
Research Paper

Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD) Type 1

Nguyen Thi Van Anh^{*}, Le Thi Minh Huong, Nguyen Ngoc Quynh Le, Thuc Thanh Huyen, Le Quynh Chi, Nguyen Van Khiem

Vietnam National Children's Hospital, No 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 29 November 2020

Accepted 31 December 2020

Abstract

Primary immunodeficiency is a group of genetic diseases that cause a decrease in the body's immune response, leading to recurrent infections, even severe infections and death. According to the classification of the International Union of Immunological Societies (IUIS) in 2019, there are more than 430 different primary immunodeficiency diseases. Leukocyte adhesion defect affects seriously the phagocytic function of leukocytes.

The disease is caused by a mutation of the ITGB2 gene located on chromosome 21q22.3 that encodes CD18, causing defects in the membrane expression of the leukocyte-binding glycoprotein; the neutrophils cannot extravasate and fight against bacteria in tissues.

As a result, the ulcer is very difficult to cure, unable to produce pus, delayed umbilical cord loss, recurrent infection of many organs. The white blood cells are always very high, persistent increase, absent or reduced CD18 expression in the leukocyte membrane. If diagnosed early, patients will receive prophylactic antibiotics and hematopoietic stem cell transplant and good prognosis.

Keywords: Leukocyte Adhesion Deficiency, decrease CD18 in the leukocyte, extremely elevated of neutrophils.

^{*} Corresponding author.

E-mail address: bascsvivananh@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.279>

Suy giảm miễn dịch bẩm sinh thể khiếm khuyết bám dính bạch cầu type 1

Nguyễn Thị Vân Anh*, Lê Thị Minh Hương, Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê, Thục Thanh Huyền, Lê Quỳnh Chi, Nguyễn Văn Khiêm

Bệnh viện Nhi Trung ương, Số 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 29 tháng 11 năm 2020

Chấp nhận đăng ngày 31 tháng 12 năm 2020

Tóm tắt

Suy giảm miễn dịch bẩm sinh là một nhóm bệnh di truyền gây giảm đáp ứng miễn dịch của cơ thể, dẫn đến nhiễm khuẩn tái diễn thậm chí nhiễm khuẩn nặng và tử vong. Theo phân loại mới nhất của hiệp hội suy giảm miễn dịch bẩm sinh IUIS 2019, đã có trên 430 bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh khác nhau. Một trong những bệnh có thể gặp là khiếm khuyết bám dính bạch cầu gây ảnh hưởng đến quá trình thực bào của bạch cầu (LAD - Leukocyte adhesion defect).

Bệnh do đột biến gen ITGB2 nằm trên nhiễm sắc thể 21q22.3 mã hóa cho CD18, gây khiếm khuyết về biểu hiện màng của glycoprotein bám dính bạch cầu, làm bạch cầu không có khả năng di chuyển tới ổ viêm để thực hiện chức năng thực bào. Vì vậy, các ổ nhiễm khuẩn thường lâu liền, không tạo được mủ, chậm rụng rốn. Bệnh nhân thường bị nhiễm khuẩn ở nhiều cơ quan, nhiễm khuẩn kéo dài, nặng. Số lượng bạch cầu trung tính trong máu liên tục tăng rất cao, giảm hoặc mất hoàn toàn sự biểu hiện CD18 ở màng tế bào bạch cầu. Nếu được chẩn đoán sớm, bệnh nhân sẽ được điều trị kháng sinh dự phòng và ghép tế bào gốc tạo máu sớm sẽ có tiên lượng tốt.

Từ khóa: Khiếm khuyết bám dính bạch cầu, giảm CD 18 trên bạch cầu, bạch cầu thường xuyên tăng rất cao

1. Đặt vấn đề

Khiếm khuyết bám dính bạch cầu (Leukocyte adhesion defect - LAD) là một bệnh suy giảm miễn dịch tiên phát hiếm gặp, gây giảm nặng khả năng thực bào của bạch cầu [1].

Trong đó, bệnh khiếm khuyết bám dính bạch cầu type I là hay gặp nhất với tỷ lệ mắc bệnh 1/1.000.000 dân [2]. Biểu hiện lâm sàng của LAD I nổi bật so với các bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh khác là chậm rụng rốn, nhiễm khuẩn tái diễn nhiều cơ quan với số lượng bạch cầu tăng rất cao, dai dẳng, với các ổ nhiễm khuẩn không tạo mủ. Bệnh thường diễn biến nặng dẫn đến tử

* Tác giả liên hệ.

E-mail address: bacsivananh@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.279>

vong trong vài năm đầu đời. Nếu được chẩn đoán sớm, bệnh nhân sẽ được điều trị hỗ trợ kháng sinh, chống nhiễm khuẩn và ghép tế bào gốc tạo máu với tiên lượng sống tốt.

Ở Việt Nam, bệnh còn ít được biết tới và các xét nghiệm chẩn đoán còn hạn chế nên rất ít bệnh nhân được phát hiện, hoặc được phát hiện rất muộn. Một số bệnh nhân phải trải qua nhiều lần xét nghiệm tuỷ đồ do số lượng bạch cầu tăng cao bất thường mà không được đánh giá về tình trạng miễn dịch.

2. Tổng quan

2.1. Khái niệm

Khiếm khuyết bám dính bạch cầu type I là một bệnh suy giảm miễn dịch tiên phát hiếm gặp. Bệnh do đột biến gen gây mất khả năng bám dính của bạch cầu với nội mô thành mạch ảnh hưởng tới sự di chuyển của bạch cầu trung tính vào khoảng ngoại mạch. Vì vậy, bạch cầu trung tính không di chuyển được đến vị trí nhiễm trùng, dẫn đến tình trạng giảm bạch cầu trung tính tại tổ chức trong khi lại tăng rất cao trong máu. Đến nay, bốn dạng thiếu hụt độ bám bạch cầu khác nhau đã được báo cáo và đặt tên theo thứ tự thời gian khám phá ra bệnh: LAD type I, II, III, IV [3].

Bệnh nhân LAD I thường xuyên nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn nặng ở nhiều cơ quan, chậm rụng rốn, vết loét lâu liền và không tạo mủ. Bệnh nhân cũng có nhiều biến chứng viêm như viêm lợi, ruột... Tuy nhiên, bệnh nhân LAD I có hình thể ngoài bình thường, bộ mặt và xương bình thường nên khó nhận biết hơn LAD II, II, IV.

2.2. Cơ chế bệnh sinh

2.2.1. Thác bám dính bạch cầu

Bình thường để bảo vệ cơ thể, các tế bào thực bào mà chủ yếu là bạch cầu bạch cầu

trung tính tuần hoàn trong dòng máu, chờ đợi các tín hiệu cảnh báo tới để có thể nhanh chóng bảo vệ cơ thể. Khi một kháng nguyên xâm nhập, nội mạc mạch máu tương tác với các tế bào thực bào và xảy ra quá trình thực bào thoát mạch ra ổ viêm, hình thành phản ứng viêm và tiêu diệt kháng nguyên đó [4].

Quá trình thoát mạch diễn ra qua 3 giai đoạn:

Giai đoạn 1: giai đoạn lăn: các tế bào nội mạc mạch máu sản xuất ra các selectin, gắn trên bề mặt tế bào (P-selectin hoặc E-selectin). Các Protein này sẽ gắn với phối tử Sialyl-Lewis X (một carbohydrate gắn trên bề mặt tế bào thực bào), làm cho tế bào thực bào di chuyển chậm lại và lăn dọc theo thành mạch.

Giai đoạn 2: giai đoạn bám dính: thành phần **Integrin** trên bề mặt tế bào thực bào được hoạt hoá, gắn với phân tử kết dính trên tế bào nội mạc mạch máu (ICAM),

Giai đoạn 3: giai đoạn thoát mạch: các tế bào thực bào biến đổi để chui qua các điểm tiếp giáp giữa các tế bào nội mạc mạch để vào mô viêm.

Khi còn các tín hiệu viêm của các cytokin, các tế bào thực bào lại tiếp tục được kêu gọi, di chuyển tới và thoát mạch để tập trung vào ổ viêm và tiêu diệt căn nguyên gây bệnh, đặc biệt vi khuẩn và nấm. Sau khi hoàn thành nhiệm vụ, các tế bào thực bào chết đi và tạo thành mủ.

2.2.2. Bất thường trong bệnh khiếm khuyết bám dính bạch cầu type I

Bệnh nhân mắc LAD I có khiếm khuyết về biểu hiện màng của glycoprotein bám dính bạch cầu của dưới nhóm integrin. Các integrins không liên kết với nhau, các thụ thể bề mặt tế bào dị thể, bao gồm một tiểu đơn vị (CD11a, CD11b hoặc CD11c) và chuỗi b chung (CD18), giúp biểu hiện bề mặt của chuỗi CD11. Những protein này tạo

điều kiện cho sự bám dính của bạch cầu với nội mô. Bệnh nhân mắc LAD I bị khiếm khuyết tế bào đa hình hạt nhân, cũng như thiếu hụt hoạt động tế bào diệt tự nhiên (NK) và tế bào lympho T gây độc (CTL). Sự vắng mặt của Complement Receptor 3 (CR3) dẫn đến mất khả năng thực bào qua trung gian bổ thể và mất khả năng tiêu diệt vi khuẩn.

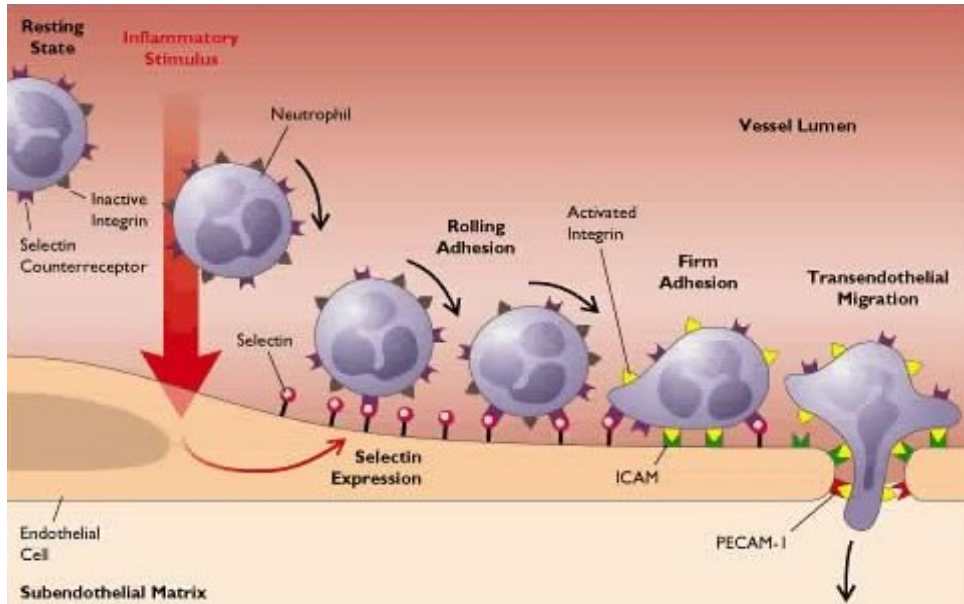
Đa số bệnh nhân có bạch cầu đa nhân trung tính tăng cao dai dẳng (thường $> 15 \times 10^9/L$) ngay cả khi không có nhiễm trùng do giảm khả năng bạch cầu trung tính thoát khỏi lòng mạch.

Mức độ nặng của các triệu chứng nhiễm trùng và tiên lượng sống phụ thuộc vào lượng b2 integrins (CD18) thể hiện trên bề mặt tế bào bạch cầu.

2.3. Cơ sở di truyền học

Khiếm khuyết bám dính bạch cầu type I là do đột biến lặn của gen ITGB2 nằm trên nhiễm sắc thể 21q22.3 mã hóa cho CD18. Các đột biến khác nhau đã được công bố: cắt, thay thế, dịch chuyển khung,... dẫn đến thiếu hoàn toàn protein hoặc giảm kích thước protein CD18. Đến nay, khoảng 86 đột biến allelic khác nhau đã được xác định trên gen ITGB2.

Có nhiều đột biến gen ITGB2 ở đoạn gen từ exon 5 tới exon 9, mã hóa chuỗi protein có 241 acid amin có tính bảo tồn cao. Vùng này chứa các vị trí liên hệ giữa các tiểu đơn vị a và b và có vai trò thiết yếu trong việc tổng hợp các tiền chất của tiểu đơn vị.



Hình 1. Các giai đoạn thoát mạch của bạch cầu trung tính (Website <http://ladinfo.org>)

2.4. Biểu hiện lâm sàng

- **Biến chứng rốn**

Các biến chứng ở rốn (chậm rụng rốn sau khi sinh hoặc viêm rốn) là một trong các

biểu hiện rất thường gặp và quan trọng giúp nhận biết bệnh nhân LAD I. Tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng rốn ở nhóm bệnh nhân LAD I nặng (có số lượng CD18 $< 2\%$) cao

hơn một cách rõ rệt so với bệnh nhân LAD trung bình hoặc nhẹ [5].

- **Nhiễm trùng trong LAD I**

Bệnh nhân LAD I thường có nhiễm trùng tái phát chủ yếu khu trú ở da, lợi và viêm phổi. Trẻ thường biểu hiện nặng và rất sớm sau sinh.

Nhiễm trùng thường gặp nhất là viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm tai giữa và viêm quanh răng. Viêm màng não nặng đôi khi cũng gặp và có thể là biểu hiện lâm sàng sớm nhất. Nhiễm khuẩn ngoài da, đặc biệt nhiễm trùng quanh hậu môn cũng là nhiễm trùng thường gặp và gợi ý cho nhóm suy giảm chức năng thực bào. Ngoài ra có thể nhiễm khuẩn tiêu hoá, bệnh ruột viêm [5].

Các căn nguyên gây bệnh thường là Phế cầu, Trực khuẩn mũ xanh và Klebsiella sp, đôi khi do nấm. Điểm đặc biệt là tại các vị trí nhiễm trùng thường không thấy hoặc rất ít trường hợp có thể tạo mũ và các vết loét lâu lành. Nguyên nhân do bạch cầu không di chuyển đến các vị trí nhiễm trùng, do đó không thể hình thành mũ. Những vết loét không lành thường ở vùng quanh hậu môn và rốn hoặc có thể ở các vị trí bất thường như vòm miệng, thậm chí áp xe não [4][6].

- **Phản ứng viêm:** ngoài nhiễm trùng, bệnh nhân LAD I còn có các phản ứng viêm tại chỗ loét hoặc viêm niêm mạc.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy có phản ứng IL-17 và IL-23 quá mức tại vị trí nhiễm trùng ở bệnh nhân LAD I mà không có mặt bạch cầu trung tính. Nhiễm trùng da tái phát, viêm và loét không lành sẽ dẫn đến xuất hiện các tổn thương với hình thái như viêm da mũ hoại thư.

Viêm quanh răng, loét miệng và rụng răng vĩnh viễn là biểu hiện thường thấy ở bệnh nhân LAD I. Những bệnh nhân sống sót tới lớn thường rụng rất nhiều răng vĩnh viễn. Đó là do bạch cầu trung tính có vai trò quan trọng trong đảm bảo sức khỏe răng

miệng. Khi không có bạch cầu hoạt động tại ổ viêm, hệ vi sinh vật cộng sinh phát triển một cách bất thường. Một nghiên cứu gần đây cho thấy hệ vi sinh vật dưới lợi của bệnh nhân LAD khác với hệ vi sinh trong các bệnh viêm lợi ở người có hệ miễn dịch bình thường. Vi khuẩn thường gây viêm lợi là: Parvimonas micra, porphyromonas endodontalis, Eubacterium brachy và Treponema và cả Trực khuẩn mũ xanh [7].

Các tình trạng viêm khác như viêm đại tràng cũng đã được mô tả ở những bệnh nhân mắc LAD I.

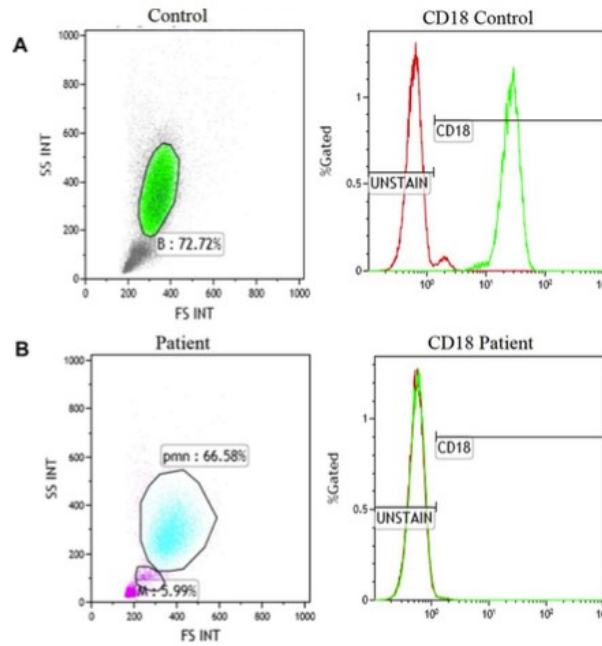
2.5. **Xét nghiệm**

Điểm đặc trưng trong bệnh LAD I là bạch cầu tăng rất cao. Trong đợt nhiễm khuẩn, bạch cầu thường tăng rất cao (từ 5 tới 20 lần giá trị bình thường, đôi khi lên tới $100 \times 10^9/L$). Khi đã hết nhiễm khuẩn, bạch cầu trung tính thường vẫn cao hơn so với bình thường.

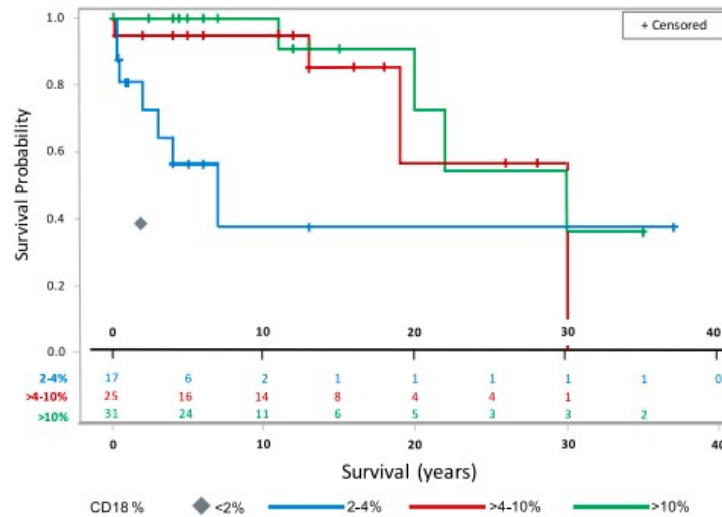
Xét nghiệm tế bào học dòng chảy (Flow cytometry) phát hiện những tế bào có dấu ấn CD11b / CD18 bề mặt sau khi được kích thích. Tuy nhiên, xét nghiệm này không phải lúc nào cũng tương quan với đột biến gen và đôi khi có thể bình thường ở bệnh nhân mắc LAD I. Đánh giá kết hợp cho CD18 và CD11a đã được đề xuất để khắc phục [8].

Số lượng CD18 có mối liên quan chặt chẽ tới tiên lượng bệnh nhân. Nghiên cứu tổng kết kết quả bệnh nhân LAD 1 trên toàn thế giới năm 2018 cho thấy, tỷ lệ thời gian sống còn trên 10 năm của bệnh nhân có số lượng CD18 > 10% cao hơn so với nhóm bệnh nhân có số lượng CD18 < 10%, đặc biệt cao hơn rõ rệt nhóm CD18 từ 2-4% [5].

Xét nghiệm mô bệnh học tại ổ viêm cho thấy không có bạch cầu trung tính tại ổ viêm.



Hình 2. Flow Cytometry cho CD18 trong máu ngoại vi: bạch cầu trung tính được kiểm soát bằng biểu hiện SSC / FSC và CD18. (A) chứng là người khỏe mạnh: biểu hiện CD18 bình thường, (B) bệnh nhân LAD: không có CD18 [9]



Hình 3. Đường Kaplan-Meier ước tính thời gian sống sót của bệnh nhân LAD I không được ghép tế bào gốc tạo máu [5]

Phân tích gen tìm thấy đột biến gen ITGB2 giúp chẩn đoán xác định, tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh

Tiêu chuẩn chẩn đoán cho tới nay vẫn được dùng theo tiêu chuẩn chẩn đoán của hiệp hội Suy giảm miễn dịch Mỹ và Châu Âu năm 1999 [10].

2.6. Chẩn đoán

2.6.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định

Bệnh nhân nam hoặc nữ có số lượng CD18 trên bạch cầu trung tính giảm (dưới 5% bình thường) và ít nhất 1 trong hai tiêu chuẩn sau:
Đột biến gen the beta-2 integrin
Không có mRNA beta-2 integrin trên bạch cầu
Chẩn đoán nhiều khả năng
Bệnh nhân nam hoặc nữ có số lượng CD18 trên bạch cầu trung tính giảm (dưới 5% bình thường) và tất cả các tiêu chuẩn sau:
Nhiễm trùng vi khuẩn hoặc nấm tái diễn hoặc dai dẳng
Bạch cầu tăng cao (Bạch cầu trên $25 \times 10^9/L$)
Chậm rụng rốn và/hoặc chậm liền vết thương
Chẩn đoán có thể
Trẻ nữ nhi có bạch cầu tăng cao trên $25 \times 10^9/L$ và một trong các tiêu chuẩn sau:
Nhiễm vi khuẩn tái diễn
Nhiễm trùng sâu
Không có mũ ở vị trí nhiễm trùng

2.6.2. Chẩn đoán trước sinh

Có thể thực hiện chẩn đoán trước sinh bằng phương pháp phân tích gen của thai nhi hoặc đếm tế bào dòng chảy CD18 trên máu của thai nhi (ở những cơ sở không có phân tích gen).

2.7. Điều trị và tiên lượng

2.7.1. LAD I thể nhẹ và trung bình

Nhiễm khuẩn ở bệnh nhân LAD I thể nhẹ và trung bình thường đáp ứng với điều trị bằng kháng sinh trong đợt nhiễm trùng. Một số bệnh nhân cần điều trị kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn.

Chăm sóc răng miệng sạch rất quan trọng để kiểm soát các vấn đề răng miệng.

Tất cả các loại vaccine, bao gồm cả các vaccine sống giảm độc lực đều có thể được chỉ định ở bệnh nhân LAD I nhẹ và trung bình.

Globulin miễn dịch tĩnh mạch đã được sử dụng ở một số bệnh nhân làm giảm tần suất nhiễm trùng và nhiễm trùng nặng.

Thuốc sinh học: một số tổn thương viêm nhiễm ở bệnh nhân mắc LAD I được điều trị hiệu quả bằng kháng thể đơn dòng kháng cytokin mới như ustekinumab (nhắm vào

tiểu đơn vị p40 của cả Interleukin (IL)-12 và khoá IL-23 – hai Interleukin quan trọng trong các phản ứng viêm.

Yếu tố kích thích Bạch cầu (G-CSF) ít có ý nghĩa trong điều trị LAD nói chung do có thể kích thích tăng số lượng bạch cầu trung tính nhưng không cải thiện được chức năng bạch cầu. Tuy nhiên, có những nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả điều trị nhiễm khuẩn nặng bằng truyền bạch cầu hạt và yếu tố kích thích Bạch cầu (G-CSF) trên bệnh nhân viêm da hoại thư mũ [11].

2.7.2. LAD I thể nặng

Ghép tế bào gốc tạo máu là chỉ định bắt buộc cho những bệnh nhân LAD I thể nặng. Đối với nhóm bệnh nhân này, nếu không được ghép tế bào gốc tạo máu, đa số sẽ tử vong trước 2 tuổi. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong liên quan tới quá trình ghép tế bào gốc cho bệnh nhân LAD I khá cao là 19% chung cho các loại ghép.

Tỷ lệ tử vong thấp nhất là ghép phù hợp HLA từ anh chị em, sau đó tới ghép nửa thuận hợp. Những bệnh nhân được ghép sớm trước khi có các nhiễm khuẩn nặng có tiên lượng rất tốt [12][13].

Liệu pháp gen cho LAD I đã được nghiên cứu và cho kết quả rất hứa hẹn trên các mô hình động vật.

3. Kết luận

Khiếm khuyết bám dính bạch cầu type I là một bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh nặng, hiếm gặp. Tuy nhiên bệnh có những biểu hiện lâm sàng khá đặc trưng là nhiễm trùng không làm mủ, chậm rụng rốn và số lượng bạch cầu trung tính tăng rất cao dai dẳng. Vì vậy, nếu các dấu hiệu lâm sàng được chú ý phát hiện sớm, trẻ sẽ được chẩn đoán và điều trị kịp thời, tránh các biến chứng do nhiễm khuẩn nặng và tránh được tử vong.

Tài liệu tham khảo

- [1] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40(1):24-64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>.
- [2] Cox DP, Weathers DR. Leukocyte adhesion deficiency type 1: an important consideration in the clinical differential diagnosis of prepubertal periodontitis. A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(1):86-90.
- [3] Etzioni A, Alon R. Cell adhesion and leukocyte adhesion defects. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*, Oxford: Oxford University Press 2013:723-741. <https://doi.org/10.1093/med/9780195389838.003.0053>
- [4] Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature Reviews Immunology* 2007;7: 678-689.
- [5] Novoa EA, Kasbekar S, Thrasher AJ et al. Leukocyte adhesion deficiency-I: A comprehensive review of all published cases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1418-1420 e1410. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.008>.
- [6] Kumar A, Gupta A, Rawat A et al. Brain Abscess in a Child with Leukocyte Adhesion Defect: An Unusual Association. *J Clin Immunol* 2016;36(7):624-626. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0315-0>
- [7] Silva LM, Brenchley L, Moutsopoulos NM. Primary immunodeficiencies reveal the essential role of tissue neutrophils in periodontitis. *Immunological Reviews* 2019;287(1):226-235. <https://doi.org/10.1111/imr.12724>.
- [8] Kanegane H, Hoshino A, Okano T et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int* 2018;67(1):43-54. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.06.003>.
- [9] Das J, Sharma A, Jindal A et al. Leukocyte adhesion defect: Where do we stand circa 2019? *Genes & Diseases* 2020;7:107-114. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.07.012>.
- [10] Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. *Clinical Immunology* 1999;93:190-197. <https://doi.org/10.1006/clim.1999.4799>.
- [11] Mellouli F, Ksouri H, Barbouche R et al. Successful treatment of fusarium solani ecthyma gangrenosum in a patient affected by leukocyte adhesion deficiency type 1 with granulocytes transfusions. *BMC Dermatol* 2010;10(1): 10-15. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-10-10>.
- [12] Qasim W, Cavazzana-Calvo M, Davies EG et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. *Pediatrics* 2009;123:836. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1191>.
- [13] Al-Ghonaïm A. Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies: King Faisal Specialist Hospital experience from

1993 to 2006. Bone Marrow Transplant
2008;42 Suppl 41:S53. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.115>