

Enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica postrasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Aspectos diagnósticos y terapéuticos

Danitza Fernández-Lara,¹ Mónica Domínguez-Cid,² Guillermo J. Ruiz-Delgado³

RESUMEN

La enfermedad de injerto contra huésped crónica es una complicación frecuente de los pacientes que reciben trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Las complicaciones pulmonares de la enfermedad de injerto contra huésped crónica implican una morbilidad y mortalidad elevadas. Estas complicaciones pueden manifestarse de diversas maneras y sus patrones y esquemas de tratamiento son característicos. El diagnóstico y tratamiento oportunos contribuyen a la mejoría clínica de los pacientes con esta complicación.

Palabras clave: enfermedad de injerto contra huésped crónica, trasplante alogénico de células hematopoyéticas, tratamiento y diagnóstico.

ABSTRACT

Chronic graft versus host disease continues to be a major cause of both morbidity and mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clinical manifestations of pulmonary chronic graft versus host disease are characteristic, early diagnosis may improve clinical outcome. Here we discuss the current diagnosis and treatment of this deleterious complication.

Key words: Chronic graft versus host disease (GVHDc), allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), diagnosis and treatment.

La enfermedad de injerto contra huésped crónica continúa siendo una complicación grave de los supervivientes al trasplante alogénico de células hematopoyéticas, con una probabilidad a seis años de 61% en pacientes que reciben células hematopoyéticas de sangre periférica.^{1,2,3} Las complicaciones pulmonares

contribuyen a la mortalidad tardía posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas. En pacientes que sobreviven más de dos años, Bathia y su grupo² encontraron un riesgo incrementado de 15.1 de mortalidad tardía debido a afección pulmonar en comparación con la población general. Las complicaciones pulmonares tardías no infecciosas pueden manifestarse como un patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria, neumonitis intersticial, neumonía criptogénica organizada (bronquiolitis obliterante con neumonía organizada), o con un patrón obstructivo, como en la bronquiolitis obliterante o síndrome de bronquiolitis obliterante o la combinación de ambas.⁴⁻⁶ Las complicaciones pulmonares tardías no infecciosas están estrechamente vinculadas con la enfermedad de injerto contra huésped crónica y desde el punto de vista fisiopatológico no se han comprendido del todo.⁴⁻¹² Sin embargo, la bronquiolitis obliterante/BOS es la única complicación pulmonar considerada actualmente diagnóstica de enfermedad de injerto contra huésped crónica,¹³ mientras que la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada también puede diagnosticarse en

¹ Neumóloga, Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz.

² Medicina crítica, Hospital Ángeles de Puebla, Puebla, México.

³ Director adjunto, Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz.

Correspondencia: Dra. Danitza Fernández Lara. Neumóloga, Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Puebla, Pue. danitzafl@gmail.com

Recibido: julio 2013

Aceptado: agosto 2013

Este artículo debe citarse como: Fernández-Lara D, Domínguez-Cid M, Ruiz-Delgado GJ. Enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica postrasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Aspectos diagnósticos y terapéuticos. Rev Hematol Mex 2013;14:138-144.

www.nietoeditores.com.mx

la forma aguda de enfermedad de injerto contra huésped, por eso se considera un síntoma común de enfermedad de injerto contra huésped. La neumonitis intersticial, como la neumonía criptogénica organizada, pueden aparecer junto con enfermedad de injerto contra huésped crónica y se catalogan como un síntoma asociado de enfermedad de injerto contra huésped crónica. La bronquiolitis obliterante/BOS es la complicación más grave que se caracteriza por su falta de respuesta al tratamiento e irreversibilidad, en consecuencia altas morbilidad y mortalidad.

Síntomas de enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar

En etapas tempranas, los pacientes pueden estar asintomáticos o tener síntomas inespecíficos, como: disnea de leve a moderada y tos seca no productiva. El diagnóstico de la enfermedad, en general, se retrasa hasta que los patrones de función respiratoria y la estructura pulmonar se modifican significativamente; es entonces cuando los pacientes tienen disnea severa, disminución en la tolerancia al ejercicio y la tos incrementa. La fiebre (que sugiere infección agregada), la disnea y la tos pueden aparecer combinadas o no manifestarse.^{11,14-21} La historia clínica y exploración física completas son imprescindibles junto con estudios de laboratorio como: tipo de donador (no relacionado vs hermano compatible), compatibilidad HLA, radiación corporal total en el acondicionamiento, antecedente de infusión de linfocitos del donador, sexo del donador y receptor, edad del paciente, seropositividad de citomegalovirus en receptor y donador, antecedentes de tabaquismo, alergias, complicaciones infecciosas crónicas, enfermedad pulmonar previa o radiación torácica pretrasplante alogénico de células hematopoyéticas, lesión pulmonar aguda posterior a trasplante alogénico de células hematopoyéticas, enfermedad de injerto contra huésped crónica en otro sitio anatómico, citometría hemática completa para buscar eosinofilia y concentraciones séricas de inmunoglobulinas (IgG e IgA).^{7,8,14,22-26}

Pruebas de función pulmonar

La espirometría, la pletismografía y la medición de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) son pruebas sencillas no invasivas para evaluar la función pulmonar posterior a trasplante alogénico de células hematopoyéticas en adultos.²⁷ Antes de que los síntomas y signos se manifiesten, muchos pacientes experimentan cambios

funcionales y estructurales respiratorios. Las alteraciones pulmonares reflejadas como descenso de la capacidad pulmonar total (TLC), capacidad vital forzada (CVF), DLCO o el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) en el día +80 del trasplante alogénico de células hematopoyéticas se han asociado con mortalidad aumentada y disminución en la supervivencia.²⁸ Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos definieron a la bronquiolitis obliterante/BOS leve, en ocasiones asintomática, como una manifestación de enfermedad de injerto contra huésped crónica que requiere tratamiento sistémico.²⁹ La bronquiolitis obliterante/BOS puede ocurrir en cualquier momento (generalmente durante los primeros dos años postrasplante alogénico de células hematopoyéticas). Se recomienda un monitoreo basal de la función pulmonar con espirometría dos semanas previas a la terapia de acondicionamiento, y en el seguimiento postrasplante alogénico de células hematopoyéticas cada tres meses los primeros dos años y, posteriormente, cada seis meses.³⁰ Los indicadores de un patrón espirométrico restrictivo son la capacidad vital forzada o la capacidad pulmonar total menor de 80% de los valores predichos en combinación con un índice FEV1/CVF mayor de 0.7.^{7,18} El FEV1 puede utilizarse para medir la severidad de los patrones restrictivos y obstructivos porque en ambos casos se altera.³¹ En los pacientes postrasplante alogénico de células hematopoyéticas diferentes factores, como el tipo de régimen de acondicionamiento, la enfermedad de injerto contra huésped crónica del tipo esclerodermia o la miopatía esteroidea asociada con el tratamiento pueden orientar a la restricción pulmonar intrínseca o extrínseca. La disminución del VEF1 mayor a 5% por año, en conjunto con un VEF1/CVF menor de 0.8 es un indicador de patrón obstructivo postrasplante alogénico de células hematopoyéticas.²⁰ En estos pacientes puede haber reversibilidad de los patrones obstructivos; para ello es necesaria una espirometría con administración de broncodilatadores para ver si se observa reversibilidad significativa en el patrón obstructivo (aumento igual o mayor a 12% en VEF1 ó CVF y 0.2 L con respecto a la espirometría prebroncodilatador). La combinación de un VEF1 $\leq$ 75% del predicho junto con índice VEF1/CVF $\leq$ 0.7 tiene mayor validez como prueba de función respiratoria alterada que tomando cada parámetro por separado.

La difusión del monóxido de carbono es una medición que se refiere a la cantidad de monóxido de carbono que

se transfiere a través de la membrana alvéolo capilar por unidad de tiempo y que refleja la disponibilidad para el intercambio de gases de la superficie vascular y alveolar en área y grosor que puede afectarse por las concentraciones de hemoglobina y por el gasto cardíaco; por lo tanto, puede ser la prueba de función respiratoria con más variabilidad. La relevancia clínica y pronóstica, por lo tanto de la difusión de monóxido de carbono en pacientes postrasplante aloténico de células hematopoyéticas es aún incierta.

Estudios de imagen

La radiografía de tórax convencional es un método sencillo para evaluar a estos pacientes; sin embargo, su sensibilidad y especificidad son limitadas en comparación con la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR), por eso ésta debe practicarse para evaluar las afecciones pulmonares en pacientes postrasplante aloténico de células hematopoyéticas.³²

Lavado bronquio alveolar

Los síntomas respiratorios y los hallazgos por tomografía de tórax de alta resolución requieren lavado bronquio alveolar para confirmar o excluir los agentes causales infecciosos y como parte del diagnóstico. La búsqueda de agentes infecciosos implica tinciones, cultivos y PCR para bacterias, virus y hongos. Los patógenos de mayor interés incluyen: neumococo, *Haemophilus influenzae* B, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias distintas a tuberculosis, *Pneumocystis jirovecii*, adenovirus, CMV, HHV6, HSV, metapneumovirus humano, influenza A/B, parainfluenza 1-3, *coronavirus*, *rinovirus*, virus sincitial respiratorio, y *Aspergillus*.

Biopsia transbronquial y biopsia pulmonar a cielo abierto

El diagnóstico definitivo de las diferentes variantes de enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar requiere la confirmación histopatológica. La biopsia transbronquial es útil en fibrosis pulmonar y en imágenes en vidrio despulido visualizadas por tomografía de tórax de alta resolución cuando las lesiones son mayores a 1 cm y se localizan cerca del bronquio principal, mientras que la biopsia pulmonar a cielo abierto puede considerarse para procesos localizados en el parénquima pulmonar

periférico. Aunque la biopsia transbronquial se asocia con una sensibilidad de 17.1% y especificidad de 94.5%, con un promedio de obtención de fragmentos de 7.6, con un valor predictivo bajo para bronquiolitis obliterante³³ su valor es mayor en pacientes con neumonitis intersticial de presentación tardía. La biopsia pulmonar a cielo abierto sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico de bronquiolitis obliterante o COP/bronquiolitis obliterante con neumonía organizada pero se asocia con una morbilidad de 43% al día +30 posterior al procedimiento, con complicaciones que ponen en riesgo la vida en uno de cada siete pacientes.³⁴

Diagnóstico de bronquiolitis obliterante/BOS como manifestación de enfermedad de injerto contra huésped crónica¹³

De acuerdo con el Consenso de 2005 del Instituto Nacional de Estados Unidos se establecieron los siguientes criterios para categorizar la bronquiolitis obliterante/BOS como una manifestación de enfermedad de injerto contra huésped crónica postrasplante aloténico de células hematopoyéticas.

1. VEF1 menor de 75% del predictivo normal y VEF1/CVF menor de 0.7.
2. Signos de atrapamiento aéreo en pruebas de función respiratoria con un volumen residual (VR) mayor de 120% del predicho normal, imágenes sugerentes por tomografía de tórax de alta resolución como: engrosamiento de septos alveolares con probable bronquiectasia o la confirmación histopatológica de bronquiolitis constrictiva.
3. Ausencia de infección respiratoria activa.
4. En caso de no contar con estudio histopatológico de bronquiolitis obliterante se requiere, al menos, otra manifestación característica de enfermedad de injerto contra huésped crónica en algún otro órgano.

Tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar

Bergeron y su grupo³⁵ analizaron, retrospectivamente, el papel del tratamiento con esteroide inhalado y broncodilatador de larga acción (budesonida-formoterol) en 13 pacientes con bronquiolitis obliterante moderada y severa que tuvieron mejoría clínica y espirométrica significativa en un seguimiento de 12.8 meses. En otro estudio retrospectivo, con dosis altas de fluticasona inhalada para

el tratamiento de bronquiolitis obliterante postrasplante alogénico de células hematopoyéticas se demostró cierta utilidad clínica en un grupo pequeño de pacientes.³⁶

En pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva persistente que posteriormente inician con hipertensión pulmonar el iloprost inhalado es una opción terapéutica.^{37,38} Si posterior a 2-4 semanas de tratamiento no hay mejoría o, incluso, existen datos de progresión de la enfermedad, es recomendable iniciar la inmunosupresión sistémica. Diversos grupos recomiendan la terapia inmunosupresora de inicio en pacientes con síntomas severos, datos espirométricos de obstrucción con VEF1 menor de 75% y un índice VEF1/CVF menor de 0.7 o cuando existen imágenes sugerentes de atrapamiento aéreo en la tomografía de tórax de alta resolución.³⁹

El tratamiento de primera línea es con corticoesteroides, como prednisolona 1 mg/kg más terapia inmunosupresora, como los inhibidores de calcineurina en donde las respuestas clínicas pueden observarse en uno de cada cinco pacientes.^{10, 20, 40, 41} En un estudio donde utilizaron prednisolona en pulsos en dosis de 10 mg/kg/día por 3 días observaron mejoría en los valores de VEF1 después de 2 meses de tratamiento y la progresión de la enfermedad se controló en 5 de 9 pacientes en un seguimiento a 42 meses.⁴²

Puesto que el éxito del tratamiento en pacientes con bronquiolitis obliterante no suele ser prolongado existe la necesidad de agregar otros medicamentos como inmunosupresores o inmunomoduladores.

En varios estudios la fotoféresis extracorporal se ha reportado con poco éxito en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar, incluida la bronquiolitis obliterante.⁴³⁻⁴⁷ Se han reportado respuestas de entre 40 y 67% para enfermedad restrictiva y obstructiva pulmonar, respectivamente.⁴⁸⁻⁵⁰ Un estudio reciente demostró una respuesta significativa en una tercera parte de los pacientes que padecían bronquiolitis obliterante resistente y que habían recibido un promedio de cinco terapias distintas.⁵⁰ La eficacia de los inhibidores de calcineurina, como ciclosporina o tacrolimus, inhibidores de rapamicina, como el sirolimus y everolimus o micofenolato de mofetilo se ha demostrado en pacientes con bronquiolitis obliterante posterior a trasplante pulmonar⁵¹⁻⁵⁵ y a trasplante alogénico de células hematopoyéticas. La terapia de reemplazo, como el cambio de ciclosporina a tacrolimus⁵⁴ o terapias combinadas, como ciclosporina más micofenolato de

mofetilo⁵⁵ o sirolimus más micofenolato de mofetilo⁵¹ han demostrado utilidad en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar postrasplante alogénico de células hematopoyéticas.

La azitromicina, a dosis de 500 mg al día durante tres días, seguida de 250 mg tres veces por semana durante 12 semanas en pacientes con bronquiolitis obliterante postrasplante alogénico de células hematopoyéticas demostró mejoría clínica significativa en el VEF1 y CVF en siete de ocho pacientes en quienes se redujo la inflamación neutrofílica y la acción procinética en el tubo gastrointestinal superior con lo que, a su vez, disminuyó el reflujo gastroesofágico que recientemente se estableció como factor de riesgo para bronquiolitis obliterante, por eso es recomendable en pacientes con obstrucción bronquial aunado a la terapia inhalada e inmunosupresión con ciclosporina y esteroides.⁵⁶

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT), como infliximab y etanercept han demostrado utilidad en casos aislados.^{57,58} Su uso se considera experimental como terapia de tercera o cuarta línea.

Los inhibidores de tirosina cinasa, como el imatinib, han demostrado utilidad clínica en pocos casos de enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar por sus propiedades antifibróticas. Majhail y su grupo⁵⁹ reportaron el caso de un paciente con bronquiolitis obliterante con una respuesta prolongada con 400 mg de imatinib diarios durante cinco años. En pacientes con daño pulmonar crónico restrictivo u obstructivo imatinib en dosis de 100 a 400 mg diarios ha demostrado mejoría significativa en las pruebas de función respiratoria en un periodo de tratamiento de 6 meses en 6 de 11 casos. Actualmente se considera al imatinib y al montelukast (antagonista de receptor de leucotrienos) agentes aditivos de segunda línea de tratamiento en pacientes con bronquiolitis obliterante.

Cuando en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar el tratamiento médico fracasa, el trasplante pulmonar es una posibilidad. Algunos estudios han demostrado su eficacia clínica en enfermedad de injerto contra huésped crónica postrasplante alogénico de células hematopoyéticas.⁶⁰⁻⁶⁵

El daño pulmonar restrictivo u obstructivo es el resultado de una inflamación persistente y descontrolada; los leucotrienos y eicosanoides que contribuyen al proceso de inflamación también se han visto involucrados en enfermedades como: asma, alveolitis, fibrosis pulmonar y

bronquiolitis obliterante posterior a trasplante pulmonar. Estos fármacos promueven la broncoconstricción y el reclutamiento a nivel bronquial de eosinófilos y neutrófilos. En la actualidad, en los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, están en proceso varios estudios fase II que pretenden demostrar la eficacia en la estabilidad del FEV1 al agregar montelukast al tratamiento con fluticasona y azitromicina en comparación con prednisona que incluso permiten disminuir las dosis totales de prednisona lo que hace que pueda actuar como ahorrador de esteroides en esta enfermedad. Actualmente montelukast se considera un agente adicional para el tratamiento de bronquiolitis obliterante postrasplante alogénico de células hematopoyéticas.^{66,67} Por lo antes expuesto se requieren más estudios para comprender y tratar mejor a los pacientes con esta grave complicación.

REFERENCIAS

1. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DE, Nantel SH, et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 295-302.
2. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker KS, Gurney JG, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007; 110: 3784-3792.
3. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: a report from the international bone marrow transplant registry and the European group for blood and marrow transplantation. *Blood* 2006; 108: 4288-4290.
4. Cooke KR, Hildebrandt GC. Pulmonary toxicity following hematopoietic cell transplantation: is the lung a target organ of graft-versus-host disease? *Curr Opin Organ Transplant* 2006; 11: 69-77.
5. Tichelli A, Rovo A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 125-133.
6. Bolanos-Meade J, Chien J. Chronic graft versus host disease and the lung. In: Vogelsang, GB and Pavletic, SZ (eds). *Chronic Graft Versus Host Disease: Interdisciplinary Management*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009; 37.
7. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, Damiani D, Cerno M, Geronzi A, et al. Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 751-758.
8. Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, Yokota A, Cho R, Saito Y, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2003; 102: 4236-4242.
9. Savani BN, Montero A, Srinivasan R, Singh A, Shenoy A, Mielke S, et al. Chronic GVHD and pretransplantation abnormalities in pulmonary function are the main determinants predicting worsening pulmonary function in long-term survivors after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1261-1269.
10. Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Tanaka M, et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 303-308.
11. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003; 102: 3822-3828.
12. Uderzo C, Pillon M, Corti P, Tridello G, Tana F, Zintl F, et al. Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 667-675.
13. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945-956.
14. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. *Ann Intern Med* 1989; 111: 368-376.
15. Sullivan K, Mori M, Sanders J, Siadak M, Witherspoon RP, Anasetti C, et al. Late complications of allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 127-134.
16. Sanchez J, Torres A, Serrano J, Romain J, Martin C, Perula L, et al. Long term follow up of immunosuppressive treatment for obstructive airway disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 403-408.
17. Badier M, Guillot C, Delplie S, Vanuxem P, Blaise D, Marinchi D. Pulmonary function changes 100 days and one year after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 457-461.
18. Crawford SW, Pepe M, Lin D, Benedetti F, Deeg HJ. Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 690-695.
19. Watkins TR, Chien JW, Crawford SW. Graft versus host-associated pulmonary disease and other idiopathic pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 482-489.
20. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, Flowers ME, Heckbert SR, Nichols WG, et al. Airflow obstruction after myeloablative allo-

- geneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 208-214.
21. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 425-434.
 22. Holland HK, Wingard JR, Beschoner WE, Saral R, Santos GW. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-versus-host disease and low serum IgG. *Blood* 1988; 72: 621-627.
 23. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, Scott JP, Swensen SJ, Chen MG, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998; 100: 680-687.
 24. Duncker C, Dohr D, Harsdorf S, Duyster J, Stefanic M, Martini C, et al. Non-infectious lung complications are closely associated with chronic graft-versus-host disease: a single center study of incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1263-1268.
 25. Marras TK, Chan CK, Lipton JH, Messner HA, Szalai JP, Laupacis A. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 509-517.
 26. Jacobsohn DA, Schechter T, Seshadri R, Thormann K, Duerst R, Kletzel M. Eosinophilia correlates with the presence or development of chronic graft-versus-host disease in children. *Transplantation* 2004; 77: 1096-1100.
 27. Chien JW, Madtes DK, Clark JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 429-435.
 28. Walter EC, Orozco-Levi M, Ramirez-Sarmiento A, Vigorito A, Campregher PV, Martin PJ, et al. Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 53-61.
 29. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolanos-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 375-396.
 30. Rabanus R, Hahn J, Andreesen R, Holler E, Hildebrandt GC. Risk factor analysis for the development of restrictive and obstructive pulmonary function changes after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008; 14: S6.
 31. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.
 32. Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, Rocha Gde M, Inoue C, Pasquini R, et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 608-615.
 33. Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 963-971.
 34. Hayes-Jordan A, Benaim E, Richardson S, Joglar J, Srivastava DK, Bowman L, et al. Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 446-452.
 35. Bergeron A, Belle A, Chevret S, Ribaud P, Devergie A, Esperou H, et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:547-553.
 36. Bashoura L, Gupta S, Jain A, Couriel DR, Komanduri KV, Eapen GA, et al. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 63-67.
 37. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, Jaeggi E, Kalangos A, Friedli B, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation* 2001; 103: 544-548.
 38. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory Jr GB, Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 161-169.
 39. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 1283-1295.
 40. Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 657-666.
 41. Duncan CN, Buonanno MR, Barry EV, Myers K, Peritz D, Lehmann L. Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 971-975.
 42. Ratjen F, Rjabko O, Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 135-138.
 43. Smith EP, Sniecinski I, Dags AC, Parker PM, Snyder DS, Stein AS, et al. Extracorporeal photo-chemotherapy for treatment of drug-resistant graft-vs host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998; 4: 27-37.
 44. Garban F, Drillat P, Makowski C, Jacob MC, Richard MJ, Favrot M, et al. Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica* 2005; 90: 1096-1101.
 45. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 2006; 107: 3074-3080.
 46. Ilhan O, Arat M, Arslan O, Ayyildiz E, Sanli H, Beksac M, et al. Extracorporeal photoimmunotherapy for the treatment of steroid refractory progressive chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 2004; 30: 185-187.
 47. Oyan B, Koc Y, Emri S, Kansu E. Improvement of chronic pulmonary graft-vs-host disease manifesting as bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following extracorporeal photopheresis. *Med Oncol* 2006; 23: 125-129.
 48. Couriel D, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Andelini P, Popat U, et al. Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1 Suppl 2): 37-40.

49. Child FJ, Ratnavel R, Watkins P, Samson D, Apperley J, Ball J, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant* 1999;23: 881-887.
50. Lucid CE, Savani BN, Engelhardt BG, Shah P, Clifton C, Greenhut SL, et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 426-429.
51. Groetzner J, Wittwer T, Kaczmarek I, Ueberfuhr P, Strauch J, Nagib R, et al. Conversion to sirolimus and mycophenolate can attenuate the progression of bronchiolitis obliterans syndrome and improves renal function after lung transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 355-360.
52. Hernández RL, Gil PU, Gallo CG, de Pablo Gafas A, Hernández MC, Alvarez MJ. Rapamycin in lung transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3999-4000.
53. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant* 2006; 6: 169-177.
54. Borro JM, Bravo C, Sole A, Usetti P, Zurbano F, Lama R, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplant Proc* 2007; 39: 2416-2419.
55. CelikMR, Lederer DJ, Wilt J, Eser D, Bacchetta M, D'Ovidio F, et al. Tacrolimus and azathioprine versus cyclosporine and mycophenolate mofetil after lung transplantation: a retrospective cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 697-703.
56. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, Al Dammas S, Zeitouni M, Al Mobeireek A, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005; 25: 490-493.
57. Fullmer JJ, Fan LL, Dishop MK, Rodgers C, Krance R. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor- α blockade. *Pediatrics* 2005; 116: 767-770.
58. Tun HW, Wallace KH, Grinton SF, Khoor A, Burger CD. Etabercept therapy for late-onset idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4492-4496.
59. Majhail NS, Schiffer CA, Weisdorf DJ. Improvement of pulmonary function with imatinib mesylate in bronchiolitis obliterans following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 789-791.
60. Svendsen UG, Aggestrup S, Heilmann C, Jacobsen N, Koch C, Larsen B, et al. Transplantation of a lobe of lung from mother to child following previous transplantation with maternal bone marrow. *Eur Respir J* 1995; 8: 334-337.
61. Heath JA, Kurland G, Spray TL, Kernan NA, Small TN, Brochstein JA, et al. Lung transplantation after allogeneic marrow transplantation in pediatric patients: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Transplantation* 2001; 72: 1986-1990.
62. Rabitsch W, Deviatko E, Keil F, Herold C, Dekan G, Greinix HT, et al. Successful lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1341-1343.
63. Calhoun JH, Levine S, Anzueto A, Bryan CL, Trinkle JK. Lung transplantation in a patient with a prior bone marrow transplant. *Chest* 1992; 102: 948.
64. Boas SR, Noyes BE, Kurland G, Armitage J, Orenstein D. Pediatric lung transplantation for graft-versus-host disease following bone marrow transplantation. *Chest* 1994; 105: 1584-1586.
65. Sano Y, Date H, Nagahiro I, Aoe M, Shimizu N. Living donor lobar lung transplantation for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1051-1052.
66. Or R, Gesundheit B, Resnick I, Bitan M, Avraham A, Avgil M, et al. Sparing effect by montelukast treatment for chronic graft versus host disease: a pilot study. *Transplantation* 2007; 83:577-581.
67. Norman BC, Jacobsohn D, Williams KM, Au B, Au MA, Lee SJ, et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast (FAM) therapy in reducing steroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HCT)-a case series of 8 patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:S308.