



**Çocukluk Çağında Transplantasyonla İlişkili
Trombotik Mikroanjiyopati**
Thrombotic Microangiopathy
Associated with Pediatric Transplantation

Fatih Erbey¹

¹Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Transplant-associated thrombotic microangiopathy is a bothersome complication in terms of morbidity and mortality after allogeneic stem cell transplantation. It is believed that the endothelial injury causes to thrombotic microangiopathy, but the pathogenesis is not known completely. Although there is a consensus about diagnostic criteria, there is no concurrence for the treatment particularly. Even though thrombotic microangiopathy is considered by transplantation physician recently, adequate prospective multi-center studies and broad serial cases have not been presented yet.

Key words: Thrombotic microangiopathy, allogeneic stem cell transplantation, children.

ÖZET

Transplant ilişkili trombotik mikroanjiyopati, hematopoetik kök hücre nakli sonrası morbidite ve mortalite açısından oldukça can sıkıcı bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Olayı endotel hasarının başlattığına inanılmakla birlikte patogenez tam olarak bilinmemektedir. 2007 yılında tanı kriterleri açısından fikir birliği sağlanmasına rağmen, özellikle tedavi konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Son yıllarda transplant hekimleri tarafından bu klinik komplikasyon daha fazla akıllara gelmekle birlikte, henüz yeterli prospektif, çok merkezli ve geniş olgu serilerinin yer aldığı çalışmalar bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Trombotik mikroanjiyopati, hematopoetik kök hücre nakli, çocukluk çağı.



Giriş

Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası görülen erken komplikasyonlar içerisinde transplant ilişkili trombotik mikroanjiyopati (TMA) ilk defa 1980 yılında tanımlanmıştır¹. Sıklık merkezler arasında değişken olup ortalama %7.9 (%0.5 - %63.6) dur²⁻⁵. Kök hücre nakli için hazırlık rejimi uygulanırken, vasküler endotel, toksik ajanlar tarafından hasara uğrar. Küçük arteriol ve kapillerde mikrotrombuslar gelişir ve parsiyel obstrüksiyona yol açar. Eritrositler, bu alanlardan geçerken mekanik travmaya, bunun sonucunda da hemolize ve fragmantasyona uğrarlar. Hastalarda trombotik trombositopenik purpura (TTP) – Hemolitik üremik sendrom (HÜS) benzeri klinik bulgular görülür.

Bu yazıda çocukluk çağına HKHN sonrası gelişen transplant ilişkili trombotik mikroanjiyopati patogenezi, risk faktörleri, klinik bulguları tartışıldıktan sonra tedavideki yeni gelişmelerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Patogenez

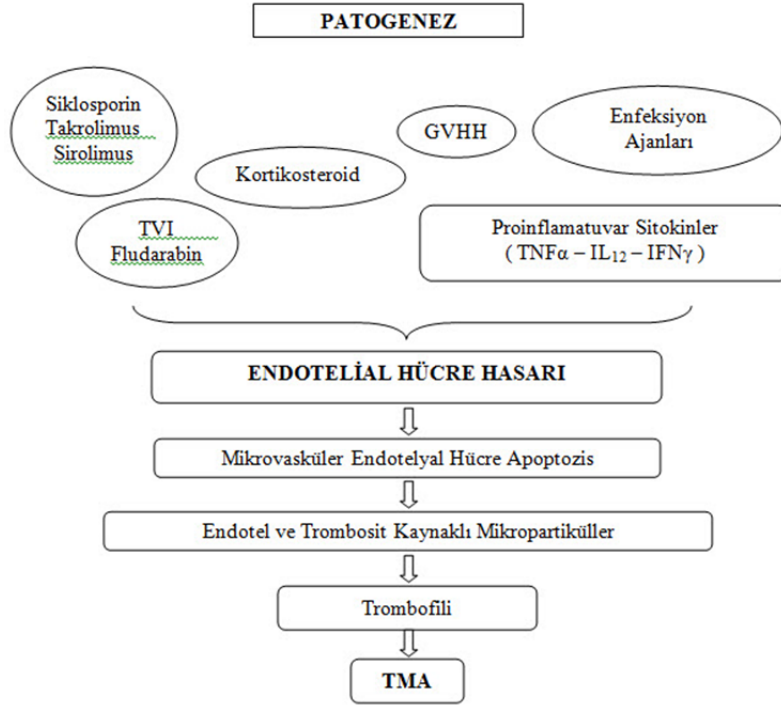
TMA, TTP ve HÜS'ün karakteristik özelliklerini taşır. Bu sadece HKHN'nde görülen bir durum olmayıp, kemoterapi veya radyoterapi gören tüm hastalarda, sistemik sklerozis, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, malign hipertansiyon, preeklamsi-eklamsi, enfeksiyonlar, kanserler, ilaçlar ve böbrek nakillerinde de görülebilmektedir⁵.

Transplant ilişkili TMA da patogenez tam olarak açık olmayıp, olayın endotel hasarıyla başladığına inanılmaktadır. Burada vasküler endoteldeki anormallikler ADAMTS13 eksikliğinden bağımsızdır. Endotel hasarına yol açan başlıca faktörler; siklofosamid, nitrozürelere (busulfan), platin bazlı ajanlar gibi kemoterapotikler, radyoterapi, greft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi için kullanılan siklosporin ve takrolimus, akut GVHH da salınan sitokinler, enfeksiyonlar (fungal, CMV, HHV-6) dır (Şekil 1)⁵.

TMA Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri

1. Kadın olma
2. Yaş: Çocuklarda erişkinlere göre daha az sıklıkta görülmektedir.
3. Donor tipi: Akraba dışı donör ve HLA tam uyumlu olmayan aile içi donör de risk daha yüksektir.
4. Primer hastalığın ilerlemiş olması

5. Nonmyeloablatif transplant (fludarabin temelli hazırlık rejimleri)
6. Yüksek doz busulfan kullanımı (16 mg/kg)
7. Anti timosit globulin veya total vücut ışınlaması kullanılmış olması
8. 2 ve daha büyük derecede akut GVHH varlığı
9. Siklosporin, takrolimus, sirolimus kullanımı
10. Özellikle sisplatin kullanılmış nöroblastoma hastaları
11. Özellikle CMV başta olmak üzere herhangi bir enfeksiyon varlığı⁶
12. Kök hücre kaynağı. Kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanımı ile TMA arasında ilişki kuran çalışmalar⁷ bulunmakla birlikte, kendi deneyimizde periferik kök hücre kullanımı ile TMA arasında ilişki olduğunu gördük⁸. Ancak kök hücre kaynağı ile TMA arasındaki ilişkinin daha geniş çalışmalarla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.



Şekil 1. Transplantasyon İlişkili Trombotik Mikroanjiopati Patogenezi⁵.

GVHH; Graft-versus-host hastalığı, TVI; Total vücut ışınlaması, TMA; trombotik mikroanjiopati

Klinik Bulgular

Bulguların ortalama başlangıç zamanı transplantasyondan 44-171 gün sonradır. Vakaların 2/3'ünde hastalığın başlangıcı 100 günden önce olmaktadır⁹. Mikroanjiyopatik hasarlanma sonucunda eritrositler fragmentasyona uğrar, immün aracılı hemoliz veya DIC olmaksızın eritrosit turnover artar. Periferik yaymada fragmente eritrositler (şıştositler) görülür. Hastalarda hafif hemoliz, ciddi anemi, trombositopeni, ateş, hematüri, mental durumda bozukluk ve diyaliz gerektirebilecek böbrek yetmezliği bulunabilir. Biyokimyasal olarak bakıldığında serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi artmış, haptoglobulin seviyesi azalmıştır. Ayrıca indirek hiperbilirubinemi, hemoglobinüri de görülebilmektedir.

Transplantasyon ilişkili TMA da fragmente eritrosit oranı %4-10 arasındadır. Periferde çekirdekli eritrositler görülür. Trombosit tüketimi DIC olmamasına rağmen artmıştır. Plazma vWF seviyesi patognomonik olmamakla birlikte artmıştır⁹.

Transplantasyonla İlişkili TMA için Tanı Kriterleri

2007 yılında, uluslararası bir çalışma grubu kurularak, tanı kriterleri için fikir birliğine varıldı. Buna göre tanı kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi³:

1. %4 üzerinde şıstosit varlığı
2. Uzamış yada progressif trombositopeni ($<50 \times 10^9/l$ veya daha önceki trombosit sayısına göre %50 den fazla düşüş) varlığı
3. Ani ve ısrarcı LDH artışı
4. Hemoglobin konsantrasyonunda düşme veya transfüzyon ihtiyacında artma
5. Serum haptoglobulin seviyesinde düşme

Tanı için tüm kriterlere ihtiyaç duyulur. Duyarlılık + özgüllük %80 dir³.

Ayırıcı Tanı

Siklosporin Toksikitesi

İzole mikroanjiyopati: Transplant sonrası siklosporin yada takrolimus alan hastaların çoğunda %1-2 civarında eritrosit fragmentasyonu görülür⁵. Bu ilaçların toksik serum düzeylerinde fragmente eritrosit %3-4'e çıkar, indirek bilirubin artar ve retikülositoz görülür. Siklosporin

dozu azaltılıp, ilacın serum düzeyi terapötik düzeylere inince hemoliz ve renal etkilenim düzelir⁵.

Siklosporinle ilişkili santral sinir sistemi disfonksiyonu: transplanttan sonraki ilk 6 ayda TMA ile sıklıkla karışan bir tablodur. Hastalar da nöbet, bilinç değişiklikleri, apraksi/ataksi veya kortikal körlük görülebilir¹⁰. Bu durumda siklosporin doz azaltılması ile bulgular 48-72 saat içerisinde düzelir. Davranış bozuklukları, bilinç değişiklikleri ve nöbetler hem siklosporin toksisitesinde hem de TMA'da görülmektedir. Kortikal körlük, apraksi/ataksi daha çok siklosporin toksisitesi ile ilişkili olup geriye dönüşümlüdür^{5,10}.

Otoimmün Hemolitik Anemi

Özellikle HKHN öncesi çok sayıda transfüzyon almış (hemoglobinopatili hastalar gibi) hastalarda transplantasyon sonrası immün hemolitik anemi gelişebilir. Hastalarda eritrosit desteğine ihtiyaç artmıştır. Periferik yaymada fragmente eritrositler, retikülosit sayısı LDH ve indirek bilirubin seviyeleri artmış, haptoglobulin azalmıştır⁵. Bununla birlikte hastalarda direk antiglobulin (Direk Coombs) testi pozitif iken transplantasyonla ilişkili TMA da direk antiglobulin testi negatiftir⁵.

Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC)

DIC'de asemptomatik tablodan şoka kadar giden klinik görünümle karşılaşılabilir. Kanama; pıhtılaşma faktörleri ve plateletlerin tüketimi sonucu görülür. Peteşi, ekimoz, enjeksiyon yerlerinden ve diş etlerinden sızıntı şeklinde kanama, cilt altı hematomları, burun kanaması, hematüri, gastrointestinal hemoraji, intrakranial hemoraji şeklinde olabilirler. Eritrositlerin damarlardan geçerken hasarlanmaları sonucu oluşan trombus ve fibrin mataryalleri damar lümenini bloke eder. Bu durum mikroanjiopatik hemolitik anemiye neden olur⁵.

DIC tanısında, fibrinojen düzeyi düşük, protrombin zamanı uzamış, aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzamış, faktör V, VIII, II, XIII düzeyi azalmış, trombositopeni oluşmuştur. Gerçek tanı fibrinojen-fibrin yıkım ürünlerinin serumda immünoassay ile gösterilmesiyle konur. FDP yüksek titrededir ve fibrin monomer polimerizasyonu uzamıştır. D-dimer testi fibrin proteolizi için spesifiktir. Dolaşımda fibrin kompleksleri artmıştır. Fibrinojen dolaşımda % 100 mg'ın altındaysa trombin zamanı uzar, ancak % 100'ün üzerinde ve trombin zamanı uzamışsa FDP'nin arttığını gösterir⁵.

Mikroanjiopatik hemolitik anemi geliştiğinde periferik kan yayması preparatlarında parçalanmış eritrositler görülür. Retikülosit sayısı hemolize sekonder artmıştır. Trombositopeni ve periferik yaymada trombosit kümelerinin görülmemesi mikrovasküler trombozda platelet tüketiminin ve dolaşan trombinin platelet aktivasyonunun bir sonucu olarak görülebilir. Antitrombin III azalmış, eoglobulin lizis time ^{kısalmıştır}.

Tedavi

Günümüzde henüz fikir birliğine varılmış bir tedavi yaklaşımı ve bu konuda randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Transplant ilişkili TMA dan şüphe edildiğinde ilk aşamada, potansiyel olarak suçlanan siklosporin, takrolimus veya sirolimus gibi ilaçlar kesilmelidir. İstenilen immünosupresyon kortikosteroid, mikofenolat veya azotiopurin gibi ilaçlarla sağlanmalıdır. Siklosporin kullanan bir hastanın ilacı takrolimus ile değiştirilebilir ancak bu sıklıkla faydalı olmamaktadır¹¹.

Plazma Değişimi (Exchange)

Sınırlı verilere rağmen birçok merkez, plazma değişimini transplantasyonla ilişkili TMA tedavisinin bir parçası olarak kullanmaktadır. Plazması azaltılmış kriyopresipitat veya taze donmuş plazma ile plazma değişimi tek başına ya da stafilokokal protein A immün absorpsiyonu ile kombine edilerek kullanılabilir. Etkinliği tartışmalıdır. Plazma değişimine yanıt, primer TTP'ye göre kıyaslandığında transplant ilişkili TMA da anlamlı olarak daha azdır¹². Transplant ilişkili TMA da plazma değişimine yanıtın az olması ve plazma değişimine rağmen mortalitenin yüksek olması ADAMTS13 düzeyleriyle ilişkilendirilmektedir. Primer TTP de plazma değişimi ile otoantikörlerin inhibe ettiği ADAMTS13 aktivitesi yerine konarak altta yatan mekanizma tersine döndürülmekte ve bu da kliniğe pozitif olarak yansımaktadır. Transplant ilişkili TMA da ise olay ADAMTS13 aktivitesinden bağımsız olduğu için plazma değişimine rağmen yanıt oranları düşük kalmaktadır. Diğer yandan plazma değişimi ile tedavi edilen hastaların % 28'inde, sistemik enfeksiyonlar, tromboz, hemoraji, pnomotoraks, perikardiyal tamponat, hipoksi, hipotansiyon, serum hastalığı ve anaflaksi gibi komplikasyonlarda görülebilmektedir^{7,13-15}.

Yayınlanmış serilerde ikna edici verilerin bulunmaması ve ciddi komplikasyon oranları nedenleriyle bazı araştırmacılar yeni klinik çalışma sonuçları elde edilene kadar, transplant ilişkili TMA tedavisinde plazma değişiminin rutin olarak kullanılmamasını, yada en azından

plazma değişimi öncesinde TMA'ya neden olabilecek (enfeksiyonlar, GVHH gibi) diğer faktörlerin ekarte edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar^{16,17}.

Tablo 1. Transplantasyonla ilişkili TMA Tedavisinde Kullanılan Ajanlar⁵

Ajan	Hasta sayısı	Tedavi	Yanıt	Tüm sağkalım	Yorum
Daklizumab	13	1 mg/kg/ haftada bir, 4 doz (2 mg/kg yükleme dozu) kalsinorin inhibitörleri ve sirolimus kesilerek	5 TR, 2 KR	4/13	Tedavi TMA tanısından sonra başlandı; ölümlerin çoğu enfeksiyona bağlı idi
Rituximab	5	375 mg/m ² / haftada bir, 4 doz	4 TR	3/5	Tüm hastalar rituximab öncesinde başarsız olan en az 7 gün plazma değişimi ve yüksek doz kortikosteroid almışlardı
Eicosapentaenoic asit (EPA)	7	1.8 g oral, her gün		7/7	Tedavi nakilden 3 hafta önce başladı, tedavi alan grupta TMA görülmedi, EPA almayan 9 hastanın 4'ünde ise TMA gelişti
Transdermal izosorbid	1	20 mg, günlük	1 TR	1/1	Herhangi bir yan etki gözlenmedi

TMA: trombotik mikroanjiopati, TR: tam remisyon, KR: kısmi remisyon

Defibrotid

Defibrotid, antitrombotik ve trombolitik aktiviteye sahip olup, in vitro olarak, TNF α aracılı endotelial hücre apoptozisini inhibe eder¹⁸. Defibrotid'in asıl etkisi lokal olarak damar yatağında olur. Sistemik koagülasyon üzerine önemli bir etkisi yoktur. Defibrotid'in, özellikle kk damarlarda, hasarlanmış ya da aktivasyona uğramış endotel hücreleri üzerine koruyucu etkisi mevcuttur. Defibrotid, damar endotel hücrelerine bağlandıktan sonra bu hücrelerin prokoaglant aktivitesinde azalmaya ve fibrinolitik potansiyellerinde artışa yol açar. İlacın ayrıca anti inflamatuvar ve anti iskemik etkileri de bulunmaktadır¹⁹⁻²⁰. Defibrotid'in hepatik SOS tedavisinde etkinliği gsterilmiştir^{19,21}. Corti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, 12 TMA'lı hastaya defibrotid kullanıldığı, 6 hastada tam remisyon, 3 hastada ise kısmi remisyon sağlandığı belirtilmiřtir²⁰. Sonuç olarak, SOS ve transplant ilişkili TMA arasındaki benzerlik ve patogenezde büyük ölçüde endotel hasarlanmasının sorumlu tutulması göz önüne

alındığında, defibrotid ile ilgili geniş katımlı, randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Diğer Tedavi Yaklaşımları

Literatüre bakıldığında sonuçları farklı olan birkaç tedavi yaklaşımından daha bahsetmek mümkündür. Bunlar Tablo 1’de özetlenmiştir. Tablo 2’de ise henüz transplant ilişkili TMA tedavisinde kullanılmamış, ancak potansiyel olarak kullanılacak ajanlar görülmektedir.

Tablo 2. Transplantasyonla İlişkili TMA Tedavisinde Potansiyel Olarak Kullanılabilecek Ajanlar⁵

Ajan	Bilinen Terapotik Kullanımlar	TMA da muhtemel etki mekanizması	Muhtemel Yan Etkiler
İnfliximab	Romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis, GVHH	TNF α antagonisti	Enfeksiyon, santral sinir sistemi demyelinizasyonu, kan diskrazileri, hipersensitivite reaksiyonları
Etanercept	Romatoid artrit, psöriazis, GVHH	TNF α antagonisti	Enfeksiyon, santral sinir sistemi demyelinizasyonu, kan diskrazileri, hipersensitivite reaksiyonları
Statinler	Hiperlipidemi, kardiyovasküler risk azatımı	Endotelial aktivasyonun azaltılması	Hepatotoksisite, miyopati
İloprost	Pulmoner arter hipertansiyonu	Prostasiklin analogu	Flushing, baş ağrısı, hipotansiyon, ödem, böbrek yetmezliği
Bosentan	Pulmoner arter hipertansiyonu	Endotelin reseptör antagonisti	Hepatotoksisite, anemi
Edaravone	İskemik stroke	Serbest radikal uzaklaştırıcı	Böbrek yetmezliği, hepatotoksisite, DIC, trombositopeni, lökopeni

TMA: trombotik mikroanjiyopati, GVHH: graft versus host hastalığı, TNF: tümör nekroz faktör, DIC: dissemine intravasküler koagülasyon

Prognoz

Transplant ilişkili TMA, HKHN’nin korkulan bir komplikasyonu olup, prognozu kötüdür. Literatüre bakıldığında mortalite oranının %60’tan fazla olduğu görülmektedir². Mortalite oranının yüksek olması multifaktöriyel olup, direk TMA ilişkili böbrek yetmezliği, myokardiyal disfonksiyon ve beyin iskemisi’ne bağlı olduğu kadar olaya eşlik eden transplantasyonun diğer ciddi komplikasyonlarına (GVHH, enfeksiyonlar gibi) da bağlıdır. Birkaç seride transplant ilişkili

TMA'nın prognostik faktörleri değerlendirilmiş ve kötü prognostik faktörler aşağıda sıralanmıştır²²⁻²⁵.

1. 18 yaş ve üzerinde olmak
2. Akrafa dışı (Unrelated) veya haploidentik donör
3. Artmış TMA indeksi (LDH / platelet oranı)
4. Şişitosit sayısının > 5-10/hpf
5. Sirolimus'a maruziyetin olmadığı vakalar
6. Nefropati varlığı

Ayrıca bazı klinisyenler, tanı ve tedavideki gecikmelerinde yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu düşünmektedirler.

Sonuç

TMA oldukça can sıkıcı bir komplikasyon olup, patogenezin tam olarak bilinmemesi, tedavi konusunda henüz kabul görmüş bir yaklaşım bulunmaması, morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedenleriyle araştırmaya açık bir durumdur.

Kaynaklar

1. Powles RL, Clink HM, Spence D, Morgenstern G, Watson JG, Selby HJ et al. Cyclosporine A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet*. 1980; 1:327-9.
2. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion*. 2004; 44:294-304.
3. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Grathwohl A et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. 2007; 92:95-100.
4. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we waiting? *Bone Marrow Transplant*. 2007; 40:709-19.
5. Erbey F. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in childhood. In *Microangiopathy (Ed De Cristafaro)*:9-22.. Croatia, In Tech. 2012
6. Erbey F, Bayram I, Yilmaz S, Tanyeli A. The overview of diagnostic criteria and treatment options of transplantation associated thrombotic microangiopathy with two case reports. *Int J Hematol Oncol*. 2010; 20:110-4.

7. Elliott MA, Nichols WL, Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:421-30.
8. Erbey F, Bayram I, Kuskonmaz B, Yilmaz S, Cetin M, Uckan D, Tanyeli A. Thrombotic microangiopathy in allogeneic stem cell transplantation in childhood. *Exp Clin Transplant.* 2010; 8:237-44.
9. Pettitt AR, Clark RE. Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14:495-504.
10. Sniecinski IJ, O'Donnel MR. Hemolytic complications of hematopoietic cell transplantation. In *Hematopoietic Cell Transplantation, 2nd edition* (Eds ED Thomas, KG Blume, SJ Forman):674-84. Oxford, Blackwell Science, 1999.
11. Furlong T, Storb R, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, Doney K et al. Clinical outcome after conversion to FK 506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26:985-91.
12. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30:709-15.
13. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion.* 2000; 40:896-901.
14. McMinn JR, Thomas IA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. Complications of plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a study of 78 additional patients. *Transfusion.* 2003; 43:415-6.
15. Howard MA, Williams LA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion.* 2006; 46:154-6.
16. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11:571-5.
17. George JN, Selby GB. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33:1073-4.
18. Schroder H. Defibrotide protects endothelial cells, but not L929 tumour cells, from tumour necrosis factor-a-mediated cytotoxicity. *J Pharm Pharmacol.* 1995; 47:250-2.

19. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe venoocclusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood*. 2002; 100:4337-43.
20. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 29:542-3.
21. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulffraat N, Laes HJ, Dilloo D et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33:189-95.
22. Martinez MT, Bucher CH, Stussi G, Heim D, Buser A, Tsakiris DA et al. Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36:993-1000.
23. Cutler C, Henry NL, Magee C, Li S, Kim HT, Alyea E et al. Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11:551-7.
24. Ruutu T, Hermans I, Niederwieser D, Gratwohl A, Kiehl M, Volin L et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. 2002; 118:1112-9.
25. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2006; 82:638-44.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Fatih Erbey
Medicalpark Bahçelievler Hastanesi
Çocuk Kemliği İliği Nakil Ünitesi
İstanbul, Turkey
e-mail: erbeyfa@gmail.com