

HEMOFAGOCITOSE POR CÉLULAS BLÁSTICAS EM PACIENTE PEDIÁTRICO COM LEUCEMIA MONOCÍTICA AGUDA APÓS QUIMIOTERAPIA

Hemophagocytosis by blasts in a child with acute monocytic leukemia after chemotherapy

Mariela Granero Farias^a , Priscila Aparecida Correa Freitas^{a,*} , Fabiane Spagnol^a , Meriene Viquetti de Souza^b , Ana Paula Alegretti^a , Mariluce Riegel^a , Adriano Nori Rodrigues Taniguchi^a , Liane Esteves Daudt^a 

RESUMO

Objetivo: Descrever um caso de um paciente pediátrico que apresentou linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) associada à leucemia monocítica aguda pós-quimioterapia, com hemofagocitose causada pelas próprias células leucêmicas.

Descrição do caso: Em um hospital universitário do Sul do Brasil, uma menina de três anos foi diagnosticada com leucemia monocítica aguda com cariótipo normal. Após receber protocolo quimioterápico, atingiu remissão seis meses depois do início do tratamento, recaído quatro meses após com um cariótipo complexo envolvendo ambos os cromossomos, 8p e 16q. A medula óssea mostrava-se infiltrada por células blásticas vacuolizadas com aspecto monocítico, com evidências de hemofagocitose. A criança apresentou um declínio clínico progressivo e dois meses após a recaída foi a óbito.

Comentários: A LHH é uma condição inflamatória rara e agressiva caracterizada por citopenias, hepatoesplenomegalia, febre e hemofagocitose na medula óssea, linfonodos, baço e fígado. A LHH associada a doenças malignas, embora seja uma condição rara, é potencialmente fatal. A paciente deste caso apresentou cinco dos oito critérios estabelecidos para o diagnóstico de LHH. A evolução do cariótipo do paciente, independentemente do perfil do diagnóstico, pareceu ser secundária ao tratamento da leucemia monocítica aguda, sendo que a instabilidade citogenética pode ter influenciado o comportamento atípico observado nas células leucêmicas. Este é um dos raros casos de LHH em uma criança com leucemia monocítica aguda.

Palavras-chave: Leucemia monocítica aguda; Linfo-histiocitose hemofagocítica; Síndrome hemofagocítica; Síndrome de ativação macrófaga.

ABSTRACT

Objective: To describe the case of a child who presented hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) associated with acute monocytic leukemia after chemotherapy, with hemophagocytosis caused by leukemic cells.

Case description: In a university hospital in Southern Brazil, a 3-year-old female was diagnosed with acute monocytic leukemia with normal karyotype. The chemotherapy regimen was initiated, and she achieved complete remission six months later, relapsing after four months with a complex karyotype involving chromosomes 8p and 16q. The bone marrow showed vacuolated blasts with a monocytic aspect and evidence of hemophagocytosis. The child presented progressive clinical deterioration and died two months after the relapse.

Comments: HLH is a rare and aggressive inflammatory condition characterized by cytopenias, hepatosplenomegaly, fever, and hemophagocytosis in the bone marrow, lymph nodes, spleen, and liver. Although rare, malignancy-associated HLH (M-HLH) is fatal. The patient in this case report met five out of the eight established criteria for HLH. The evolution of the patient's karyotype, regardless of the diagnostic profile, seemed secondary to the treatment for acute monocytic leukemia. In this case, the cytogenetic instability might have influenced the abnormal behavior of leukemic cells. This is a rare case of HLH in a child with acute monocytic leukemia.

Keywords: Acute monocytic leukemia; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Hemophagocytic syndrome; Macrophage activation syndrome.

*Autor correspondente. E-mail: pacfreitas@hcpa.edu.br (P.A.C. Freitas).

^aHospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

^bUniversidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em 13 de agosto de 2019; aprovado em 09 de novembro de 2019; disponível on-line em 26 de junho de 2020.

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é responsável por cerca de 20% dos casos de leucemia infantil.¹ Nas últimas décadas, a taxa de sobrevivência de crianças com LMA melhorou significativamente, e as estimativas indicam que cerca de 60% delas foram curadas na maioria dos países desenvolvidos.^{2,3} Em crianças de 0 a 2 anos, a LMA está associada a uma alta prevalência de prognóstico desfavorável e a um risco aumentado de toxicidade relacionada ao tratamento, sendo a leucemia monoblástica aguda (LMA-M5) um dos subtipos mais comuns de LMA em crianças.³ Apesar dos avanços no tratamento de crianças com leucemia, a LMA-M5 continua sendo responsável por altas taxas de morbimortalidade.²

O diagnóstico de LMA exige avaliação morfológica, imunofenotípica e molecular, além da presença de certas anormalidades citogenéticas relacionadas à idade, incidência de aberrações desequilibradas e cariótipos complexos.⁴ A LMA com t(8;16) (p11;p13) é um exemplo dessas anormalidades, definidas por uma assinatura única da expressão genética, morfologia monocítica, alta frequência de leucemia cútis e eritrofagocitose na infância.^{5,6}

Relatos de linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) em casos de LMA na infância (principalmente LMA-M5) são muito raros na literatura, correspondendo principalmente a hemofagocitose causada diretamente por células leucêmicas. A LHH é uma condição inflamatória rara e agressiva caracterizada por citopenias, hepatoesplenomegalia, febre e hemofagocitose na medula óssea (MO), linfonodos, baço e fígado. A LHH é diagnosticada por uma combinação de pelo menos cinco dos oito critérios a seguir: febre, esplenomegalia, citopenia, hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia, hemofagocitose, atividade baixa ou ausente das células NK, hiperferritinemia e níveis aumentados de CD25 solúvel.⁷ Esse distúrbio resulta de duas razões distintas: (1) LHH primária ou familiar, que ocorre durante os primeiros anos de vida;⁷⁻⁹ ou (2) LHH secundário ou reativo, associado a doenças imunológicas ou malignas subjacentes, ambas potencialmente fatais quando não tratadas.^{8,10,11}

A patogênese da LHH foi recentemente definida como uma ativação anormal dos linfócitos T após estímulos por respostas imunes, o que resulta em grandes quantidades de citocinas inflamatórias que promovem a infiltração de macrófagos e a formação de redes de citocinas.¹²

A LHH associada a malignidades (LHH-M) pode ocorrer concomitantemente com uma neoplasia ou durante a quimioterapia, principalmente em pacientes que já estão em remissão.^{13,14} Crianças e bebês apresentam LHH-M com mais frequência em linfomas e neoplasias sólidas.^{10,14}

Neste artigo, descrevemos um caso de LHH em que a fagocitose é realizada por células blásticas em criança com LMA-M5 recidivada após quimioterapia.

RELATO DE CASO

Em 2014, uma paciente branca de 3 anos de idade, previamente saudável, foi internada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com febre e dor abdominal. O exame de imagem mostrou quantidades discretas de derrame pleural bilateral e esplenomegalia. Os resultados laboratoriais indicaram pancitopenia (leucócitos: $1,37 \times 10^9/L$, linfócitos: $1,17 \times 10^9/L$, hemoglobina: 42 g/L e plaquetas: $25 \times 10^9/L$), níveis elevados de proteína C reativa (69,6 mg/dL) e lactato desidrogenase (2.280 U/L). Os exames de triagem do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), IgG/IgM para toxoplasmose e Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) foram negativos. A revisão da lâmina do aspirado da medula óssea mostrou infiltração por monoblastos. A análise imunofenotípica identificou duas populações com fenótipo anormal: (1) 28% das células imaturas positivas para CD64, CD4, HLADR, CD117, CD56 forte, mieloperoxidase fraco, CD11b, CD65, CD15 forte, CD38 forte e CD45 fraco e negativas para CD34, CD14, CD36, CD13 e NG2; e (2) 46% das células mais diferenciadas apresentaram um imunofenótipo semelhante, mas positivo para CD14 e negativo para CD117. A análise do cariótipo mostrou cromossomos 46XX[20] e ausência de mutação na tirosina quinase 3 similar a FMS (FLT3). Sendo o paciente diagnosticado com LHH-M sem anormalidade cromossômica.

O tratamento, de acordo com o protocolo de quimioterapia Berlim-Frankfurt-Münster (BFM) de 2004,¹⁵ {Creutzig, 2013, Development of a curative treatment within the AML-BFM studies} foi iniciado da seguinte forma: primeiramente, indução de AIE (citarabina/idarubicina/etoposídeo); em seguida, indução de HAM [alta dose de citarabina (3 g/m^2)/mitoxantrona] após quarenta e dois dias; e consolidação de AI [citarabina ($0,5 \text{ g/m}^2$)/idarubicina] três meses após o início do tratamento. A paciente apresentou piora clínica um mês após o início do bloco, sendo diagnosticada com neutropenia febril e recebeu cefepima. No segundo ciclo de HAM (1 g/m^2 /mitoxantrona) foi administrado cinco meses após a primeira indução. Ocorreu um novo episódio de neutropenia febril após a colocação do cateter central e a terapia com cefepima e vancomicina foi iniciada, não havia sinais de infecção fúngica invasiva nos exames de imagem ou galactomananos. A hemocultura do cateter central foi positiva para estafilococos coagulase-negativos. A criança estava em remissão completa um mês após o segundo HAM. Em seguida, iniciou-se a intensificação da HAE [alta dose de citarabina (3 g/m^2)/etoposídeo], e o ciclo de manutenção (mercaptopurina/citarabina) foi iniciado após 45 dias, juntamente com radioterapia de 12Gy.

Quatro meses após a última avaliação de remissão, a paciente apresentava hematêmese, petéquias, esplenomegalia e febre; assim como pancitopenia (leucócitos: $2,68 \times 10^9/L$, blastos $0,56 \times 10^9/L$,

hemoglobina: 73 g/L, e plaquetas: $37 \times 10^9/L$; níveis altos de lactato desidrogenase (5.640 U/L), ferritina (107,6 nmol/L), e proteína C-reativa (31,3 mg/dL); e níveis normais de triglicérides (100 mg/dL) e fibrinogênio (214 mg/dL). Os testes de triagem para HbsAg, VDRL, toxoplasma, citomegalovírus e IgM do vírus Epstein-Barr foram negativos, enquanto o toxoplasma, citomegalovírus e IgG do vírus Epstein-Barr apresentaram resultados positivos. Uma nova revisão do medulograma revelou 81% de blastos vacuolados realizando hemofagocitose. A análise imunofenotípica indicou que 66% das células neoplásicas apresentavam dispersão lateral (SSC) muito alta, o que pode ser resultado dos vacúolos e da atividade fagocítica nessas células. As populações de células neoplásicas expressaram CD64 forte, CD36 forte, CD4, HLADR fraco, CD56, mieloperoxidase, CD11b, CD13 fraco, CD65, CD15 forte e CD45 fraco,

mas não expressaram CD34, CD117, CD14, CD16 ou NG2 (Figura 1). O estudo citogenético revelou um cariótipo complexo envolvendo nove cromossomos em 13 células (Figura 2). Infelizmente, células em suspensão não estavam disponíveis para confirmar o rearranjo complexo dos cromossomos por análise de hibridização fluorescente in situ (FISH).

Posteriormente, a paciente iniciou um regime de quimioterapia com altas doses de citarabina/fludarabina/idarubicina/etoposídeo/filgrastim. Cefuroxima, vancomicina e cefepima foram prescritas para tratar neutropenia febril, palpitações e falta de ar. A hemocultura, nesse período, identificou um crescimento de estafilococos coagulase-negativos relacionado ao catter. Uma semana depois, uma nova hemocultura foi negativa para o crescimento de microrganismos. No entanto, a paciente apresentou febre de origem desconhecida e, imediatamente,

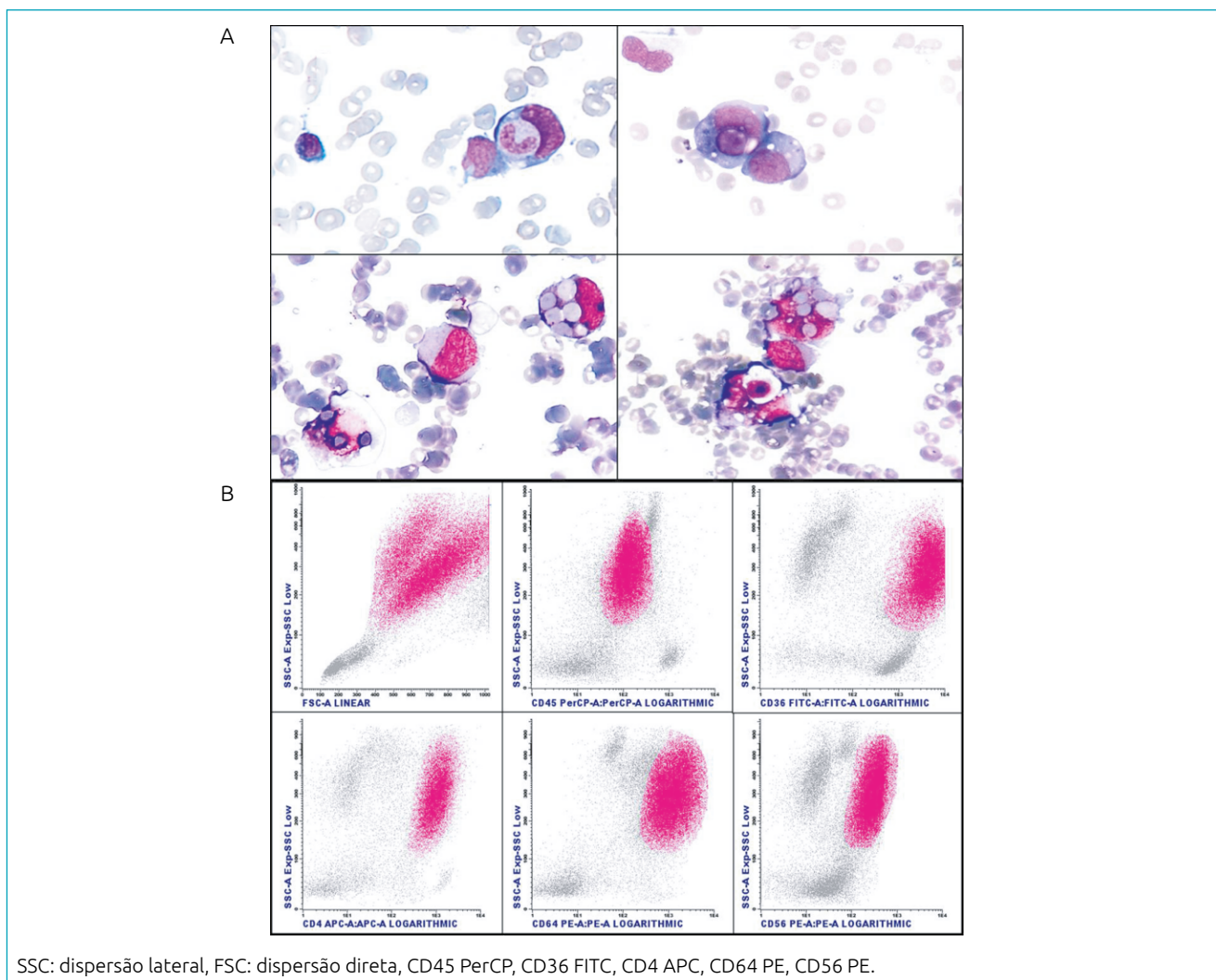


Figura 1 Lâmina de medula óssea apresentando leucemia monocítica aguda e fagocitose em leucócitos e eritrócitos (A). Perfil imunofenotípico da população leucêmica. As células imaturas apresentam alta dispersão lateral (SSC) devido à atividade fagocítica e vacúolos citoplasmáticos (B).

foram introduzidos meropenem e fluconazol, com manutenção da vancomicina por dez dias. Apesar disso, a paciente apresentou piora clínica progressiva. Os blastos aumentaram para 98% na medula óssea após quatro semanas. Foi iniciada terapia com dexametasona (6 mg/m²/dia) devido a hemofagocitose persistente (realizada pelos blastos). Uma nova hemocultura mostrou crescimento de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente e a criança recebeu diversos antibióticos (polimixina B, gentamicina, vancomicina e anfotericina). A paciente veio a óbito dois meses após o diagnóstico da recidiva.

DISCUSSÃO

A associação entre malignidades e a LHH pode estar relacionada à ativação imune direta por linfócitos transformados e/ou perda da função imune inibitória. Muitos genes envolvidos na LHH também estão associados a um risco aumentado para diversas neoplasias. Portanto, a LHH-M não impede uma avaliação genética completa.¹⁶

O maior estudo multicêntrico em crianças com LHH-M foi realizado na Turquia e relatou sua associação com leucemia linfoblástica aguda (66,6% dos casos), LMA (7,4% dos casos), linfoma de Hodgkin (LH), não-LH, rabdomyosarcoma, neuroblastoma e histiocitose das células de Langerhans. Este estudo mostrou que a LHH ocorreu predominantemente durante o tratamento das leucemias.¹⁰ Um estudo de coorte com 21 crianças revelou que a doença das células T maduras era a LHH-M

mais frequente. Identificou também que apenas duas crianças com LHH tiveram LMA (uma apresentando LMA com maturação e a outra LMA não especificada), durante a quimioterapia e após a remissão.¹⁴ Dados de um estudo austríaco, incluindo 508 crianças com diversos tipos de neoplasias, mostrou que seis crianças desenvolveram a LHH durante o tratamento anti-neoplásico, e que duas delas tiveram LMA com maturação.⁸ Outro estudo realizado na Áustria relatou que crianças com LMA desenvolveram LHH em frequência significativamente maior do que pacientes com leucemia linfoblástica aguda.¹⁷

A descrição de casos de LMA associados à LHH em crianças é incomum na literatura e parece ser ainda mais rara na LMA-M5. No entanto, Lackner et al. sugeriram uma predisposição desse subtipo de malignidade para o desenvolvimento de LHH, uma vez que encontraram uma prevalência de 30% de LHH em crianças com LMA-M5, contra uma prevalência de 4,6% em outros casos de LMA. Em seu estudo, três crianças com LMA-M5 que desenvolveram LHH sentiram os primeiros sintomas após o primeiro ciclo do protocolo BFM 2004.²

A LHH durante a quimioterapia ocorre frequentemente em pacientes que já alcançaram remissão e pode ser o resultado da supressão imunológica causada pelo tratamento, o que pode desencadear infecções fatais.¹⁴ Além disso, em alguns casos de leucemia associada a LHH, os blastos podem realizar fagocitose diretamente, em vez das células fagocíticas maduras.¹⁵ O mecanismo patogênico relacionado a esse comportamento nas células neoplásicas permanece incerto, embora tenham sido

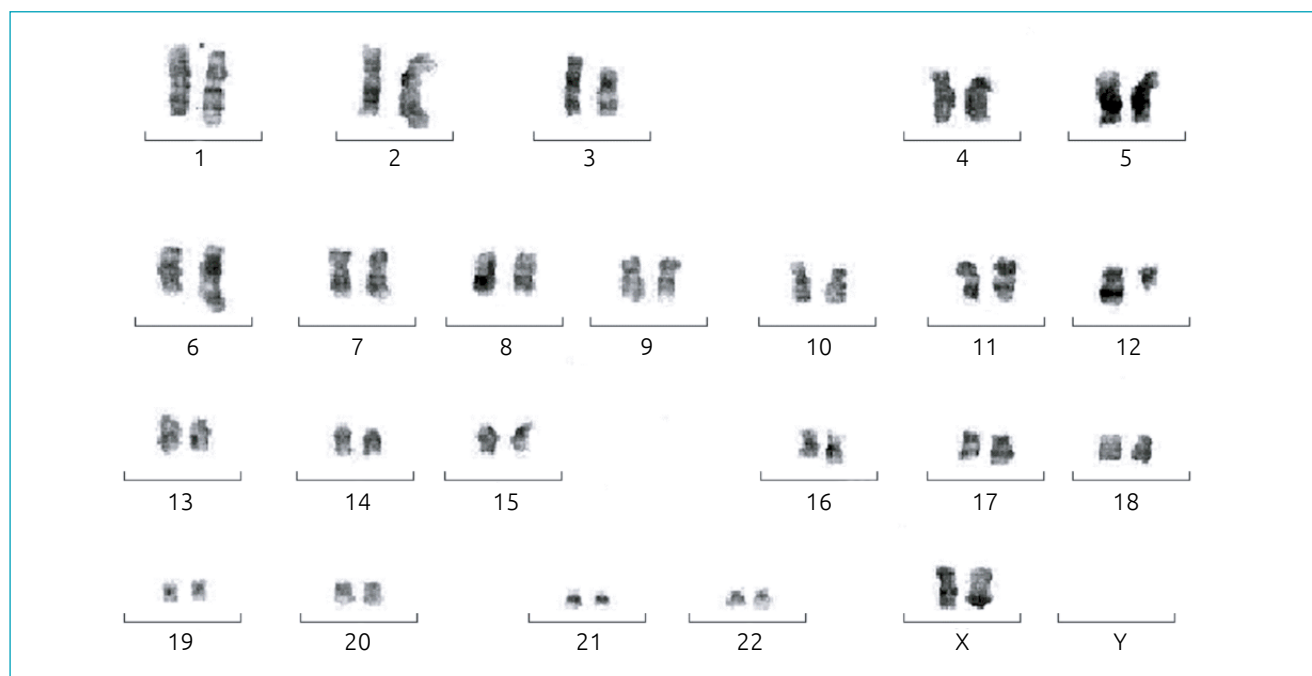


Figura 2 Cariótipo em bandas GTG do probando apresentando rearranjos complexos envolvendo parcialmente os cromossomos 1p, 2p, 3p, 6q, 8p, 10qter, 16q e 17q.

encontradas associações com algumas anormalidades cromossômicas como t(16; 21) e t(8;16).¹⁸⁻²⁰

Esse comportamento estava presente nos blastos da paciente apresentada neste relato de caso e poderia ser atribuído às alterações citogenéticas complexas adquiridas após o tratamento, incluindo os cromossomos 8p e 16q.

A evolução do cariótipo, independentemente do diagnóstico, parece secundária ao tratamento da LMA.²⁰ Mesmo os cariótipos normais podem se tornar altamente instáveis e se transformarem em cariótipos complexos durante a progressão da doença.²¹

Em relação à expressão imunofenotípica das células leucêmicas, foi positiva para o antígeno CD56 - uma molécula de adesão celular presente no linfoma NK/T, mieloma múltiplo e alguns subtipos de LMA.^{18;22} Houve superexpressão do CD56 associada à LMA-M5 no diagnóstico, que manteve positividade após a recorrência da doença, embora com menor intensidade. Uma metanálise de Xu et al. relatou essa superexpressão do antígeno como fator prognóstico adverso na LMA.²² Além do envolvimento extramedular, o CD56 pode influenciar a sobrevida e a duração da remissão, além de estar relacionado à LHH e vacuolização nos casos de LMA que apresentam t(16;21).¹⁸

A atividade diminuída das células NK e altos níveis de receptor solúvel da interleucina 2 (sCD25) são marcadores úteis para o diagnóstico de LHH e estão tipicamente presentes em bebês e crianças.²² Esses testes não foram realizados devido à indisponibilidade em nossa rotina laboratorial. Dada a avaliação dos resultados disponíveis e seguindo as diretrizes diagnósticas atuais, a paciente atendeu aos respectivos critérios para LHH. A atividade fagocítica dos blastos na medula óssea, juntamente com o desenvolvimento de anormalidades do cariótipo e infecções secundárias à quimioterapia, pode ter contribuído para o desfecho desfavorável de nossa paciente.

Neste estudo, descrevemos um caso de LHH provocado por blastos de LMA-M5 com alterações citogenéticas complexas após a paciente ser submetida à quimioterapia. Concluindo, a LHH em pacientes pediátricos com neoplasias malignas continua sendo um desafio, pois apesar de ser uma patologia incomum apresenta altas taxas de mortalidade.

Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Kolb EA, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia in children and adolescents: identification of new molecular targets brings promise of new therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:507-13. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.507>
2. Lackner H, Seidel MG, Strenger V, Sovinz P, Schwinger W, Benesch M, et al. Hemophagocytic syndrome in children with acute monoblastic leukemia-another cause of fever of unknown origin. *Support Care Cancer*. 2013;21:3519-23. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1937-x>
3. Masetti R, Vendemini F, Zama D, Biagi C, Pession A, Locatelli F. Acute myeloid leukemia in infants: biology and treatment. *Front Pediatr*. 2015;3:37. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00037>
4. Andrade FG, Noronha EP, Baseggio RM, Fonseca TC, Freire BM, Magalhaes IM, et al. Identification of the MYST3-CREBBP fusion gene in infants with acute myeloid leukemia and hemophagocytosis. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38:291-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.06.005>
5. Haferlach T, Kohlmann A, Klein HU, Ruckert C, Dugas M, Williams PM, et al. AML with translocation t(8;16)(p11;p13) demonstrates unique cytomorphological, cytogenetic, molecular and prognostic features. *Leukemia*. 2009;23:934-43. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.388>
6. Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, Harrison CJ, Haas OA, Haas V, et al. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Munster AML-study group. *Blood*. 2013;122:2704-13. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485524>
7. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-31. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
8. Lackner H, Urban C, Sovinz P, Benesch M, Moser A, Schwinger W. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as severe adverse event of antineoplastic treatment in children. *Haematologica*. 2008;93:291-4. <https://doi.org/10.3324/haematol.11704>
9. Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AY, Chen LY. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev*. 2016;30:411-20. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.05.001>
10. Celkan T, Berrak S, Kazanci E, Ozyürek E, Unal S, Uçar C, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey. *Turk J Pediatr*. 2009;3:207-13.
11. Singh A, Dawman L, Seth R. Malignancy associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *J Cancer Res Ther*. 2018;14:559-62. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.188437>

12. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Kimura N, Ueda I, Morimoto A, et al. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;3:209-23. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2004.11.002>
13. Delavigne K, Bérard E, Bertoli S, Corre J, Duchayne E, Demur C, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica*. 2014;99:474-80. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.097394>
14. Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, Woessmann W, Müller I, Suttrop M, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *Br J Haematol*. 2015;170:539-49. <https://doi.org/10.1111/bjh.13462>
15. Sieni E, Cetica V, Piccin A, Gherlinzoni F, Sasso FC, Rabusin M, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PLoS One*. 2012;9:e44649. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044649>
16. Strenger V, Merth G, Lackner H, Aberle SW, Kessler HH, Seidel MG, et al. Malignancy and chemotherapy induced haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents-a single centre experience of 20 years. *Ann Hematol*. 2018;97:989-98. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3254-4>
17. Jekarl DW, Kim M, Lim J, Kim Y, Han K, Lee AW, et al. CD56 antigen expression and hemophagocytosis of leukemic cells in acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22). *Int J Hematol*. 2010;92:306-13. <https://doi.org/10.1007/s12185-010-0650-5>
18. Stark B, Resnitzky P, Jeison M, Luria D, Blau O, Avigad S, et al. A distinct subtype of M4/M5 acute myeloblastic leukemia (AML) associated with t(8;16)(p11:p13), in a patient with the variant t(8;19)(p11;q13)--case report and review of the literature. *Leuk Res*. 1995;19:367-79. [https://doi.org/10.1016/0145-2126\(94\)00150-9](https://doi.org/10.1016/0145-2126(94)00150-9)
19. Blieden C, Fan YS, Chapman JR, Vega F. De novo acute myeloid leukemia with monocytoid blasts and erythrophagocytosis. *Clin Case Rep*. 2014;2:333-5. <https://doi.org/10.1002/ccr3.120>
20. Garson OM, Hagemeyer A, Sakurai M, Reeves BR, Swansbury GJ, Williams GJ, et al. Cytogenetic studies of 103 patients with acute myelogenous leukemia in relapse. *Cancer Genet Cytogenet*. 1989;40:187-202. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(89\)90024-1](https://doi.org/10.1016/0165-4608(89)90024-1)
21. Xu S, Li X, Zhang J, Chen J. Prognostic value of CD56 in patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141:1859-70. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-1977-3>
22. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:605-11. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.605>