

# Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em crianças com imunodeficiências primárias: a experiência do Hospital Israelita Albert Einstein

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies: Hospital Israelita Albert Einstein experience

Juliana Folloni Fernandes<sup>1</sup>, Fabio Rodrigues Kerbauy<sup>2</sup>, Andreza Alice Feitosa Ribeiro<sup>3</sup>, Jose Mauro Kutner<sup>4</sup>, Luis Fernando Aranha Camargo<sup>5</sup>, Adalberto Stape<sup>6</sup>, Eduardo Juan Troster<sup>7</sup>, Gabriele Zamperlini-Netto<sup>8</sup>, Alessandra Milani Prandini de Azambuja<sup>9</sup>, Bruna Carvalho<sup>9</sup>, Mayra de Barros Dorna<sup>10</sup>, Marluce dos Santos Vilela<sup>11</sup>, Cristina Miuki Abe Jacob<sup>10</sup>, Beatriz Tavares Costa-Carvalho<sup>12</sup>, Jose Marcos Cunha<sup>13</sup>, Magda Maria Carneiro-Sampaio<sup>10</sup>, Nelson Hamerschlag<sup>14</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Relatar a experiência de um hospital terciário no tratamento de pacientes pediátricos com imunodeficiências primárias com transplante de células-tronco hematopoéticas. **Métodos:** De 2007 a 2010, foram realizados oito transplantes em sete pacientes pediátricos com imunodeficiências primárias: imunodeficiência combinada grave (n = 2); imunodeficiência combinada (n = 1); doença granulomatosa crônica (n = 1); síndrome hiper-IgM (n = 2); síndrome IPEX (n=1). **Resultados:** Dois pacientes foram transplantados com medula óssea de irmãos HLA-ídenticos; seis transplantes foram feitos com doadores não aparentados (medula óssea: n = 1; sangue de cordão umbilical: n = 5). Todos os pacientes haviam tido episódios de infecção grave previamente ao tratamento. Um paciente recebeu apenas globulina antitumoral antes do transplante de células-tronco hematopoéticas, três transplantes foram feitos com quimioterapia de intensidade

reduzida e quatro após quimioterapia mieloablativa. Dois pacientes morreram precocemente e não foram avaliados em relação à enxertia. Três pacientes tiveram enxertia completa, dois evoluíram com falha primária de pega, um deles recebeu um segundo transplante com pega do enxerto. Dois pacientes morreram de toxicidade do transplante (síndrome da obstrução sinusoidal hepática), um paciente morreu de insuficiência respiratória por infecção por parainfluenza já existente antes do transplante. Quatro pacientes estavam vivos e bem entre 60 dias e 14 meses após o transplante. **Conclusão:** A condição do paciente ao transplante é o fator mais importante no sucesso do tratamento. O diagnóstico precoce dos pacientes e a possibilidade de encaminhá-los mais rapidamente para tratamento em centros de referência podem melhorar substancialmente a sobrevida e a qualidade de vida deles.

**Descritores:** Síndromes de imunodeficiência; Transplante de células-tronco hematopoéticas; Criança

*Estudo realizado no Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil*

<sup>1</sup> Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil; Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Hemoterapia, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil; Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Banco de Sangue, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil; Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Centro de Pesquisa Clínica do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein - IIEPAE - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>6</sup> Pediatria, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>7</sup> Pediatria, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São paulo (SP), Brasil; Instituto de Tratamento de Câncer Infantil, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>8</sup> Oncopediatria, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil; Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil; Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>9</sup> Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil; Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>10</sup> Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>11</sup> Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>12</sup> Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>13</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>14</sup> Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Juliana Folloni Fernandes – Unidade de Hematologia e Transplante de Médula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP 05409-011 – São Paulo (SP), Brasil - Tel.: (11) 2151-3202 - e-mail: jfolloni@einstein.br

Data de submissão: 6/3/2011 – Data de aceite: 13/4/2011

Conflitos de interesse: não há

## ABSTRACT

**Objective:** To report the experience of a tertiary care hospital with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies. **Methods:** Seven pediatric patients with primary immunodeficiencies (severe combined immunodeficiency: n = 2; combined immunodeficiency: n = 1; chronic granulomatous disease: n = 1; hyper-IgM syndrome: n = 2; and IPEX syndrome: n = 1) who underwent eight hematopoietic stem cell transplants in a single center, from 2007 to 2010, were studied. **Results:** Two patients received transplants from HLA-identical siblings; the other six transplants were done with unrelated donors (bone marrow: n = 1; cord blood: n = 5). All patients had pre-existing infections before hematopoietic stem cell transplants. One patient received only anti-thymocyte globulin prior to transplant, three transplants were done with reduced intensity conditioning regimens and four transplants were done after myeloablative therapy. Two patients were not evaluated for engraftment due to early death. Three patients engrafted, two had primary graft failure and one received a second transplant with posterior engraftment. Two patients died of regimen related toxicity (hepatic sinusoidal obstruction syndrome); one patient died of progressive respiratory failure due to Parainfluenza infection present prior to transplant. Four patients are alive and well from 60 days to 14 months after transplant. **Conclusion:** Patients' status prior to transplant is the most important risk factor on the outcome of hematopoietic stem cell transplants in the treatment of these diseases. Early diagnosis and the possibility of a faster referral of these patients for treatment in reference centers may substantially improve their survival and quality of life.

**Keywords:** Immunologic deficiency syndromes; Hematopoietic stem cell transplantation; Child

## INTRODUÇÃO

Imunodeficiências primárias (IDP) são doenças hereditárias que afetam componentes distintos dos sistemas imunes, inato ou adaptativo, e frequentemente levam a complicações letais. São descritos mais de 150 diferentes tipos de doenças, e mais de 120 genes causadores já foram encontrados<sup>(1)</sup>. As doenças mais graves, como as imunodeficiências combinadas graves (IDCG), são geralmente fatais no primeiro ano de vida se não tratadas. Desde os primeiros transplantes realizados em 1968, que levaram à cura um paciente portador de IDCG ligada ao X e outro portador de síndrome de Wiskott-Aldrich<sup>(2-3)</sup>, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) tem sido o único tratamento curativo para uma grande variedade dessas doenças.

A sobrevida após TCTH tem aumentado com o decorrer do tempo. O desenvolvimento de melhores técnicas de tipagem HLA aprimorou a seleção de pacientes; a melhoria na profilaxia e no tratamento de infecções, bem como na conduta na doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), reduziu as complicações relacionadas ao transplante e à doença<sup>(4)</sup>. Com o uso de tipos alternativos de doador, como doadores de medula óssea não aparentados, e unidades de sangue de cordão

umbilical (SCU) e doadores aparentados parcialmente compatíveis (haploidênticos), tornou-se possível expandir o transplante de células-tronco a virtualmente todos os pacientes portadores de IDP, que podem também ser tratados mais rapidamente<sup>(5-7)</sup>. Apresentamos aqui nossa experiência no tratamento de IDP por meio do transplante de células hematopoéticas.

## OBJETIVO

Relatar a experiência de um hospital terciário com transplantes de células-tronco hematopoéticas em crianças portadoras de imunodeficiências primárias.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), um hospital terciário privado localizado na cidade de São Paulo (SP).

### Características dos pacientes e dos doadores

De 2007 a 2010, sete pacientes portadores de diferentes tipos de IDP foram submetidos a oito TCTH em nosso serviço. A tabela 1 mostra as características dos pacientes, dos doadores e do transplante. Os pacientes tinham idades entre 1 e 6 anos, e 6 pacientes eram do sexo masculino. Os diagnósticos foram de: imunodeficiência combinada grave (n = 2); imunodeficiência combinada (n = 1); síndrome hiper-IgM (n = 2); síndrome IPEX – síndrome de desregulação imunológica, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (n = 1); e doença granulomatosa crônica (n = 1). Todos os pacientes apresentavam infecções prévias (Tabela 1). As fontes celulares foram: medula óssea de irmão HLA-idêntico (n = 2); medula óssea compatível de doador não aparentado (n = 1) e unidade de SCU não-aparentado (n = 5). A medula de doador não aparentado apresentava compatibilidade HLA 10 em 10 (classe I ou classe II de alta resolução). Todas as unidades de SCU apresentavam compatibilidade HLA 5 em 6 (considerando-se classe I (A, B) de baixa resolução e classe II (DRB1) de alta resolução).

### Regimes de condicionamento e profilaxia de DECH

Um paciente com IDCG recebeu apenas globulina antitimocítica (ATG) antes do transplante (por *performance status* ruim antes do transplante). Dois pacientes receberam transplantes sob quimioterapia de intensidade reduzida (fludarabina e melfalano, com ATG ou alemtuzumabe). Os outros seis transplantes foram realizados sob regime de condicionamento mieloablativo com bussulfano (Bu) ou treossulfano

Tabela 1. Características dos pacientes e transplantes

Paciente	Diagnóstico	Idade ao transplante	Ano do transplante	Características pré-transplante	Tipo de doador	Regime de condicionamento	Profilaxia da DECH	Complicações após transplante	Exertia de neutrófilo	Quimeirismo	Sobrevida após transplante	Situação atual
1	Hiper-IgM	6 anos	2007	insuficiência hepática, infecção por criptosporidium	SCU (5/6)	Flu / Melif / ATG	CsA / MMF	SOS	-	-	20 dias	Óbito
2	SCID	1 ano	2009	diarria crônica, déficit de crescimento, BCGite, parainfluenza	MO (10/10)	ATG	CsA / esteroides	insuficiência respiratória	Não	-	70 dias	Óbito
3	IPEX	2 anos	2009	Diabetes Mellitus, hipotireoidismo, diarréia crônica, glomerulonefrite membranosa, déficit de crescimento	SCU (5/6)	Flu / Melif / Alemtuzumabe	Tacrolimus, MMF	falha do exerto, reativação do CMV	Não	100% receptor	-	-
4	CID	5 anos	2009	Infecção recorrente por HSV, déficit de crescimento, diarréia crônica	DI	Bu / Ci	CsA / MTX	nenhuma	D + 11	100% doador	14 meses	Vivo
5	DGC	5 anos	2010	Abscessos hepáticos, Infecção fúngica pulmonar, osteomelite bacteriana	DI	Bu / Flu / ATG	CsA / MMF	nenhuma	D + 19	100% doador	7 meses	Vivo
6	Hiper-IgM	5 anos	2010	insuficiência hepática, infecção por Cryptosporidium, doença linfoproliferativa associada ao EBV	SCU (5/6)	Treo / Flu / Alemtuzumabe	CsA / MMF	SOS, insuficiência renal, insuficiência respiratória	-	-	24 dias	Óbito
7	SCID	1 ano	2010	Diarria, déficit de crescimento, Infecção respiratória prévia	SCU (5/6)	Bu / Flu / ATG	CsA / esteroides	SOS, choque séptico, candidíase sistêmica, DECH aguda	D + 17	100% doador	60 dias	Vivo

DECH: doença do exerto hospedeiro; SCU: sangue de cordão umbilical não aparentado; Flu: fludarabina; Melif: Melifalar; ATG: Globulina antitímica; CsA: ciclosporina A; MMF: micofenolato mofetil; SOS: síndrome da obstrução sinusoidal hepática; SCID: imunodeficiência combinada grave; MO: Medula óssea não relacionada; IPEX: síndrome de desregulação imunológica, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X; Treo: treossulfano; Ci: ciclostamida; CMV: citomegalovírus; CID: imunodeficiência combinada; HSV: Virus Herpes Simplex; DI: Doador irmão HLA compatível; BU: bussulfano; MTX: metotrexato; DGC: doença granulomatosa crônica; EBV: Vírus Epstein-Bar

e ciclofosfamida ou fludarabina, com ou sem ATG. A dose de Bu de dois pacientes (Pacientes 5 e 7) foi ajustada de acordo com o estudo farmacocinético após a primeira dose desse medicamento. A profilaxia de DECH foi garantida em todos os oito transplantes por meio do uso de ciclosporina A associada a micofenolato de mofetil, metotrexato ou corticosteroides.

### Tratamento de suporte

Todos os pacientes foram transplantados em salas dotadas de filtros HEPA e pressão atmosférica positiva, pelo menos até a recuperação do número de neutrófilos (a níveis acima de  $0,5 \times 10^9/L$  durante 3 dias consecutivos). Todos os pacientes transplantados com SCU receberam fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) desde o primeiro dia até a recuperação neutrofílica. A profilaxia antimicrobiana durante o transplante consistiu de: ciprofloxacina desde o início do condicionamento até a recuperação neutrofílica; fluconazol até o 75º dia; cotrimoxazol desde a recuperação neutrofílica até a normalização da contagem de células T CD4+; e aciclovir até a normalização da contagem de células T CD4+. Todos os pacientes receberam imunoglobulina intravenosa para manter os níveis de IgG acima de 500 mg/dL. As amostras de sangue de todos os pacientes foram semanalmente submetidas à reação em cadeia da polimerase (PCR) para pesquisa de citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr, adenovírus e antígeno de *Aspergillus* (galactomanana).

## RESULTADOS

### Enxertia

Um paciente morreu 20 dias após o transplante e não foi avaliado em relação à enxertia. Em três pacientes houve falha de pega do enxerto: 1 paciente com IDCG não apresentou recuperação linfocitária até 70 dias pós-transplante, 1 paciente morreu no 24º dia sem apresentar recuperação neutrofílica, e 1 paciente portador de síndrome IPEX apresentou recuperação autóloga e foi submetido a um segundo transplante de SCU 3 meses depois, apresentando pega do enxerto 14 dias após o transplante. Os outros três pacientes apresentaram pega do enxerto, com 100% de quimerismo do doador (PCR-*short tandem repeat* (STR) em leucócitos totais).

### Toxicidade do regime

Três pacientes apresentaram síndrome de obstrução sinusoidal hepática, sendo 2 de forma grave e letal, e 1 de forma moderada que respondeu ao tratamento com defibrotide. Apenas um paciente desenvolveu DECH

aguda grau II (pele e intestinos) que respondeu a corticoide. Nenhum dos pacientes avaliados (vivos aos 100 dias após o transplante) desenvolveu DECH crônica. Dois pacientes apresentaram septicemia bacteriana, que respondeu à antibioticoterapia e à reposição de volume. Dois pacientes apresentaram reativação de CMV detectada por PCR e foram tratados com foscarnet. Um paciente apresentou infecção por *Candida guilliermondi*, que respondeu à anfotericina lipossomal.

### Sobrevida e causas de óbito

Dois pacientes portadores de síndrome hiper-IgM e colangite esclerosante prévia morreram no 20º e 24º dia por síndrome de obstrução sinusoidal hepática. Um paciente portador de IDCG morreu por síndrome do desconforto respiratório agudo devido à proteinose alveolar após infecção por parainfluenza. Quatro pacientes continuam vivos e bem após 60 a 452 dias do transplante. No paciente portador de síndrome IPEX, houve reversão completa de todas as manifestações autoimunes, com exceção do diabetes.

### Reconstituição imunológica

Um paciente portador de IDCG estava no 60º dia pós-transplante e não havia sido avaliado quanto à reconstituição imunológica. O número absoluto de linfócitos totais e células T CD3+, T CD4+ e T CD8+ dos Pacientes 3 e 5 estão disponíveis e são apresentados na figura 1. Dois pacientes (Pacientes 3 e 4) continuam recebendo terapia de reposição de imunoglobulina intravenosa.

## DISCUSSÃO

IDPs graves são doenças raras que podem levar a óbito precoce se não tratadas. No Brasil e em outros países latino-americanos, instituições públicas e grupos de cooperação (*Brazilian Group for Immunodeficiency/Latin American Group for Primary Immunodeficiencies – BRAGID/LAGID*) têm empreendido grandes esforços no esclarecimento de médicos e do público em geral quanto aos sinais de alerta para o diagnóstico de IDP. Por esse motivo, o diagnóstico de IDP tem sido feito com frequência cada vez maior nos últimos anos<sup>(8)</sup>. No Brasil, o primeiro transplante para IDP foi realizado na Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, em 1992, em um paciente portador de síndrome de Wiskott-Aldrich. Desde então, o número de transplantes tem crescido, num total de 76 transplantes para IDP no Brasil até 2007<sup>(9)</sup>.

Em 2008, desenvolvemos em nosso serviço um programa para o tratamento desses pacientes por meio de



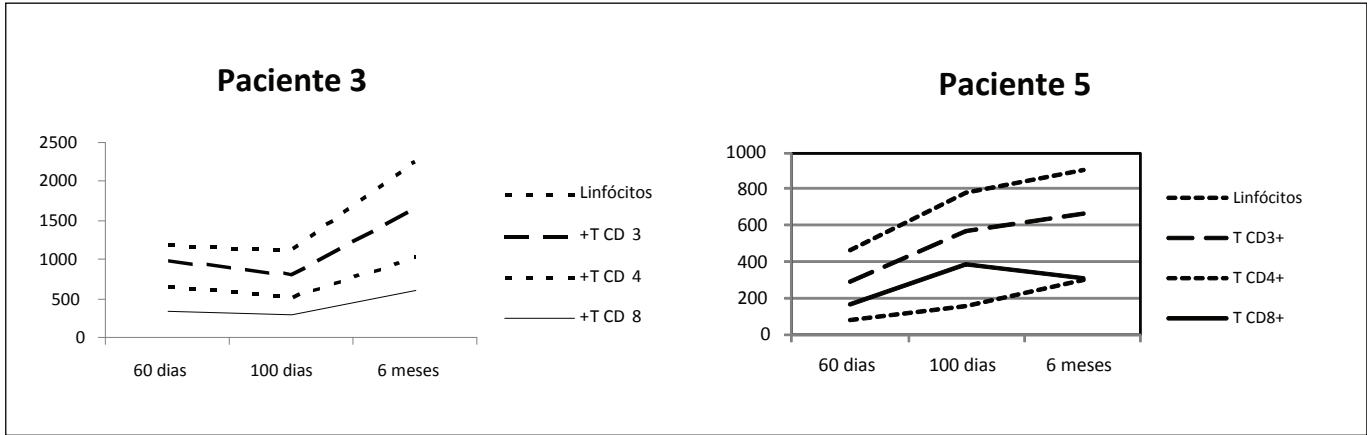


Figura 1. Reconstituição imune: total de linfócitos, T CD3+, T CD4+ e T CD8+ contagem de células dos pacientes 3 e 5 em 60 dias, 100 dias e 6 meses pós-transplante

TCTH em colaboração com instituições públicas, e relatamos aqui nossa experiência com esses transplantes. Sete pacientes receberam oito transplantes para diferentes diagnósticos de IDP.

Um dos fatores prognósticos mais importantes para esses transplantes está relacionado ao estado do paciente antes do TCTH<sup>(4)</sup>. Devido ao diagnóstico tardio, todos os pacientes tratados em nosso serviço apresentavam ou haviam apresentado episódios infecciosos graves antes de serem encaminhados para tratamento. Os três pacientes que morreram por causas relacionadas ao transplante apresentavam *performance status* ruim no momento do TCTH, o que pode ter contribuído para os resultados menos favoráveis de nossa casuística.

Desde Julho de 2010, iniciamos um programa de dosagem e farmacocinética de Bu. Há uma grande variabilidade dos níveis dessa droga em crianças, o que algumas vezes leva ao insucesso da enxertia (subexposição) ou toxicidade aumentada (superexposição)<sup>(10)</sup>. Dois pacientes de nossa casuística (Pacientes 5 e 7) beneficiaram-se desse estudo e tiveram suas Bu AUC (do inglês *area under the curve*, área sob a curva) medidas. A utilização de Bu adaptada aos níveis da AUC também pode contribuir para uma futura redução da toxicidade relacionada ao tratamento.

**CONCLUSÃO**

Mostramos a experiência de nosso serviço no tratamento de IDP grave por meio de TCTH. A oportunidade de oferecer esse tratamento caro e especializado a pacientes do sistema público de saúde contribui para melhorar a sobrevida nessas doenças graves. O esforço em caráter nacional de grupos de cooperação para aprimorar o diagnóstico de IDP é fundamental para proporcionar melhores condições aos pacientes encaminhados para transplante, aumentando, assim, sua sobrevivência e qualidade de vida.

**REFERÊNCIAS**

- Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Fischer A, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck JM, Roifman C, Seger R, Wedgwood J; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):776-94
- Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2(7583):1366-9.
- Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MD. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet*. 1968;2(7583):1364-6.
- Antoine C, Muller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, Fasth A, Heilmann C, Wulffraat N, Seger R, Blanche S, Friedrich W, Abinun M, Davies G, Bredius R, Schulz A, Landais P, Fischer A; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet*. 2003;361(9357):553-60.
- Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, Dallera D, Atkinson A, Reid B, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA*. 2006;295(5):508-18.
- Bhattacharya A, Slatter M, Chapman C, Barge D, Jackson A, Flood T, et al. Single centre experience of umbilical cord stem cell transplantation for primary immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(4):295-9.
- Haddad E, Landais P, Friedrich W, Gerritsen B, Cavazzana-Calvo M, Morgan G, et al. Long-term immune reconstitution and outcome after HLA-nonidentical T-cell-depleted bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: a European retrospective study of 116 patients. *Blood*. 1998;91(10):3646-53.
- Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Quezada A, Patiño P, Franco JL, Porras O, Rodríguez FJ, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE, Almiltategui D, Martínez C, Tafur JR, Valentín M, Benarroch L, Barroso R, Sorensen RU; Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID Registry. *J Clin Immunol*. 2007;27(1):101-8.
- Bonfim C, Bittencourt H, Rodrigues CA, Rocha V. Transplante de células-tronco hematopoiéticas para doenças hereditárias: imunodeficiências primárias. Doenças de depósito e hemoglobinopatias. In: Voltarelli JC, Pasquini R, Ortega ETT. *Transplante de células-tronco hematopoiéticas*. São Paulo: Atheneu; 2009. p.421-53.
- Bartelink IH, Bredius RGM, Belitser SV, Suttrop MM, Bierings M, Knibbe CAJ, et al. Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematologic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(2):231-41.