

## Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego u dzieci z zespołem ataksja–teleangiectazja (AT) – trudny problem kliniczny

Hematological malignancies in children with ataxia–telangiectasia – a difficult clinical problem

Aneta Szudy, Jakub Litak, Joanna Zawitkowska, Jerzy Kowalczyk

### STRESZCZENIE

Ataksja–teleangiectazja (*Louis-Bar syndrome*) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym zespołem niedoboru odporności dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny. Defekt genowy dotyczy długiego ramienia chromosomu 11q22-23. Do charakterystycznych cech zespołu należy niezdolność ruchowa, teleangiectazje zlokalizowane na skórze i gałkach ocznych, niedobór odporności i skłonność do rozwoju nowotworów.

W pracy przedstawiono przypadek występowania choroby rozrostowej układu krwiotwórczego u rodzeństwa z zespołem ataksja–teleangiectazja: 6-letniej dziewczynki i 8-letniego chłopca. Dziewczynka zmarła po upływie 3 miesięcy od rozpoznania chłoniaka Hodgkina (*Hodgkin's lymphoma*) w wyniku progresji. U chłopca rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową (*T-cell acute lymphoblastic leukemia*). Uzyskano remisję onkologiczną, w trakcie leczenia wystąpiły jednak poważne, zagrażające życiu powikłania.

**Słowa kluczowe:** ataksja–teleangiectazja, chłoniak Hodgkina, ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa, nowotwory limfoproliferacyjne, pierwotny niedobór odporności

### ABSTRACT

Ataxia–telangiectasia (*Louis-Bar syndrome*) is a rare, genetically determined immunodeficiency syndrome inherited in an autosomal recessive trait. Gene defect concerns the long arm of chromosome 11q22-23. Characteristic symptoms include ataxia, telangiectasiae localized on the skin and eyeballs, immunodeficiency, and increased susceptibility to malignancies.

Report presents a case of siblings: 6-year-old girl and 8-year-old boy diagnosed with ataxia–telangiectasia syndrome. Both of them developed proliferative disease of the hematopoietic system. The girl was diagnosed with Hodgkin's lymphoma and died after a three months as a result of progression. The boy developed T-cell acute lymphoblastic leukemia. Disease remission was obtained, but severe life-threatening complications occurred.

**Key words:** ataxia–telangiectasia, Hodgkin's lymphoma, T-cell acute lymphoblastic leukemia, lymphoid malignancy, primary immunodeficiency

© by Polskie Towarzystwo Hematologów  
i Transfuzjologów  
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 24.05.2012  
Zaakceptowano: 13.08.2012

Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii  
Dziecięcej  
Dziecięcy Szpital Kliniczny im. prof. Antoniego Gębali  
w Lublinie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:  
Aneta Szudy  
Dziecięcy Szpital Kliniczny im. prof. Antoniego Gębali  
ul. Chodźki 2,  
20-093 Lublin  
Tel. 81 71 85 1 01; Fax: 81 743 13 80  
anetaszudy@gmail.com

Acta  
Haematologica  
Polonica;  
43 (3): 291–295

### Wstęp

Ataksja–teleangiectazja jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym zespołem niedoboru odporności dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny. Choroba występuje u 1 na 300 000 żywo urodzonych noworodków. Defekt genowy dotyczy długiego ramienia chromosomu 11q22-23. Komórki chorych są niezwykle wrażliwe na promieniowanie jonizujące. Upośledzone są mechanizmy naprawcze DNA ko-

mórki, co prowadzi do niestabilności chromosomów. Choroba ma złożony obraz kliniczny o bardzo dużej heterogenności. Do charakterystycznych cech zespołu należy niezdolność ruchowa, której przyczyną jest postępująca degeneracja mózdzku, teleangiectazje zlokalizowane na skórze i gałkach ocznych oraz niedobór odporności.

U chorych istnieje zdecydowanie wyższe w porównaniu z populacją ogólną ryzyko onkogenezy, wynosi

ok. 10–20% [1]. Spośród wszystkich nowotworów złośliwych spotykanych u pacjentów z zespołem dominują nowotwory układu limfatycznego, ryzyko ich powstania wzrasta ponad 100-krotnie [2]. Chłoniaki nieziarnicze NHL (*non-Hodgkin's lymphoma*) stanowią blisko 40% przypadków rozpoznawanych nowotworów, ostre białaczki limfoblastyczne ALL (*acute lymphoblastic leukemia*) 20%, chłoniak Hodgkina HL (*Hodgkin's lymphoma*) 10% [3].

W pracy przedstawiono przypadek występowania choroby rozrostowej układu krwiotwórczego u rodzeństwa z zespołem ataksja–teleangiektazja.

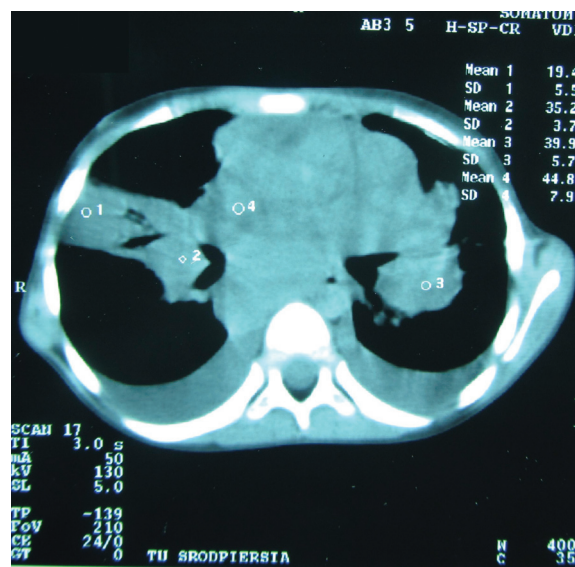
### Przypadek 1

Dziewczynka 6-letnia z zespołem ataksja–teleangiektazja została przyjęta do Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej z podejrzeniem guza w śródpiersiu. W wywiadzie od około 5 miesięcy występowały nawracające zapalenia oskrzeli leczone ambulatoryjnie antybiotykami, bez klinicznej poprawy. W tym okresie zauważono postępujące osłabienie i spadek masy ciała dziecka o 4 kg, co stanowiło blisko 10% masy wyjściowej. Infekcje dróg oddechowych pojawiały się u dziecka od urodzenia, występowały częste, nawracające zapalenia oskrzeli, trzykrotnie dziewczynka wymagała hospitalizacji z powodu zapalenia płuc. Przy przyjęciu była w złym stanie ogólnym, cierpiąca i apatyczna, występowała wysoka gorączka  $>39,5^{\circ}\text{C}$ , duszność, przyspieszenie oddechów i bledo sine zabarwienie powłok.

W badaniu fizykalnym stwierdzono liczne powiększone obwodowe węzły chłonne, powiększoną wątrobę i śledzionę, a osłuchowo nad prawym polem płucnym ściszenie szmerów oddechowych. U dziecka były obecne zaburzenia równowagi, chodu, koordynacji ruchowej, oczopląs i nieprawidłowa „zamazana” mowa. Uwagę zwracała sucha, marmurkowata skóra dziewczynki z licznymi plamami typu *café au lait* i dyskretnie poszerzone naczynia krwionośne spojówek.

Wyniki badania morfologii krwi obwodowej były następujące: hemoglobina – 7,3 g/dl, hematokryt – 23,2%, erytrocyty –  $3,79 \times 10^6/\mu\text{l}$ , leukocyty –  $1,88 \times 10^3/\mu\text{l}$ , płytki krwi –  $161 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; w rozmazie układu białokrwinkowego: segmenty – 64%, limfocyty – 17%, monocyty – 15%, eozynofile – 3%, bazofile – 1%. W badaniach biochemicznych krwi stwierdzono następujące nieprawidłowości: podwyższone stężenia białka C-reaktywnego CRP (*C-reactive protein*) – 68 mg/l, obniżone stężenie immunoglobulin: IgA – 17 mg/dl; IgG – 246,6 mg/dl.

Badanie tomografii komputerowej ujawniło obecność w śródpiersiu przednim masy naciekającej prawidłowy miąższ płucny z towarzyszącym masywnym odczynem płynowym w obu jamach opłucnych (Ryc. 1).



**Ryc. 1.** TK klatki piersiowej: obecność patologicznej masy tkankowej naciekającej miąższ płucny z odczynem płynowym w obu jamach opłucnych

**Fig. 1.** Chest CT scan: a pathological mass infiltrating lung tissue with bilateral pleural effusion

Potwierdzone zostało także powiększenie wymiaru wątroby (126×136 mm) i śledziony (81×49 mm), wokół aorty uwidoczniono liczne masy węzłowe.

Obecność nieprawidłowości stwierdzono w badaniu MRI głowy – w obrębie struktur mózdku zaawansowane zmiany o charakterze zaników korowo-podkorowych, którym towarzyszyło poszerzenie komory IV.

Pobrano węzeł chłonny śródpiersia do badania histopatologicznego i wykonano diagnostyczną punkcję szpiku kostnego. Mielogram oceniono jako prawidłowy, natomiast badanie histopatologiczne pobranego węzła wykazało obecność komórek postaci mieszanej chłoniaka Hodgkina (*Hodgkin's lymphoma mixed cellularity*; MCHL). W chwili diagnozy choroba była w stadium zaawansowania IVB.

Zastosowano chemioterapię w oparciu o naprzemienne cykle cytostatyków: B-DOPA (bleomycyna, dakarbazyna, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon) i MVPP (chlormetyna, winblastyna, prednizon, prokarbazyna). Stosowano standardowe dawki leków, bez przerw w trakcie terapii. Leczenie przebiegało z licznymi, ciężkimi powikłaniami głównie w postaci zapalenia śluzówek przewodu pokarmowego i zaburzeń w oddawaniu stolca. Odpowiedź na leczenie była niezadowalająca, obserwowano powiększanie się masy guza, narastała hepato- i splenomegalia, nasilała się mielosupresja. Stan dziecka stopniowo się pogarszał, postępowało wyniszczenie. Po ukończeniu IV cyklu chemioterapii (II blok MVPP) u dziecka rozwinęło się ciężkie zapalenie płuc z towarzyszącym masywnym krwawieniem z jamy nosowej i przewodu

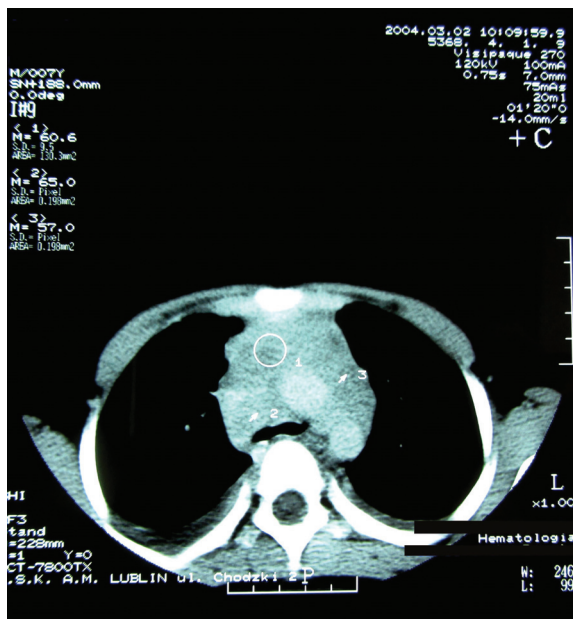
pokarmowego. Pomimo zastosowanego leczenia: intensywnej antybiotykoterapii przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej oraz preparatów krwio pochodnych dziewczynka zmarła w wyniku progresji.

Czas od rozpoznania choroby nowotworowej do zgonu dziecka wynosił 3 miesiące.

## Przypadek 2

Chłopiec 8-letni został przyjęty do Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej celem diagnostyki i leczenia powiększonych węzłów chłonnych zlokalizowanych w okolicy szyi. W okresie ostatnich kilku tygodni zaobserwowano u dziecka narastającą apatię, osłabienie i nasiloną męczliwość. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono obecność twardych, obustronnie powiększonych węzłów chłonnych podżuchwowych. Kontakt z dzieckiem był ograniczony. U chłopca obecne były zaburzenia chodu i równowagi, brak koordynacji ruchowej, drżenia i nieprawidłowa, powolna mowa.

Wyniki badania morfologii krwi były następujące: hemoglobina – 10,0 g/dl, hematokryt – 31,0%, erytrocyty –  $3,9 \times 10^6/\mu\text{l}$ , leukocyty –  $4,74 \times 10^3/\mu\text{l}$ , płytki krwi –  $181 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; w rozmazie układu białokrwinkowego: segmenty – 60%, limfocyty – 28%, monocyty – 10%, eozynofile – 1%, bazofile – 1%. W badaniach biochemicznych uzyskano znacznie podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej LDH (*lactate dehydrogenase*) – 628 U/l i poniżej normy poziom IgA – 31 mg/dl.



Ryc. 2. TK klatki piersiowej: powiększone węzły chłonne w obrębie śródpiersia górnego  
Fig. 2. Chest CT scan: enlarged upper mediastinal lymph nodes

Badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej potwierdziło obecność konglomeratu powiększonych węzłów chłonnych w obrębie śródpiersia górnego (Ryc. 2). Badanie USG jamy brzusznej nie ujawniło nieprawidłowości. W badaniu MRI głowy obecne były charakterystyczne dla zespołu AT zaniki okolicy mózdzku.

Na podstawie badań cytomorfologicznych, cytochemicznych, cytogenetycznych i immunofenotypizacji szpiku kostnego u chłopca rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową TdT (+), CD3 (+), CD38(+) (*T-cell acute lymphoblastic leukemia*). Chłopiec został zakwalifikowany do grupy pośredniego ryzyka IR (*intermediate risk*) i rozpoczął leczenie przeciwnowotworowe zgodnie z protokołem ALL IC 2002.

Leczenie przeciwnowotworowe pacjenta przebiegało z licznymi powikłaniami. W przebiegu protokołu I występowały min. nawracające zapalenia jamy ustnej, uporczywe wymioty, bóle brzucha, infekcje, polineuropatia i epizody neutropenii. Ze względu na stan zdrowia dziecka w czasie protokołu I konieczna była 8-dniowa przerwa w podawaniu cytotatyków. Najcięższym powikłaniem terapii było martwicze zapalenie jelita ślepego (łac. *typhilitis*), które pojawiło się w 27. dobie protokołu II. Stan ogólny dziecka wyraźnie się pogorszył. U chłopca wystąpiła głęboka neutropenia z towarzyszącą gorączką, silne dolegliwości bólowe ze strony jamy brzusznej, tkiwość brzucha, zaburzenia oddawania stolca w postaci naprzemiennych zaparć i biegunek. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono obecność licznych rozdętych pętli jelitowych i rozdętej, wypełnionej treścią kątnicy bez widocznej perystaltyki. Zastosowano intensywną antybiotykoterapię, leki objawowe i żywienie parenteralne, leczenie onkologiczne zdecydowano się przerwać na 20 dni. Epizody głębokiej neutropenii powtarzały się także w czasie trwania leczenia podtrzymującego, z tego powodu u chłopca konieczne były kolejne przerwy w terapii i redukcja dawki merkaptopuryny i metotreksatu o 50%.

Ostatecznie leczenie przeciwnowotworowe zostało ukończone z dwumiesięcznym opóźnieniem, obecnie dziecko znajduje się w remisji onkologicznej 4 lata od rozpoznania.

## Omówienie

Współistnienie chłoniaka Hodgkina u dziecka z rozpoznaniem niedoborem odporności ataksja–teleangiektazja jest bardzo niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. W większości pediatrycznych przypadków chłoniak Hodgkina występuje w histopatologicznej postaci stwardnienia guzkowego (*nodular sclerosis HL*; NSHL) i rozpoznawany jest we wczesnym stadium zaawansowania [4]. Odsetek 5-letniego przeżycia przekracza 90% [5]. Przebieg kliniczny choroby

u pacjentów z zespołem ataksja–teleangiektazja różni się w sposób znaczny. W tej grupie chorych dominuje patomorfologiczna postać chłoniaka Hodgkina z zanikiem limfocytów (*lymphocyte depleted HL*; LDHL) i postać mieszana (*mixed cellularity HL*; MCHL), tak jak w przypadku opisanej powyżej pacjentki. Często współwystępują objawy ogólne, a w momencie rozpoznania choroba jest rozsiana [6]. Przyczyną trudności wczesnej diagnozy są zwykle niespecyficzne objawy ze strony układu oddechowego, które imitują symptomy kolejnych infekcji, ściśle związanych z chorobą podstawową [7].

Sandoval i Swift dokonali analizy 412 pacjentów z rozpoznaniem zespołu ataksja–teleangiektazja. U 11 pacjentów o średniej wieku 12,2 roku (3,9–20,5 roku) rozwinął się chłoniak Hodgkina. W chwili diagnozy u 8 pacjentów choroba była w IV stadium zaawansowania klinicznego, u 1 pacjenta w stadium IIIB, w pozostałych 2 przypadkach brak dokumentacji. Zastosowano różne formy terapii przeciwnowotworowej – radio- i chemioterapię. W żadnym przypadku nie uzyskano remisji onkologicznej, średnia przeżycia wynosiła 3 mies. Do głównych przyczyn śmierci należały powikłania płucne [6].

Irsfeld i wsp. przedstawili historię choroby 2 dziewczynek z zespołem ataksja–teleangiektazja i chłoniakiem Hodgkina. Choroba nowotworowa została rozpoznana w wieku 8,8 i 5,8 roku. U obydwu w obrazie histopatologicznym obecna była postać mieszanokomórkowa (*mixed cellularity HL*; MCHL). Pierwsza pacjentka zmarła w przebiegu ciężkiego zapalenia płuc po upływie 16 mies. od zakończenia leczenia. Druga dziewczynka zmarła po 6 miesiącach od diagnozy z powodu infekcji CMV [8].

Dotychczas opisano w literaturze jeden przypadek kliniczny dziecka z zespołem ataksja–teleangiektazja i współwystępującym chłoniakiem Hodgkina, u którego uzyskano przeżycie powyżej 16 miesięcy. [9].

Kolejne wyzwanie dla onkologów dziecięcych stanowi sposób prowadzenia leczenia przeciwnowotworowego pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności. Standardowa chemioterapia zdecydowanie częściej w tej grupie chorych wiąże się ze śmiertelnymi działaniami niepożądanymi [10]. Stosowanie zredukowanych dawek cytostatyków minimalizuje działania uboczne, ale nie gwarantuje satysfakcjonującego efektu klinicznego.

Grupa badaczy *The Italian Associazione Italiana Ematologia Oncologia* (AIEOP) przedstawiła w swojej pracy 5 pacjentów z rozpoznaniem ataksja–teleangiektazja i ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (*T-cell ALL*), tylko u jednego uzyskano remisję, dwóch pacjentów zmarło z powodu powikłań terapii [11].

Sandoval i Swift porównali wyniki leczenia 32 pacjentów z zespołem ataksja–teleangiektazja otrzymujących standardową (grupa 21 chorych) i zre-

dukowaną (grupa 11 chorych) chemioterapię. U trzech spośród 21 pacjentów konieczne było zmniejszenie dawek ze względu na powikłania ciężkiej neutropenii. U siedmiu pacjentów spośród 14 otrzymujących cyklofosfamid rozwinęło się krwotoczne zapalenie pęcherza, a u trzech otrzymujących bleomycynę wystąpiły ciężkie powikłania płucne. Badacze zaobserwowali także, że mediana przeżycia u pacjentów otrzymujących standardową chemioterapię (12 mies.) była znacząco wyższa, w porównaniu z grupą chorych otrzymujących niższe dawki cytostatyków (5 mies.) [12].

W przypadku przedstawianego chłopca w leczeniu zastosowano standardową chemioterapię, co wiązało się z licznymi działaniami niepożądanymi terapii, uzyskano jednak remisję onkologiczną. W przebiegu leczenia u dziecka doszło do wystąpienia min. martwiczego zapalenia jelit – *typhilitis*. Janic i wsp. opisali już podobny przypadek kliniczny 4-letniej dziewczynki z zespołem ataksja–teleangiektazja i towarzyszącą ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową, u której w trakcie leczenia doszło do rozwoju tego powikłania. Ze względu na nieskuteczność leczenia zachowawczego konieczna była u dziecka chirurgiczna resekcja jelit [13]. *Typhilitis* jest bardzo rzadkim powikłaniem u dzieci leczonych z powodu nowotworów, wiążącym się z wysoką śmiertelnością, wynoszącą blisko 20% [14]. Do klasycznej triady objawów choroby należą ból brzucha, gorączka, neutropenia. McCarville i wsp. dokonali analizy 3171 dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej. Odsetek dzieci, u których doszło do rozwoju tego schorzenia, wyniósł 2,6% (n= 83) [15].

## Podsumowanie

Współistnienie choroby rozrostowej układu krwiotwórczego i zespołu ataksja–teleangiektazja wiąże się ze zdecydowanie gorszym rokowaniem. W tej grupie pacjentów istnieje szczególnie trudność wczesnej diagnozy. Nawracające infekcje, które są ściśle związane z chorobą podstawową, najczęściej długo nie wzbudzają niepokoju onkologicznego. Częściej występują nowotwory o agresywnym utkaniu histopatologicznym, a w momencie rozpoznania choroba jest zaawansowana.

Ponadto samo leczenie onkologiczne u pacjentów z niedoborem odporności stanowi poważny problem kliniczny, obniżona jest znacznie tolerancja na chemioterapię. Toksyczność cytostatyków częściej wiąże się z zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi.

Aktualnie brak jest standaryzacji postępowania terapeutycznego wśród pacjentów z rozpoznaniem ataksja–teleangiektazja i współistnieniem choroby onkologicznej. W przypadku tak heterogenicznej grupy chorych konieczna jest indywidualizacja terapii,



mająca na celu zminimalizowanie skutków ubocznych przy jak największej skuteczności leczenia. Możliwa jest modyfikacja standardowego leczenia, poprzez redukcję dawek cytostatyków i stosowanie przerw w leczeniu oraz, zgodnie z aktualnymi zaleceniami *Inborn Errors Working Party EBMT (European Group of Blood and Marrow Transplantation)*, allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych allo-HSCT (*allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) [16].

#### Piśmiennictwo

1. Micol R, Ben Slama L, Suarez F et al. Morbidity and mortality from ataxia-teleangiectasia are associated with ATM genotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):382-9.
2. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood.* 1996;87(2):423-38.
3. Bienemann K, Burkhardt B, Modlich S et al. Promising therapy results for lymphoid malignancies in children with chromosomal breakage syndromes (Ataxia teleangiectasia or Nijmegen-breakage syndrome): a retrospective survey. *Br J Haematol.* 2011;155(4):468-76.
4. Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's disease. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(4):891-906
5. Hodgson DC, Hudson MM, Constone LS. Pediatric Hodgkin lymphoma: maximizing efficacy and minimizing toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(3):230-42.
6. Sandoval C, Swift M. Hodgkin disease in ataxia-teleangiectasia patients with poor outcomes. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40(3):162-6.
7. Yalc B, Kutluk T, Ozden S et al. Hodgkin's disease and ataxia teleangiectasia with pulmonary cavities. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:399-403.
8. Irsfeld H, Korholz D, Janssen G, Wahn V, Schroten H. Fatal outcome in two girls with Hodgkin disease complicating ataxia-teleangiectasia (Louis-Bar syndrome) despite favorable response to modified-dose chemotherapy. *Med Pediatr Oncol.* 2000;34:62-4.
9. Weyl Ben Arush M, Rosenthal J, Dale J et al. Ataxia teleangiectasia and lymphoma: an indication for individualized chemotherapy dosing - report of treatment in a highly inbred Arab family. *Pediatr Hematol Oncol.* 1995;12(2):163-9.
10. Seidemann K, Tiemann M, Henze G, Sauerbrey A, Muller S, Reiter A. Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33(6):536-44.
11. Ziino O, Rondelli R, Micalizzi C, Luciani M, Conter V, Arico M. Acute lymphoblastic leukemia in children with associated genetic conditions other than Down's syndrome. The AIEOP experience. *Leukemia.* 2005;19(12):2346-7.
12. Sandoval C, Swift M. Treatment of lymphoid malignancies in patients with ataxia teleangiectasia. *Med Pediatr Oncol.* 1998;31:491-7.
13. Janic D, Dokmanovic L, Jovanovic N, Lazic J. T-cell acute lymphoblastic leukemia in a child with ataxia-teleangiectasia: case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(10):713-5.
14. Altinel E, Yarali N, Isik P, Bay A, Kara A, Tuns B. Typhlitis in acute childhood leukemia. *Med Princ Pract.* 2012;21(1):36-9.
15. McCarville MB, Adelman CS, Li C et al. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer.* 2005;104(2):380-7.
16. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2006;(37):439-449.