцитна деструкция, в допълнение към разнообразните храни-

телни дефицити принос има и сериозният прием на медикаменти^[6].

В потвърждение на многофакторния коморбиден терен, на който се изявява анемията при възрастни, проучване върху повече от 19 700 хоспитализирани пациенти над 64-годишна възраст показва, че пациентите с хемоглобин <120 g/l се отличават със значително по-висока честота на бъбречна недостатъчност (11.3% vs 2.1% при пациенти с хемоглобин над 120 g/l), прояви на хипервъзпаление, в т.ч. завишени нива на IL-6 и CRP (62.1% vs 31.4%), реален или функционален дефицит на желязо (14.4-28.2% vs 6.9-11.8%), миелодиспластични промени в хемопоезата (16.4% vs 3.1%), трикратно по-чести дефицити на витамин В12, фолиева киселина и др.^[6].

Желязодефицитна анемия при възрастни пациенти

Фигура 2:

Анемия, свързана с дефицит на желязо (реален и/или функционален) при възрастни пациенти и при хронична сърдечна недостатъчност – многофакторно заболяване



Желязодефицитната анемия е най-често срещаният подтип в глобален мащаб^[7]. Железният дефицит може да настъпи по ред причини в остаряващия индивид. Нарушеното хранене е съществен фактор дори в развитите общества, главно поради различни диетични ограничения, но и поради загуба на апетит в тази възрастова категория. Намалената резорбция на желязото, която може да се дължи на гастроинтестинални заболявания – гастрити, целиакия и др., а загубата поради кръвене, свързано с подлежащи бенигнени или неопластични състояния, допълнително се утежняват от приема на медикаменти като инхибитори на протонната помпа или съответно с антитромботично и антиагрегантно действие. Трябва да се подчертае, че дефицитът на желязо при възрастни хора по-често е многофакторен и може да бъде пропуснат или пренебрегнат на фона на сериозна коморбидност. В допълнение, диагностичните прагове на традиционните лабораторни параметри не са достатъчно еднопосочни, както при по-младите пациенти^[8].

Желязодефицитната анемия класически се определя като хипохромна микроцитна с намалени стойности

на MCV (Mean Corpuscular Volume). Практиката, както и няколко насочени проучвания при пациенти над 65 години показват, че микроцитозата не е надежден признак в тази възраст. В по-малко от 30% от случаите (17-27%) железният дефицит се асоциира с намалени еритроцитни размери, а в 69% анемията на практика е нормоцитна, като в >4% може да бъде дори със завишени стойности на MCV^[6,9,10]. Серумното желязо може да бъде ниско при анемия на хронично заболяване или да се увеличи от скорошно хранене или поради нормални дневни промени и само по себе си не може да се използва за диагностициране на дефицит на желязо. Намаленият серумен феритин и липсата на желязо в костния мозък са най-ранните промени, последвани от намаляване на сатурацията на трансферина. Феритин <19 ng/ml (µg/l) е показателен за желязодефицитна анемия, но серумни нива от 46 до 100 µg/l не изключват тази възможност^[11]. Серумният феритин показва тенденция към нарастване с възрастта, а също може да бъде повишен от други състояния като остро възпаление, чернодробно заболяване и др., което прави диагнозата на дефицита на желязо още по-труд-

на. Тезата за прилагане на по-високи възрастово-съобразени референтни стойности се препоръчва от редица автори^[12]. Липсата на възпроизводима връзка между нивата на серумния феритин и дефицита на желязо е елегантно демонстрирана в проучване, в което систематично е провеждано костно-мозъчно изследване и оцветяване по Perls за оценка на железните депозита. Проучването потвърждава очаквания резултат, че оцветяването за желязо липсва при 96% от пациентите с ниски стойности на феритина <18 µg/l, но в допълнение установява, че железните депозита могат да бъдат изчерпани и при по-високи стойности на феритина – при 64% от пациентите с sFerritin 18-45 µg/l и дори при 21% с sFerritin 45-100 µg/l^[13]. Индексът серумен трансферин:феритин ≥1.5 може да се използва за разграничаване между желязодефицитната от други видове анемии^[14]. Във връзка с обективните диагностични затруднения към момента се предлага нов подход за дефиниране на железен дефицит, за което следва да е изпълнено поне едно от следните условия: намалени стойности на серумния феритин <100 µg/l, дори <300 µg/l, ако трансфериновата сатурация е <20%; липса на костно-мозъчно желязо при оцветяване по Perls, което остава златен стандарт за оценка на железни депозита; възможност за отчитане на терапевтична корекция на серумното желязо след парентерално приложение на железен препарат^[2,15,16]. Така предложеният алгоритъм се основава на няколко кардиологични проучвания на железния дефицит и хроничната сърдечна недостатъчност, в т.ч. при застаряващи пациенти. В допълнение, тези проучвания недвусмислено показват многофакторния характер на така наречената же-

таблица 1

ЗАБОЛЯВАНИЯ, ЧЕСТО АСОЦИИРАНИ С АНЕМИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

Хронично бъбречно заболяване

Застойна сърдечна недостатъчност

Злокачествени заболявания (колоректален карцином, стомашен карцином, метастатични тумори)

Инфекции (напр. хроничен хепатит, остеомиелит)

Имуномедирирани заболявания (напр. ревматоиден артрит и други ревматоидни заболявания)

Хронични възпалителни заболявания (напр. хронични чернодробни заболявания, кожни язви на долни крайници и др.)

Хронична белодробна болест

Ендокринологични и метаболитни нарушения (напр. затлъстяване, нарушена тиреоидна функция, диабет)

Анемия при критично заболяване

лязодефицитна анемия при кардиологичните пациенти. Освен реалния дефицит на желязо, настъпил по някой от възможните механизми, роля играят и факторите на възпалението, еритропоеитиновият дефицит, както и други фактори, като хемодулуция, намален резерв от еритроидни прогенитори (Фиг. 2)^[16].

Възпаление и анемия при възрастни пациенти

Изключването на класическа желязодефицитна анемия прави т.нар. “анемия на хронично заболяване”, известна и като “анемия на възпалението”, най-вероятната причина за микроцитна или нормоцитна анемия^[17]. При по-възрастните пациенти “анемията на хронично заболяване” най-често се причинява от хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), което може да се прецени посредством нивата на серумния креа-

тинин и скоростта на гломерулна филтрация (eGFR), а при изключване на ХБН е необходима по-нататъшна оценка въз основа на клинична картина, намазка от периферна кръв, брой на ретикулоцитите. Не по-малко от една трета от пациентите с анемия над 65 години демонстрират хиперинфламаторно състояние типично за ХБН или друго подлежащо нарушение (тумор, автоимунно, инфекциозно, хронично възпалително и др.) (Табл. 1).

Ендокринологични и метаболитни нарушения (напр. затлъстяване, нарушена тиреоидна функция, диабет).

Анемия при критично заболяване

Механизмите за възникване на т.нар. “анемия на хронично заболяване” са комплексни. Основна роля играе намаленото производство на еритропоеитин (ЕРО) и резистентността на еритроидните прогенитори

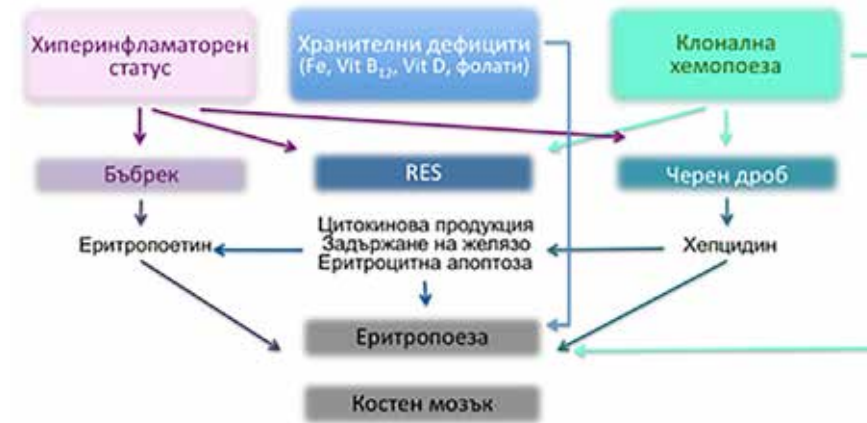
към ЕРО. В допълнение, пролиферацията и диференциацията на еритроидните прогениторни клетки е потисната от различни цитокини, като TNF α , IL-1, TGF β ^[18]. Повишено производство на острофазовия антимикробен протеин – хепсидин, от своя страна има отношение както към намаляване на усвояването на желязо в дванадесетопръстника, така и към освобождаването му от макрофагите. Нивата на хепсидина се определят от редица инфламаторни медиатори и ендокринни фактори, които имат повишено присъствие както при редица хронични заболявания, така и с нарастване на възрастта^[19]. Не на последно място роля играят и процесите на фагоцитозата на стареещи еритроцити, предизвикана от промени в тяхната плазмемембрана, които са значимо изразени при възпаление, възраст, дехидратация, сърдечно-съдови заболявания^[20].

Интерес представлява описаният през последните десетилетия специфичен модел за възрастово обусловени нарушения, наречен “Inflammaging”, представляващ нискостепенно провъзпалително състояние, свързано с процеса на общо стареене и имунологично стареене. Състоянието се характеризира с възрастово асоциирано хронично дегулиране на възпалителния имунен отговор и се изразява в нарастване на провъзпалителни цитокини (IL-1, IL-6, TNF α); по-високи нива на хепсидин, който води до намалена абсорбция на желязо и намаленото му освобождаване от макрофагите и намалено реутилизиране; активиране на процесите на NF- κ B сигнализация; активация на инфлазомата и на възпалителния отговор^[21]. Наличието на проинфламаторен терен (“Inflammaging”) играе критичната

роля за настъпване на нарушения в хемопоезата при възрастните, като засяга селекцията и експанзията на клонове от мутирани хемопоетични стволови клетки, т.нар. клонална хемопоеза. В определени ситуации е възможно настъпване на мутация в хемопоетичната стволова клетка, потомството на която да е с абнормни функции, свързани със завишено възпаление, което самостоятелно или в кооперация с възпаление от предварително съществуващи коморбидности или инфекции създава условия за клонално предимство и експанзия на мутирания клон.

Клонална хемопоеза и анемия при възрастни

За около 10 години в хемопоетичната стволова клетка настъпват средно 1-2 соматични мутации, като процесът се засилва с възрастта. Няколко мащабни проучвания през последното десетилетие демонстрираха наличието на такива соматични мутации при 10% пациенти с нехематологични заболявания над 65-годишна възраст, достигащи до 18.4% при ≥ 90 -годишните^[22]. Така беше даден тласък на концепцията за "клонална хемопоеза". Много от тези мутации са известни при редица малигнени хематологични заболявания и засягат ДНК модифициращи гени (DNMT3A, TET2); тумор супресори (TP53, WT1), хроматин модифициращи (ASXL1, EZH2, MLL-fusion), гени, участващи в сигнална трансдукция (FLT3, NRAS, c-KIT) и транскрипционни фактори (CEBPA, RUNX1), фузионни гени и др. Клоналната хемопоеза се разглежда като опит на заста-



Фигура 3:
Схематично представяне на механизми за развитие на анемия при възрастни

ряващите хемопоетични стволови клетки да се адаптират и избегнат неизбежната смърт. Най-честите мутации водят до повишен капацитет на самообновяване на стволовите клетки и увеличаване на броя им, но за сметка на техните функции^[23]. При 10-40% от индивидите под действието на редица фактори, особено съществен от които е проинфламаторният терен на Inflammaging, натрупването на мутациите ще надхвърли вариантна алелна честота VAF $\geq 2\%$, което е свързано с 2.5-13 пъти по-висок относителен риск от онкохематологични заболявания. Натрупването, кооперацията и селекцията на определени мутации може да доведе до преминаване към миелодиспластичен синдром. Миелодиспластичните синдроми (МДС) са хетерогенна група от нарушения, които се дефинират от неефективна хемопоеза – налице е активен, хиперцелуларен, но неефективен костен мозък, в контраст със задълбочаваща се анемия и периферни цитопении. Отличават се с потенциал за левкемична трансформация и са с нарастваща честота при възрастните, достигайки 30-40/100 000 над 80-годишна възраст. Водеща е анемията с макроцитна характеристика, която обикновено

е поводът за диагностициране на МДС. Като прогностично значими се определят нива на хемоглобин пог 100 g/L, неутрофили пог $1.8 \times 10^9/L$ и тромбоцити пог $100 \times 10^9/L$ ^[24].

Независимо че повечето хора със соматични мутации и клонална хемопоеза обаче имат нормална пълна кръвна картина, състояние наречено "клонална хемопоеза с неустановен потенциал" (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential – CHIP), новото познание неизменно води до преосмисляне на неизяснените анемични състояния при възрастните. Наскоро проведени проучвания установяват, че наличието на $\geq 1\%$ соматични мутации в кръвните клетки е по-често при анемични индивиди (46.6%), отколкото при контролите (39.1%), като не се намира разлика между групите в разпространението на трите най-често срещани CHIP мутации: DNMT3A, TET2 и ASXL1. Вместо това, други гени са по-често мутирани при анемични пациенти, в т.ч. мутации в SF3B1 гена, които са силно свързани с т.нар. ring-сигеробласти и неефективна еритропоеза, както и в TP53^[25]. В допълнение, мутациите се установяват по-често при пациенти с "анемия на възпаление", дефинирана на базата на висок C-реактивен про-

теин, необяснима левкоцитоза или параметри на желязото с проинфламаторен профил в сравнение с пациенти с други видове анемия, като напр. анемии, свързани с хранителни дефицити.

Данните към настоящия момент показват, че клоналната хемопоеза като цяло обяснява само малка част от необяснимите анемии на възрастните хора в общата популация. Следователно, мутационният скрининг при възрастни хора, дори в контекста на анемия, трябва да се тълкува с изключително повишено внимание. Очевидно са необходими допълнителни проучвания, за да се оцени клиничното значение на наблюдението на тези индивиди във времето^[26].

Заклучение

Анемията при възрастни представлява сериозен медицински и социален проблем поради високото разпространение и неблагоприятното въздействие по отношение на качеството на живот, тежестта на хоспитализациите и намалената обща преживяемост. В много от случаите нейният произход е сложен, многофакторен и все още недобре разбран (Фиг. 3). Възможна е повече от една причина при всеки отделен пациент. Дефинирането на основните механизми за развитието на анемия в по-напреднала възраст ще формира основата за индивидуализирани алгоритми за лечение и стратегии за превенция. ■

Книгопис:

1. Palapar L, Kerse N, Rolleston A, den Elzen WPJ, Gussekloo J, Blom JW, Robinson L, Martin-Ruiz C, Duncan R, Arai Y, Takayama M, Teh R; TULIP Consortium. Anaemia and physical and mental health in the very old: An individual participant data meta-analysis of four longitudinal studies of ageing. *Age Ageing*. 2021 Jan 8;50(1):113-119.

2. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the Elderly. *Hemasphere*. 2018 Apr 17;2(3):e40.
3. Wouters HJCM, van der Klauw MM, de Witte T, Stauder R, Swinkels DW, Wolfenbuttel BHR, Huls G. Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *Haematologica*. 2019 Mar;104(3):468-476.
4. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr*. 2008 Jan 14;8:1. doi: 10.1186/1471-2318-8-1.
5. Jack M et al, *Blood* 104 (8): 2263-2268.
6. Bach V, Schruckmayer G, Sam I, Kemmler G, Stauder R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clin Interv Aging*. 2014 Jul 22;9:1187-96.
7. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1832-43.
8. Busti F, Campostrini N, Martinelli N, Girelli D. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. *Front Pharmacol*. 2014 Apr 23;5:83. doi: 10.3389/fphar.2014.00083.
9. Petrosyan I, Blaison G, Andrès E, Federici L. Anaemia in the elderly: an aetiological profile of a prospective cohort of 95 hospitalised patients. *Eur J Intern Med*. 2012 Sep;23(6):524-8.
10. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis*. 2011 Feb 15;46(2):159-65.
11. Koulaouzidis A, Cottier R, Bhat S, Said E, Linaker BD, Saeed AA. A ferritin level >50 microg/L is frequently consistent with iron deficiency. *Eur J Intern Med*. 2009 Mar;20(2):168-70.
12. De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med*. 2017 Jul;42:16-23.
13. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I, Meyer R. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med*. 1990 Mar;88(3):205-9.
14. Rimón E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, Shvoeger ZM. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med*. 2002 Feb 25;162(4):445-9.
15. Means RT, Brodsky RA. Diagnostic approach to anemia in adults. https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-anemia-in-adults?search=diagnostic-approach-to-the-adult-with-anemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
16. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail*. 2019 Jan;7(1):36-46.
17. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018 Feb 1;131(5):505-514.
18. Gomes AC, Gomes MS. Hematopoietic niches, erythropoiesis and anemia of chronic infection. *Exp Hematol*. 2016 Feb;44(2):85-91.
19. den Elzen WP, de Craen AJ, Wiegerinck ET, Westendorp RG, Swinkels DW, Gussekloo J. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. *The Leiden 85-Plus Study*. *Haematologica*. 2013 Mar;98(3):448-54.
20. Lupescu A, Bissinger R, Goebel T, Salker MS, Alzoubi K, Liu G, Chirigiu L, Mack AF, Qadri SM, Lang F. Enhanced suicidal erythrocyte death contributing to anemia in the elderly. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(2):773-83.
21. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Jun;908:244-54.
22. Bick AG, Weinstock JS, Nandakumar SK, Fulco CP, Bao EL, Zekavat SM, Szeto MD, Liao X, Leventhal MJ, Nasser J, Chang K, Laurie C, Burugula BB, Gibson CJ, Lin AE, Taub MA, Aguet F, Ardlie K, Mitchell BD, Barnes KC, Moscato A, Fornage M, Redline S, Psaty BM, Silverman EK, Weiss ST, Palmer ND, Vasani RS, Burchard EG, Kardis SLR, He J, Kaplan RC, Smith NL, Arnett DK, Schwartz DA, Correa A, de Andrade M, Guo X, Konkole BA, Custer B, Peralta JM, Gui H, Meyers DA, McGarvey ST, Chen IY, Shoemaker MB, Peyser PA, Broome JG, Gogarten SM, Wang FF, Wong Q, Montasser ME, Daya M, Kenny EE, North KE, Launer LJ, Cade BE, Bis JC, Cho MH, Lasky-Su J, Bowden DW, Cupples LA, Mak ACY, Becker LC, Smith JA, Kelly TN, Aslibekyan S, Heckbert SR, Tiwari HK, Yang IV, Heit JA, Lubitz SA, Johnson JM, Curran JE, Wenzel SE, Weeks DE, Rao DC, Darbar D, Moon JY, Tracy RP, Buth EJ, Rafaels N, Loos RFJ, Durda P, Liu Y, Hou L, Lee J, Kachroo P, Freedman BI, Levy D, Bielik LF, Hixson JE, Floyd JS, Whitset EA, Elinor PT, Irvin MR, Fingerlin TE, Raffield LM, Armasu SM, Wheeler MM, Sabino EC, Blangero J, Williams LK, Levy BD, Sheu WH, Roden DM, Boerwinkle E, Manson JE, Mathias RA, Desai P, Taylor KD, Johnson AD; NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine Consortium, Auer PL, Kooperberg C, Laurie CC, Blackwell TW, Smith AV, Zhao H, Lange E, Lange L, Rich SS, Rotter JJ, Wilson JG, Scheet P, Kitzman JO, Lander ES, Engreitz JM, Ebert BL, Reiner AP, Jaiswal S, Abecasis G, Sankaran VG, Kathiresan S, Natarajan P. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature*. 2020 Oct;586(7831):763-768.
23. Busque L, Buscarlet M, Mollica L, Levine RL. Concise Review: Age-Related Clonal Hematopoiesis: Stem Cells Tempting the Devil. *Stem Cells*. 2018 Sep;36(9):1287-1294.
24. Aster JC, Stone RM. Clinical manifestations and diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS). <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-myelodysplastic-syndromes-mds>.
25. van Zeveren IA, de Graaf AO, Wouters HJCM, van der Reijden BA, van der Klauw MM, de Witte T, Jonker MA, Malcovati L, Jansen JH, Huls G. Mutational spectrum and dynamics of clonal hematopoiesis in anemia of older individuals. *Blood*. 2020 Apr 2;135(14):1161-1170.
26. Steensma DP. Does clonal hematopoiesis explain unexplained anemia? *Blood*. 2020 Apr 2;135(14):1080-1082.