

Paciente con síndrome ascítico edematoso post trasplante alogeneico de médula ósea

Ruades Ninfea M.A.¹, Prieto S.P.¹, Peressin Paz R.M.¹, Sutovsky D.J.¹, Parera M.J.¹, Stemmelin G.¹, Shanley C.¹; Rabinovich O.¹, Ceresetto J.¹, Palmer S.¹, Del Olmo M., Bullorsky E.O.¹

¹Hospital Británico de Buenos Aires.

Coordinación: Ochoa P*; Vitriu A*.

*Subcomisión jóvenes hematólogos.

Coordinación residencias de hematología: Ruades Ninfea MA; Del Olmo M

E-mail amandaruaades@gmail.com

Fecha de recepción: 19/6/2012

Fecha de aprobación: 10/7/2012



ATENEOS
ANATOMO CLINICO
DE LA RESIDENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 2: 93-99
Mayo-Agosto, 2012

RESUMEN

El objetivo de esta exposición de caso clínico es repasar los diagnósticos diferenciales de síndrome ascítico en paciente post trasplante alogeneico de médula ósea por LMA M5. Resaltando la rara presentación de recaídas recurrentes de LMA en sitios extramedulares sin compromiso de médula ósea. Al final de la misma se hace una revisión de la literatura sobre esta patología.

Palabras claves: trasplante alogeneico, leucemia, recaída extramedular, complicaciones de trasplante de médula ósea

ABSTRACT

The objective of this case report is to review the differential diagnosis of the edematous syndrome in an allogeneic bone marrow transplant patient, for an acute myeloid leukemia M5 subtype. Is remarkable the presentation in the form of recurrent relapses in extramedullary sites, without bone marrow involvement. At the end of the case, we made an extensive review of current the literature.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, leukemia, extramedullary relapse, complications of hematopoietic stem cell transplantation

ANTECEDENTES

Paciente de 32 años sexo femenino (2006), que consulta al servicio de guardia por fiebre, odinofagia y astenia progresiva, se constata bicitopenia y leuco-

citosis. Laboratorio: Hto: 26%, GB: 31 000/mm³, Pla: 80 000/mm³. Frotis de sangre periférica: Se observan blastos leucémicos de aspecto monocitoide que corresponden a un 90% del total de glóbulos blancos.

Se realiza punción de médula ósea (PMO) y se envían muestras para citometría de flujo y citogenético. Resultados: Medulograma: Médula ósea hiper celular, de aspecto monomorfo, con infiltración del 80% por blastos leucémicos de aspecto monocitoide. Citometría de Flujo médula ósea (MO): Se observa una población de monoblastos (80%) CD34+, CD33+, CD4+, CD117+, CD11b, CD13+, CD14+, CD15+, CD64±, CD11c ±, MPO Neg. Citogenético MO: 46; XX (10%); 46; XX, del 11q23 (80%); 49; XX, +6, +8, +19, del 11q23. Diagnóstico: LMA FAB M5 (monoblástica). Recibe inducción y primera consolidación con esquema 7+3 (Ara-C+ idarrubicina), segunda consolidación: Esquema HiDAC, 6+2 (Ara-C altas dosis+ idarrubicina). Se realizo PMO día +24 post Inducción alcanzándose remisión hematológica (<5% de blastos).

Se solicitan estudios de histocompatibilidad (HLA) con la hermana, siendo esta HLA idéntica. Recibe como régimen condicionante pre-TMO: esquema Bu-Cy (Busulfán 4mg/Kg/día x 4 días, vía oral; Ciclofosfamida 60mg/Kg/día IV por 2 días). Esquema utilizado como profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH): Ciclosporina + Metotrexate + Meprednisona. Se realiza trasplante alogeneico de médula ósea (TMO) a 4.5 meses del diagnóstico.

Inóculo células madres hematopoyéticas de sangre periférica con recuento de células CD34+ de $15.5 \times 10^6/\text{Kg}$. Presenta *engraftment* al día +12 post TMO.

Como complicaciones post-TMO presenta episodio de neutropenia febril, sin rescate bacteriológico. Posteriormente desarrolla úlcera esofágica por CMV, tratada con Gancyclovir con buena evolución. No presenta enfermedad de injerto contra huésped agudo (EICHa) durante la internación ni al egreso. Desarrolla EICH Crónico (EICHc) de novo leve / moderado, con compromiso cutáneo, mucosa bucal en forma de liquen plano; vaginal (estrechez vaginal residual), pérdida de peso y atrofia de masas musculares. Tratamiento de EICHc: corticoides a dosis reducidas, teniendo una evolución sin mayores complicaciones.

Enfermedad actual: Consulta a los 42 meses post TMO (febrero 2010) por presentar distensión abdominal marcada, con dolor abdominal y edema de miembros inferiores. Refería haber aumentado de peso progresivamente en el último mes (más de 5 Kg). Se interna para evaluación de Síndrome ascítico-edematoso. Se realiza laboratorio, ecografía abdominal y abdominocentesis diagnóstica y evacuadora.

¿Que causas podríamos pensar en una paciente con síndrome ascítico edematoso post trasplante alogeneico?

- Si nos limitamos al síndrome ascítico edematoso en paciente post trasplante alogeneico de médula ósea podríamos pensar en enfermedad venoclusiva hepática (EVOH). La incidencia varía desde un 5% a 70% según distintos reportes dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, la edad del paciente, régimen condicionante. Esta entidad se presenta con aumento de peso, ascitis, hepatomegalia dolorosa, aumento de bilirrubina y transaminasas, y puede evolucionar con deterioro de la función hepática y prolongación del tiempo de trombina, insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca. Los factores de riesgo para desarrollarla son: régimen condicionante (busulfán, citarabina, ciclofosfamida, carmustine, etc.), radioterapia abdominal, tipo de trasplante (alogeneico no relacionado vs alogeneico relacionado), uso de antimicrobianos previo al trasplante (vancomicina, anfotericina, gancyclovir), sexo femenino y enfermedad hepática previa¹ ver tabla 1. En este caso no se consideró por que dicha patología usualmente se presenta en los primeros 30 días post trasplante, aunque hay reportes de aparición tardía hasta el día + 100².
- En cuanto a la enfermedad injerto contra huésped crónico (EICHc) la frecuencia es de hasta un 50% y constituye una de las principales causas de morbilidad en pacientes post TMO. Los factores de riesgo para desarrollarla son: el uso

de células madres hematopoyéticas de sangre periférica, la disparidad de sexo entre donante y receptor, el grado de disparidad HLA *mismatching*, desarrollo de EICHa, esplenectomía previa, serología positiva CMV (donante y receptor), el tipo de patología de base, la cantidad de transfusiones previas al trasplante, entre otros³. El compromiso de piel y mucosas, pulmón y tracto gastrointestinal son los principales. La EICHc gastrointestinal presenta compromiso hepático y del tubo digestivo. La lesión hepática varía desde hepatitis, hepatitis crónica estable, hepatitis crónica activa y reducción de calibre de los conductos biliares menores con colestasis. La lesión hepática no suele evolucionar a cirrosis salvo algunos reportes de casos y en asociación a otros factores como virus hepatitis C (VHC) o sobrecarga de hierro⁴. Cuando nos referimos al compromiso de EICHc en tubo digestivo lo más frecuente son úlceras dolorosas, liquen plano en mucosa yugal, úlceras y disfagia en esófago pero puede producir lesiones en todo el tubo digestivo menos frecuentes como intestino delgado y colon produciendo diarrea crónica y malaabsorción (con hipoalbuminemia e hipoproteinemia) en los casos de falta de respuesta al tratamiento⁵.

- El síndrome nefrótico se reconoce como una complicación de EICHc. La lesión más frecuente es glomerulonefritis membranosa y menos frecuente glomerulonefritis a cambios mínimos^{6, 7, 8, 9, 10}.
- La cardiopatía como complicación tardía (> 2 años post TMO) tiene una media de detección a través de disminución de la fracción de eyección a los 4 años pero insuficiencia cardiaca clínica aparece como complicación muy tardía (> 10 años) post TMO. Los factores de riesgo son la exposición a antraciclínicos, uso de alquilantes, la cantidad de ciclos de quimioterapia previa al TMO, la obesidad en el momento del trasplante, la asociación con otras comorbilidades, radiote-

TABLA I. Factores de riesgo para desarrollo de enfermedad venoclusiva hepática.

FACTORES DE RIESGO EVOH

Régimen condicionante: busulfán, citarabina, ciclofosfamida, carmustine, etc
 Radioterapia abdominal
 Tipo de trasplante: alogeneico no relacionado vs alogeneico relacionado
 Uso de antimicrobianos previo al trasplante: vancomicina, anfotericina, gancyclovir
 Sexo femenino
 Enfermedad hepática previa

rapia en mediastino, irradiación corporal total (ICT) y la EICHc.^{10,11,12} El desarrollo de diabetes mellitus, HTA, dislipemia y síndrome metabólico debido al uso de corticoides e inmunosupresores como los inhibidores de calcineurina y la sobrecarga de hierro 2° transfusiones influyen indirectamente en la enfermedad cardiovascular en estos pacientes^{5,8}

- Entre las causas infecciosas se encuentran la reactivación de CVM, progresión de daño hepático en pacientes con virus de hepatitis B (VHB) y VHC. La enfermedad por CMV continúa siendo una de las principales complicaciones post trasplante alogeneico. Puede causar enfermedad en distintos órganos como neumonitis, enfermedad gastrointestinal, hepatitis, retinitis y encefalitis, que se pueden desarrollar tanto tempranamente (antes del día +100) o tardíamente (posterior al día +100)^{14,15} Alrededor de un 4- 15% de los pacientes seropositivos desarrolla enfermedad tardía, la mayoría ocurre entre los 4 y 12 meses post TMO. Los factores de riesgo son: enfer-

medad por CMV en los primeros 3 meses post TMO, EICH, el recuento de CD 4 + bajo, carga indetectable de linfocitos T CMV-específicos y el uso de globulina antilinfocitaria. No hay evidencias que la enfermedad por CMV sea causa de cirrosis. En el caso de pacientes con VHB suele manifestarse con enfermedad moderada estable al seguimiento a largo plazo. Los pacientes con antecedentes de enfermedad crónica por VHC suelen presentarse asintomáticos pero con progresión a cirrosis y/o hepatocarcinoma en un 25% de los casos, esta progresión puede aumentar si presentan concomitantemente sobrecarga de hierro secundario a politransfusiones¹⁶. La infección por VHC es la causa más frecuente de cirrosis en pacientes post TMO⁴.

CONTINUEMOS CON EL CASO...

Al examen físico: no presentaba evidencias de EICHc activo, no estigmas de hepatopatía crónica ni signos de falla de bomba. Presentaba distensión

TABLA II. Laboratorio a la admisión 2010

	Valor de referencia	20 días previos a la admisión	Admisión
Hto	35- 45 %	44	42
GB	4 000- 11 000/mm ³	11 000	9 300
Seg	50-70%	78	75
Eo	1- 5%	1	1
Ba	0-1 %	0	0
Lin	22- 40%	16	17
Mo	0-12%	5	7
PLAQ	150000-450000/mm ³	205 000	180 000
TP	70- 100 %		97
APTT	28- 43 seg		29
Na	135- 145 mEq/L		135
K	3.5- 5 mEq/L		3.5
Ca	8.1- 10.2 mg/dl		7.3
P	2.4- 4.5 mg/dl		2.4
Mg	1.7- 2.5 mg/dl		1.9
Glu	55- 100 mg/dl	99	115
Urea	10-50 mg/dl	32	16
Crea	0.50- 0.85 mg/dl	0.89	0.79
Ác úrico	2.2- 5.7 mg/dl	4	4.5
Bili total	0.2- 1.3 mg/dl	0.3	0.8
GOT	14- 36 mg/dl	30	31
GPT	9-52 mg/dl	14	15
GGT	13- 43 mg/dl		13
FAL	38-126 mg/dl	52	32
LDH	300- 600 mg/dl	521	595
Lipasa	23- 300 mg/dl		31
Amilasa	30- 110 mg/dl		27
Prot totales	6.6- 8.7 mg/dl	6.6	5.1
Albúmina	3.5-5 mg/dl	4.06	2.7
Globulinas	2.1- 3.7 mg/dl		1.8
HbsAg			NEGATIVO
HBsAc			NEGATIVO
HCV			NEGATIVO

abdominal marcada, signos de ascitis y edema en miembros inferiores 3/6 infrapatelar bilateral. Resto sin datos relevantes.

La tabla 2 muestra el laboratorio a la admisión 2010.

Ecografía abdominal mostró hígado, vías biliares, páncreas sin particularidades. Bazo tamaño normal. Abundante líquido libre.

Líquido ascítico: marcado incremento de células de aspecto monoblástico, que por citometría de flujo de la muestra confirma la presencia de blastos, lo que determina el compromiso por LMA en cavidad peritoneal.

Se realiza nuevamente PMO, con citometría de flujo y estudio VNTR-PCR (variable number tandem repeats) de MO: no se identifica por ninguno de estos métodos evidencia de compromiso medular por LMA. El estudio VNTR-PCR informa que el 100% de las células de la médula ósea eran de origen de la donante.

Durante la internación la paciente presenta cuadro de abdomen agudo, con peritonismo. Requiere intervención quirúrgica observándose las paredes del íleon perforadas en múltiples sitios, con presencia de una tumoración en el mesenterio del mismo. Se realiza ileostomía, con resección del íleon terminal. El informe anatómo-patológico muestra Infiltración de la subserosa por blastos de aspecto monocítico (Imagen 1). El material remitido como tumoración mesentérica fue informado como Sarcoma Granulocítico de intestino delgado.

Diagnóstico: Recaída tardía de LMA extramedular con compromiso peritoneal e intestinal sin compromiso de médula ósea post trasplante alogeneo

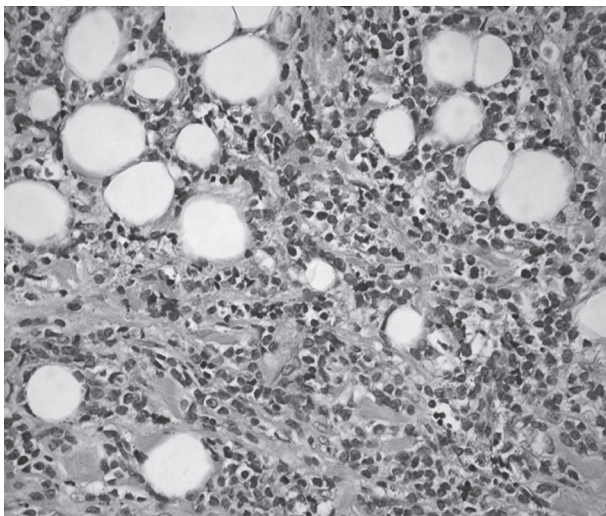


Imagen 1.- Pieza anatómo-patológica de biopsia de intestino delgado

neico relacionado, manteniendo en MO la médula del donante.

Con este diagnóstico se nos plantean nuevos interrogantes ¿Cuál es la frecuencia de presentación de sarcoma granulocítico en este tipo de leucemias?

Si volvemos al diagnóstico inicial de la paciente, cabe destacar características de este subtipo de LMA FAB M 5. La edad media de presentación es 49 años (rango entre 20- 79 años), suelen presentarse con hiperleucocitosis media GB 30 000/ mm³, enfermedad extramedular y a veces coagulopatía como coagulación intravascular diseminada. Con respecto a la enfermedad extramedular lo más frecuente es el compromiso de hígado y piel (20% vs 5%, respectivamente) determinado clínicamente¹⁶, que en el caso recién expuesto no presentaba al diagnóstico.

¿Es frecuente este tipo de recaídas en pacientes post trasplante alogeneico?

Si bien los índices de recaídas de LMA disminuyen notablemente con el trasplante alogeneico vs quimioterapia convencional en pacientes con citogenético desfavorable (rearreglos 11q23) estos índices varían desde un 20-50% dependiendo del tipo trasplante y régimen condicionante. Un número significativo de recaídas son extramedulares (EM) que van desde un 5 a 29%^{18,19}. Los sitios de recaída EM incluyen cerebro, mama, cabeza y cuello, tracto gastrointestinal, hígado, tracto urogenital, canal espinal, hueso, piel, tórax y peritoneo. El tiempo promedio entre el TMO y la recaída EM es mayor que entre TMO y recaída solo en MO 13 y 6 meses respectivamente. La incidencia de recaída EM pura sin compromiso de MO es similar a recaída EM con compromiso MO.

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar este tipo de recaídas?

Un alto porcentaje de pacientes (70%) con recaída EM única presenta antecedentes de EICH crónico grado moderado a severo comparado con un 49% de pacientes con recaída sólo en MO y un 25% recaída EM con compromiso MO. Cabe destacar que solo un 5-25% de pacientes con recaída EM presentaban compromiso EM al diagnóstico de LMA. Algunos autores reportaron mayor incidencia en pacientes que recibieron como régimen condicionante ciclofosfamida- busulfán versus irradiación corporal total (ICT), pero esto no ha sido confirmado por otros estudios. Otros aspectos que predirían este tipo de recaídas son los subtipos FAB M4 y M5, características citogenéticas y status de la enfermedad al momento del trasplante. La mayoría de estos predictores de recaída EM son de reporte de series de casos^{18,19}.

¿Cuál es el rol de EICH en recaída EM?

El efecto anti leucémico de la EICH es menos efectivo en prevenir recaídas EM que recaídas en MO. La presencia de células leucémicas en sitios EM podría deberse a la disminución de algunas moléculas de adhesión como integrinas y al aumento de algunas como CD 56+ de las células leucémicas que permitiría el escape de éstas desde la MO (pérdida del *homing* medular) y la adhesión a fibroblastos en sitios EM^{18, 20}.

Si bien hay pocos trabajos que lo respalden los factores que podrían influenciar en este tipo de recaídas son la baja concentración de las drogas del régimen condicionante en sitios extramedulares y la baja activación de linfocitos T del donante en estos sitios y por lo tanto, la disminución del efecto injerto vs leucemia²⁰.

¿Pronóstico de esta entidad?

La recaída EM aislada tiene mejor pronóstico que la recaída sólo en MO o EM más comprometido de MO. Pequeños reportes de casos hablan de una supervivencia global a 6 meses de 69% con recaída EM aislada, 27% recaída en MO y 8% en pacientes con recaída EM con compromiso MO¹⁸. El factor pronóstico que parecería ser más importante es el tiempo de recaída post TMO, peor si se producen a menos de 1 año post TMO²⁰.

¿Cuál sería el tratamiento de este tipo de recaídas?

El tratamiento de estos pacientes depende del tiempo de remisión (mayor o menor a 1 año), el sitio de recaída, el *performance status* y las preferencias del paciente.

Debido a la falta de guías en este tratamiento las distintas estrategias incluyen quimioterapia intensiva, infusión de linfocitos del donante (ILD), quimioterapia paliativa, interferón, radioterapia, sólo medidas de soporte y segundo trasplante alogeneico¹⁹.

VOLVEMOS AL CASO EXPUESTO....

La paciente recibe nuevamente quimioterapia endovenosa. Presenta muy mala evolución desde el punto de vista quirúrgico, con múltiples cirugías por fístulas enterocutáneas y enterovaginal, colecciones, diarrea, agravadas por desnutrición debida a Síndrome de intestino corto.

La paciente rechaza ulteriores ciclos de quimioterapia. Posteriormente fue derivada a otra institución para cirugía de reconstrucción intestinal y refuncionalización.

Luego de la misma, evoluciona favorablemente, con ganancia de peso y con un buen estado general (alimentación normal; calidad de vida normal).

En Abril de 2011 (4.5 años post-TMO) consulta por presentar tumoración vulvar y vaginal, con compresión extrínseca de la vagina del lado derecho (Imagen 2). Por biopsia transcutánea de la lesión perineal-pelviana, se diagnostica: Sarcoma mieloide (granulocítico). Se realiza nuevamente PMO, citometría y VNTR-PCR de MO: no se identifica por ninguno de estos métodos evidencia de compromiso medular-sistémico por LMA. El estudio VNTR-PCR evidencia nuevamente que el 100% de las células de médula ósea eran de la donante (100% *engraftment*). Se interpreta el cuadro clínico como: Recaída pelviana EM de LMA, sin compromiso sistémico (2ª Recaída extramedular).

Recibe como tratamiento radioterapia local: 3500 cGy (dosis total), con rápida respuesta a la misma, con desaparición completa de la masa tumoral vulvar.

A 1.5 meses post radioterapia vulvo-vaginal, presenta lesión cutánea dorsal que se biopsia e informa: Infiltración dérmica e hipodérmica por células de aspecto blástico. Se confirma con inmunomarcación el diagnóstico de: Sarcoma Granulocítico en piel, sin compromiso de la médula ósea (3ª Recaída extramedular). La paciente acepta ser tratada nuevamente con quimioterapia sistémica. Recibe re-inducción con quimioterapia convencional, con buena respuesta.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: recaídas recurrentes extramedulares aisladas post trasplante alogeneico por LMA M5 con citogenético de riesgo desfavorable, manteniendo en MO 100% de células del donante.

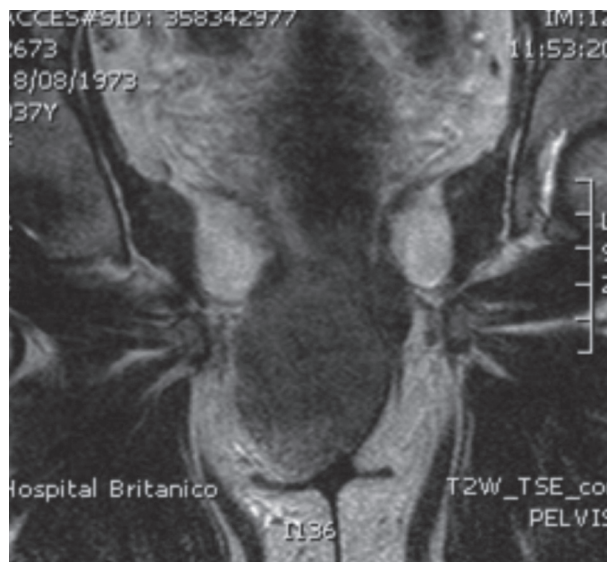


Imagen 2.- Resonancia magnética de pelvis.

Debido al buen estado general se propone segundo TMO incluyendo irradiación corporal total en el régimen condicionante. La paciente fallece por infección fúngica invasiva previo al trasplante.

CONCLUSIONES DEL ATENEO

Lo llamativo e infrecuente del presente caso clínico, adecuadamente documentado, son las recaídas de LMA en áreas extramedulares (LMA original de la paciente), manteniendo en la médula ósea la médula originada de la donante, situación que configura una "chimera mixta" a partir de una "chimera completa".

Más aún, las mismas configuran clínicamente un sarcoma granulocítico en áreas extramedulares. En todos los estudios de VNTR-PCR realizados en ese momento se constató 100% de las células del donante. Esto también permitiría especular que el efecto de "injerto contra leucemia" produjo un efecto protector en médula ósea, y no así como efecto protector en sitios extramedulares.

Debe considerarse por lo tanto la posibilidad de recaídas extramedulares aisladas en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónico.

Si bien estas variantes de recaída tendrían mejor sobrevida que aquellas sistémicas que comprometen a la MO, su presentación en forma recurrente afectan seriamente el pronóstico, disminuyendo así la sobrevida como en el caso recientemente expuesto.

Tratamientos más agresivos al momento de la primera presentación, como un segundo TMO, quizás podrían prevenir futuras recaídas, aún en ausencia de casuística que lo respalde.

BIBLIOGRAFÍA

- Shaji Kumar, Md; Laurie D. Deleve, Md; Patrick S. Kamath, Md; And Ayalew Tefferi, Md. Hepatic Venous-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:589-598.
- Rish K. Pai, Koen van Besien, John Hart, Andrew S. Artz, and Peter H. O'Donnel. Clinicopathologic features of late-onset venous-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after high dose intravenous busulfan and hematopoietic cell transplant. *Leukemia & Lymphoma, Ahead of Print* : Pages 1-6
- Boström L, Ringdén O, Jacobsen N, Zwaan F, Nilsson B. A European multicenter study of chronic graft-versus-host disease. The role of cytomegalovirus serology in recipients and donors--acute graft-versus-host disease, and splenectomy. *Transplantation.* 1990;49(6):1100
- Simonei. Strasser, Keith M. Sullivan, David Myerson, Catherine L. Spurgeon, Barry Storer, H. Gary Schoch, Carol S. Murakami and George B. McDonald. Cirrhosis of liver in Long-Term Marrow Transplant Survivors. *BLOOD* 1999 93: 3259-3266.
- Hande H Tuncer, Naveed Rana, Cannon Milani, Angela Darko, Samer A Al-Homsi. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol* 2012 April 28; 18(16): 1851-1860
- Barbara JA, Thomas AC, Smith PS, Gillis D, Ho JO, Woodroffe. Membranous nephropathy with graft-versus-host disease in a bone marrow transplant recipient. *AJ Clin Nephrol.* 1992;37(3):115
- Colombo AA, Rusconi C, Esposito C, Bernasconi P, Caldera D, Lazzarino M, Alessandrino EP. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2006;81(8):1087
- Srinivasan R, Balow JE, Sabnis S, Lundqvist A, Igarashi T, Takahashi Y, Austin H, Tisdale J, Barrett J, Geller N, Childs R. Nephrotic syndrome: an under-recognized immune-mediated complication of non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2005;131(1):74
- Kirsten Brukamp, Alden M. Doyle, Roy D. Bloom, Nancy Bunin, John E. Tomaszewski, and Borut Cizman. Nephrotic Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation: Do Glomerular Lesions Represent Renal Graft-versus-Host Disease?. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 685-694, 2006. doi: 10.2215/CJN.00380705
- André Tichelli, Alicia Rovó and Alois Gratwohl. Late Pulmonary, Cardiovascular, and Renal Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Recommended Screening Practices. *Hematology* 2008
- S. Armenian, C. Sun, L. Francisco, J. Steinberger, S. Kurian, L. Wong, J. Sharp, R. Sposto, S. Forman, S. Bhatia. Late clinical heart failure (CHF) following hematopoietic cell transplantation (HCT). *J Clin Oncol* 26: 2008
- Saro H. Armenian, Can-Lan Sun, Liton Francisco, Julia Steinberger, Seira Kurian, F. Lennie Wong, Jon Sharp, Richard Sposto, Stephen J. Forman, and Smita Bhatia. Late Congestive Heart Failure After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 26:5537-5543.
- Bipin N Savani, Michelle L Griffith, Shubhada Jagasia and Stephanie J Lee How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood First Edition Paper*, prepublished online December 30, 2010; DOI 10.1182/blood-2010-10-263095.
- Michael Boeckh and Per Ljungman How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. Submitted October 11, 2008; accepted January 27, 2009. Prepublished online as *Blood First Edition paper*, March 18, 2009; DOI 10.1182/blood-2008-10-143560. Per Ljungman, Lena Perez-Bercoff, Jerker Jonsson, Gayane Avetisyan, Elda Sparrelid, Johan
- Aschan, Lisbeth Barkholt, Kajsa Larsson, Jacek Winiarski, Zhibing Yun, Olle Ringdén. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica/the hematology journal* | 2006; 91
- J. Douglas Rizzo, John R. Wingard, Andre Tichelli, Stephanie J. Lee, Maria Teresa Van Lint, Linda J. Burns, Stella M. Davies, James L. M. Ferrara, Gérard Socié. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation: Joint Recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 12:138-151 (2006)
- Martin S. Tallman, Haesook T. Kim, Elisabeth Paietta, John M. Bennett, Gordon Dewald, Peter A. Cassileth, Peter H. Wiernik, and Jacob M. Acute Monocytic Leukemia (French-

- American-Britishclassification M5) Does Not Have a Worse Prognosis Than Other Subtypes of Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Eastern Cooperative Oncology Group Rowe . J Clin Oncol 22:1276-1286.
18. Melhem Solh, Todd E. DeFor, Daniel J. Weisdorf, Dan S. Kaufman. Extramedullary Relapse of Acute Myelogenous Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Better Prognosis Than Systemic Relapse. Biol Blood Marrow Transplant 18:106-112, 2012
 19. G Chong, G Byrnes, J Szer and A Grigg. Extramedullary relapse after allogeneic bone marrow transplantation for haematological malignancy. Bone Marrow Transplantation (2000) 26, 1011-1015
 20. Je-Hwan Lee, Seong-Jun Choi, Jung-Hee Lee, Mee Seol, Young-Shin Lee, Seong-Gil Ryu, Chan-Jeoung Park, Hyun-Sook Chi, Moo-Song Lee, SungCheol Yun, Jung-Shin Lee, Kyoo-Hyung Lee. Anti-leukemic effect of graft-versus-host disease on bone marrow and extramedullary relapses in acute leukemia. haematologica/the hematology journal | 2005; 90(10).