

Complicaciones pulmonares no infecciosas asociadas al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation.

Méndez Villarroel A

*Unidad de Trasplante de Médula Ósea.
Jefe del Área de Internación General. Hospital Universitario Fundación Favaloro*

amgvillarroel@gmail.com



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA

Volumen 21 n° Extraordinario: 48-56
1^{er} Congreso Argentino de Trasplante
de células progenitoras hematopoyéticas
2^{do} Congreso del LABMT

Palabras claves: Implante,
Intersticial,
Neumonía.

Keywords: Periengraftment,
Interstitial,
Pneumonia.

Actualmente el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha establecido como una terapia indiscutida en distintos estadios de varias enfermedades oncohematológicas y en algunos tumores de órgano sólido. Su aplicación se ha expandido en los últimos años a pacientes seleccionados con enfermedades metabólicas y autoinmunes. En nuestro país se llevan a cabo aproximadamente 1000 TCPH por año (40% alogénicos), en su mayoría en pacientes oncohematológicos. A pesar de los avances en el TCPH, las complicaciones pulmonares se presentan en aproximadamente un tercio de los pacientes en el período pos trasplante y, generalmente, están asociadas con una significativa morbi-mortalidad⁽¹⁾. Estos eventos respiratorios han sido divididos según el momento

evolutivo del pos trasplante en tres períodos; preimplante (hasta el día +30), pos implante inmediato (día +30 a +100) y pos implante tardío (después del día +100). Si bien la mayor parte de estas complicaciones son de origen infeccioso, en los últimos años el uso extendido de profilaxis antibacteriana, antiviral y antifúngica, ha reducido el número de complicaciones infecciosas y ha incrementado proporcionalmente el número de pacientes con patología pulmonar no infecciosa. El tipo de TCPH también condiciona el riesgo de enfermedad pulmonar, siendo más frecuentes las enfermedades infecciosas en los pacientes con TCPH alogénico; sin embargo, las complicaciones no infecciosas ocurren con una frecuencia similar en TCPH autólogo y alogénico⁽²⁾.

Clasificaciones de las injurias pulmonares no infecciosas pos TCPH

En el año 2011 la American Thoracic Society publica su clasificación de las distintas injurias pulmonares del pos TCPH y las agrupa bajo la denominación de *síndrome de neumonía intersticial idiopática (SNII)*, incluyendo patologías en

las cuales se han descartado el origen infeccioso, la disfunción cardíaca y renal, y la sobrecarga hídrica iatrogénica⁽³⁾. También divide al SNII en tres grupos de entidades según el origen anatómico primario de disfunción o inflamación (**Tabla 1**). Los factores de riesgo para la aparición de SNII han sido descriptos en TCPH alogénico y autólogo (Tabla 2).

Tabla 1.

Clasificación de las injurias pulmonares pos TCPH		
Compromiso del intersticio pulmonar	Compromiso del endotelio vascular	Compromiso del epitelio de la vía aérea
Neumonía intersticial aguda*	Síndrome de implante	Síndrome de bronquiolitis obliterante*
Síndrome de <i>distress</i> respiratorio agudo*	Síndrome de pérdida capilar no cardiogénico*	Neumonía en organización criptogénica*
Neumonitis por BCNU	Hemorragia alveolar difusa*	
Neumonitis por radiación	Enfermedad pulmonar veno-oclusiva	
Síndrome de toxicidad pulmonar tardía*	TRALI	
Enfermedad linfoproliferativa pos TCPH	Hipertensión arterial pulmonar	
Proteinosis alveolar pulmonar	Trombo citolítico pulmonar	
Neumonía eosinofílica	Tromboembolismo pulmonar	

Tabla 2.

Factores de riesgo para el desarrollo de SNII	
TCPH autólogo	TCPH alogénico
Edad avanzada	Edad avanzada
Mucositis oral severa	Enfermedad aguda injerto vs huésped
TBI o BCNU	TBI
Sexo femenino	Régimen mieloablatoivo
Diagnóstico previo de tumor sólido	Diagnóstico previo de leucemia aguda o mielodisplasia

* Entidades clínicas incluidas bajo la clasificación de SNII.

Evaluación inicial

Los pacientes que presentan sintomatología respiratoria en el pos TCPH generalmente padecen síntomas inespecíficos (tos seca, disnea progresiva y fiebre) que no permiten orientar hacia una posible etiología infecciosa o no infecciosa del proceso. La radiografía de tórax tampoco permite una clara orientación, y sólo debería ser parte de la evaluación

inicial del paciente. Se debe tener presente que el 10-15% de los pacientes pos TCPH con radiografía de tórax normal y síntomas respiratorios tienen enfermedad pulmonar por TAC⁽⁴⁾. Por esta razón es mandatorio complementar la evaluación inicial con una TAC de tórax que, salvo algunas excepciones, debe ser solicitada sin contraste endovenoso. La

evaluación tomográfica del tórax permite reducir los diagnósticos diferenciales y en algunos casos sugerir la etiología del proceso respiratorio. Es muy importante tener presente, cuando la sospecha es bronquiolitis obliterante (BO), que la TAC de tórax debe ser solicitada con imágenes en inspiración/espiración, lo que permite acentuar las áreas de hiperinsuflación⁽⁵⁾. Los pacientes que presentan imágenes patológicas en la TAC deben ser evaluados con fibrobroncoscopia con lavado bronco alveolar (BAL), lo que permitirá la toma de muestras para su análisis y envío a cultivo para gérmenes comunes y atípicos. En aquellos pacientes que tienen alta sospecha de enfermedad no infecciosa (hallazgos tomográficos, momento pos TCPH y negatividad del BAL), podría ser necesaria la biopsia pulmonar, prefiriéndose la biopsia por videotoracoscopia sobre la transbronquial, por su mayor rédito diagnóstico⁽⁶⁾. En muchos casos, especialmente en el período pre implante y pos implante inmediato, la trombocitopenia puede condicionar la realización del procedimiento, y el diagnóstico sólo puede ser establecido por los hallazgos clínicos y tomográficos.

Patologías que afectan primariamente el parénquima pulmonar

Neumonía intersticial aguda

Se trata de una entidad definida por la ATS como una injuria pulmonar difusa que no puede ser categorizada en ninguna otra de las entidades descritas dentro del SNII. Suele presentarse en el período pos implante inmediato, con una media entre los días +20 a +42 pos TCPH. Es más frecuente en pacientes que fueron sometidos a TCPH alogénico. Aproximadamente uno de cada tres pacientes requieren soporte ventilatorio mecánico⁽⁷⁾. La mortalidad estimada según distintas series es del 75%. Cuando afecta a pacientes con TCPH autólogo suele tener un curso más benigno, su comienzo es más tardío y tiene mejor pronóstico⁽⁸⁾. Clínicamente se manifiesta con disnea progresiva, tos seca y fiebre. En la TAC suele observarse afectación lobar o multilobar, con compromiso difuso del espacio aéreo y opacidades reticulares, hallazgos inespecíficos e indiferenciables de un proceso infeccioso en curso. Rara vez es posible obtener tejido pulmonar para su estudio anatomopatológico, dada la condición clínica, respiratoria y la presencia de plaquetopenia. Los

dos patrones descriptos más frecuentemente en las biopsias son el daño alveolar difuso y la neumonía intersticial. Actualmente no existen tratamientos que hayan demostrado efectividad. La respuesta a los corticoides es pobre y algunos reportes han sugerido que el etanercept (bloqueante de la actividad del TNF α) podría mejorar los parámetros de función pulmonar⁽⁹⁾.

Neumonitis por radiación

La radiación corporal total es causa de neumonitis aguda en pacientes que han recibido radioterapia corporal total (RCT) durante el régimen condicionante. Si bien su incidencia es baja, la aparición de esta complicación no sólo está relacionada con la dosis total, sino también con el ritmo de radiación⁽¹⁰⁾. El incremento de amilasa plasmática y/o la aparición de parotiditis aguda suelen ser predictores de riesgo. Las manifestaciones clínicas son tos y fiebre. La TAC suele mostrar opacidades en vidrio esmerilado simétricas con zonas de consolidación. Una característica distintiva es la delimitación bien definida de las zonas afectadas y el parénquima sano.

Síndrome de toxicidad pulmonar tardía

Es la afectación pulmonar secundaria a drogas quimioterápicas, especialmente en pacientes que han recibido régimen condicionante con BCNU, ciclofosfamida y cisplatino. Suele presentarse en el período pos implante inmediato y habitualmente tiene buena respuesta a la administración de metilprednisona, con tasas de remisión de más del 90%⁽¹¹⁾.

Enfermedad linfoproliferativa pos trasplante

La aparición de enfermedad linfoproliferativa pos trasplante (PTLD) es una complicación infrecuente del trasplante alogénico, afectando aproximadamente al 1% de los pacientes⁽¹²⁾. Su aparición es más frecuente en el período pos implante inmediato, aunque puede aparecer hasta 1 año posterior al procedimiento. Puede tener dos cursos evolutivos, uno de comienzo temprano y rápidamente progresivo, y otro de comportamiento más indolente. El compromiso pulmonar puede verse en el 20% de los casos. Las imágenes por TAC muestran múltiples nódulos pulmonares, acompañados de adenopatías mediastinales⁽¹³⁾. El diagnóstico suele sospecharse por la presencia de poliadenopatías y la reactivación del virus de Epstein Barr, demostrado por técnica de PCR en

plasma. La confirmación de la enfermedad requiere biopsia de ganglios afectados o, rara vez, del parénquima pulmonar. El tratamiento se basa en la reducción de la inmunosupresión y la administración de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab).

Proteinosis alveolar pos trasplante

Se trata de una enfermedad rara caracterizada por la acumulación de surfactante en el interior del espacio alveolar, resultando en una alteración del intercambio gaseoso. Sólo pocos casos han sido reportados asociados al pos trasplante, generalmente en el período pos trasplante tardío. Las manifestaciones clínicas son la disnea progresiva y la tos seca. Se encuentran opacidades bilaterales en la radiografía de tórax, y la tomografía computada de alta resolución pone de manifiesto vidrio esmerilado con engrosamiento de los septos inter e intralobulillares, conformando el patrón típico en empedrado (*crazy paving*) a predominio de los lóbulos inferiores. El diagnóstico definitivo se establece con la biopsia pulmonar quirúrgica. Sin embargo, en la mayor parte de los casos la combinación de las manifestaciones clínicas y el BAL con material PAS positivo son suficientes para establecer el diagnóstico. El tratamiento de elección es el lavado pulmonar total bajo anestesia general con el objeto de remover material del espacio alveolar y mejorar el intercambio gaseoso. A diferencia de las formas primarias de proteinosis alveolar, las asociadas al TCPH suelen tener mal pronóstico⁽¹⁴⁾.

Patologías que afectan primariamente el endotelio vascular

Síndrome del implante o síndrome de distress respiratorio periimplante

Es un cuadro clínico de aparición próxima a la recuperación del recuento de neutrófilos, secundario a un estado pro inflamatorio, causado por la liberación masiva de diversas citoquinas y otros mediadores inflamatorios, acompañado por el ingreso de neutrófilos en el tejido pulmonar. Sus manifestaciones clínicas son consecuencia de una fuga capilar sistémica, e incluyen la ganancia de peso corporal, edema pulmonar no cardiogénico, fiebre no atribuible a causa infecciosa, rash cutáneo y diarrea. Menos frecuentemente puede acompañarse de fallo hepático y encefalopatía⁽¹⁵⁾. Es más frecuente en pacientes que han recibido un TCPH autólogo. Esto podría estar explicado, en parte, por el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FECG). En la radiografía de tórax suele observarse un infiltrado intersticio alveolar difuso, y en la TAC de tórax engrosamiento de los septos interlobulares, acompañado de opacidades en vidrio esmerilado, consolidaciones peribronquiales y perihiliares y derrame pleural. Estas imágenes son indistinguibles de un edema pulmonar y pueden simular las imágenes de un síndrome de *distress* respiratorio del adulto. El pronóstico en general es favorable con medidas de soporte ventilatorio, suspensión de los FECG y metilprednisona en dosis de 1 mg/kg/día. Los pacientes que requieren soporte ventilatorio mecánico tienen peor pronóstico⁽¹⁶⁾.

Criterios diagnósticos del síndrome de implante (Spitzer et al)	
Criterios Mayores.	Criterios menores
Fiebre (>38.3) sin etiología infecciosa	Bilirrubina total >2 mg/dl o transaminasas > a 2 veces límite teórico
Rash eritematoso >25% de la superficie cutánea, no relacionable a fármacos	Insuficiencia renal (creatininemia mayor al doble del valor basal)
Edema pulmonar no cardiogénico	Aumento de peso corporal mayor al 2.5%
	Encefalopatía transitoria no explicada por otra causa
Diagnóstico: 3 criterios mayores o 2 criterios mayores y 1 ó más criterios menores dentro de las 96 horas del implante.	

Hemorragia alveolar difusa

Es una complicación grave del período preimplante que se produce como consecuencia del sangrado dentro del espacio alveolar debido a una injuria o inflamación de las arteriolas, vénulas y capilares de los septos alveolares. Este evento puede estar asociado a procesos infecciosos y es indistinguible de las formas no infecciosas. La trombocitopenia *per se* no es un factor de riesgo independiente, y la transfusión de plaquetas no mejora la severidad de la falla respiratoria. Las manifestaciones clínicas incluyen disnea, tos y fiebre. Sólo el 65% de los pacientes presentan hemoptisis, y la hemoptisis masiva es muy infrecuente⁽¹⁷⁾. En la TAC se pueden observar opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones. Aunque estas imágenes pueden ser similares a las del edema pulmonar cardiogénico, el tamaño del corazón es normal y no hay derrame pleural. El diagnóstico se apoya en los hallazgos tomográficos y la visualización macroscópica del BAL, con características hemáticas. La presencia de más del 20% de macrófagos cargados con hemosiderina es sugestiva de hemorragia alveolar difusa. Sin embargo, este hallazgo en el BAL es inespecífico en pacientes plaquetopénicos y debe ser considerado diagnóstico en el contexto clínico y radiológico adecuado. El tratamiento se basa en estudios retrospectivos y reportes de casos que sugieren el inicio temprano de pulsos de metilprednisolona (1 gramo/día por 3 días) continuando con metilprednisona 1 mg/kg/día. El pronóstico de esta complicación es ominoso, con una mortalidad 70%⁽¹⁸⁾.

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Es una complicación muy infrecuente del TCPH que puede aparecer en el período pos implante tardío. La triada diagnóstica incluye la disnea como manifestación clínica, los hallazgos radiográficos del edema pulmonar y el hallazgo ecocardiográfico de hipertensión pulmonar arterial⁽¹⁹⁾. En la TAC se pueden visualizar opacidades en vidrio esmerilado con engrosamiento de los septos interlobulares y agrandamiento del ventrículo derecho y del tronco de las arterias pulmonares. A menudo también pueden hallarse adenopatías mediastinales. Existen reportes de tratamiento con altas dosis de metilprednisona y anticoagulación, pero raramente la enfermedad responde a estas medidas⁽²⁰⁾. Estos pacientes deben ser evaluados para trasplante pulmonar.

Trombo citolítico pulmonar

Es una entidad descrita en los últimos años como complicación de un TCPH alogénico. Histológicamente se observan trombos en pequeños y medianos vasos pulmonares, con atrapamiento de monocitos (CD45+, CD68+, mieloperoxidasa +) rodeado de un área de infarto y hemorragia alveolar⁽²¹⁾. Se presenta clínicamente con fiebre, tos seca, dolor torácico y disnea. El 80% de los pacientes tienen enfermedad injerto vs huésped (EICH), el 45% tienen infecciones asociadas y suele verse mayormente en población pediátrica⁽²²⁾. La TAC de tórax muestra nódulos bilaterales múltiples que representan las zonas infartadas. El principal diagnóstico diferencial son las infecciones micóticas. El tratamiento se basa en el incremento de la inmunosupresión, observándose resolución radiológica en semanas a meses.

Patologías que afectan primariamente el epitelio bronquial.

Bronquiolitis obliterante

Es la complicación pulmonar tardía más frecuente en TCPH alogénico, junto con la neumonía en organización criptogénica (NOC). Se presenta más comúnmente en pacientes con EICH crónica. Suele tener una presentación insidiosa, con tos y disnea. El curso clínico es variable, y la mayoría de los pacientes desarrolla un proceso lento de obstrucción de la vía aérea con episodios de reagudización⁽²³⁾. Conociendo esta forma de presentación de la enfermedad, la American Society for Blood and Marrow Transplantation recomienda realizar una espirometría a los 6 meses y al año post TCPH alogénico y, si ésta es normal, repetirla anualmente (opinión de expertos)⁽²⁴⁾. Se consideran factores de riesgo para BO la edad avanzada, donante no relacionado, RCT mayor a 12 Gy y la historia previa de EICH aguda⁽²⁵⁾. El diagnóstico se establece cuando todos los siguientes criterios son encontrados:

Criterios diagnósticos para bronquiolitis obliterante post TCPH (National Institute of Health 2007)
TCPH alogénico
EICH crónica y activa
Índice de Tiffeneau < 70% y VEF ₁ < 75% del predicho.
Atrapamiento aéreo o engrosamiento de la pequeña vía aérea o bronquiectasias en la TAC con cortes inspiratorios y espiratorios. Volumen residual > 120%
Ausencia de un proceso infeccioso por la valoración clínica, radiológica y microbiológica de muestras respiratorias (esputo o BAL)
Confirmación anatomopatológica de bronquiolitis constrictiva*

*No se requiere biopsia si se cumplen los criterios previos.

Algunos expertos consideran que la caída de más del 10% del VEF₁ en relación al basal pre trasplante es un criterio diagnóstico de BO, o que requiere al menos un seguimiento más frecuente con test de función pulmonar. El tratamiento de la BO incluye corticoides, inhibidores de calcineurina, sirolimus y globulina antitimocito. Es una complicación pulmonar de mal pronóstico, con una mortalidad del 12% a 5 años y 18% a 10 años. La casuística es peor aún en pacientes que deterioran el VEF₁ en más del 10% por año, en mayores de 60 años y en aquéllos que muestran progresión de la EICH crónica a pesar del tratamiento inmunosupresor, con una mortalidad en estos grupos superior al 80% a 5 años⁽²⁶⁾. El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica para pacientes refractarios.

Neumonía en organización criptogénica

La neumonía en organización criptogénica (NOC) fue previamente conocida como bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BOOP por sus siglas en inglés). Su incidencia es menor al 1%. Histológicamente se observa proliferación de tejido de granulación dentro de la vía aérea pequeña y los conductos alveolares, acompañado de inflamación crónica en los alvéolos. Se puede presentar como complicación de TCPH alogénico o autólogo, típicamente 6 a 12 meses después del trasplante. Clínicamente se expresa con tos no productiva, fiebre o febrícula y disnea progresiva, muy similar a la presentación de la BO. Sin embargo, la espirometría suele mostrar un patrón restrictivo, a diferencia de

la BO que presenta un patrón obstructivo⁽²⁷⁾. En la TAC de tórax se pueden encontrar múltiples consolidaciones con broncograma aéreo, preferentemente con distribución periférica. También pueden verse zonas con vidrio esmerilado y nódulos centrolobulares. En los pacientes inmunocomprometidos es más común encontrar nódulos (en ocasiones con signo de "halo reverso") y vidrio esmerilado que consolidaciones⁽²⁸⁾. El diagnóstico se apoya en las manifestaciones clínicas, los hallazgos tomográficos y la ausencia de infección en muestras de BAL. La biopsia transbronquial tiene un rédito bajo y, de ser necesaria la confirmación anatomopatológica, se requieren múltiples muestra tomadas por videotoracoscopia. La mayoría de los pacientes responden favorablemente al inicio de metilprednisona 0.5-1 mg/kg/día. La remisión de las imágenes tomográficas requiere 1 a 3 meses de tratamiento. A diferencia de otros pacientes con NOC, los pacientes en pos TCPH tienen peor pronóstico⁽²⁹⁾.

Otras complicaciones pulmonares

Edema agudo de pulmón no cardiogénico

Es una complicación predecible en aquellos pacientes añosos que ingresan para un TCPH, especialmente en aquéllos que tienen antecedentes clínicos de disfunción ventricular izquierda diastólica, sistólica o historia de enfermedad coronaria. No se ha podido establecer relación con la radioterapia mediastinal y la dosis acumulativa de antraciclínicos pre TCPH. Esta complicación también puede presentarse en pa-

cientes jóvenes sin cardiopatía previa. La mayoría de los casos reportados de miocardiopatía dilatada con disfunción ventricular severa fue en pacientes que recibieron altas dosis de ciclofosfamida ($> 170 \text{ mg/m}^2$). Actualmente la reducción de las dosis de ciclofosfamida en los regímenes condicionantes ha reducido la incidencia de insuficiencia cardíaca a menos del 2%⁽³⁰⁾.

Fibroelastosis pleuroparenquimatosa

Es una entidad rara descrita hace 15 años por Frankel y col. como una enfermedad idiopática y sólo se ha publicado una pequeña casuística de 4 pacientes pos TCPH⁽³¹⁾. Suele presentarse 2 a 16 años después del TCPH y de los 4 pacientes descritos sólo uno tuvo EICH crónica. La forma de presentación fue neumotórax a repetición. La TAC muestra engrosamiento de la pleura visceral y bullas subpleurales. Se especula que su origen puede estar relacionado con el régimen condicionante o la EICH crónica.

Síndrome de fuga aérea (air leak syndrome)

Se ha descrito como la presencia de gas extraalveolar e incluye neumotórax, neumomediastino, neumopericardio, enfisema subcutáneo y enfisema intersticial. El origen fisiopatogénico es la rotura alveolar que provoca enfisema intersticial y que posteriormente diseca, a través de las estructuras hiliares broncovasculares, hacia el mediastino (efecto Macklin). La ruptura en el espacio pleural puede ocasionar neumotórax. La ruptura sucede tanto en presencia de una presión intraalveolar aumentada (obstrucción bronquial con tos o vómitos) como por un daño en las paredes alveolares (causas infecciosas -como aspergillus y Pneumocystis jiroveci- o no infecciosas -como el enfisema pulmonar o BO-). Es una complicación tardía infrecuente del TCPH alogénico en pacientes con EICH crónica y BO⁽³²⁾. Estos pacientes suelen tener mal pronóstico por la presencia de BO.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés

Bibliografía

1. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest*. 2012; 141: 442-450.
2. Tyndall A. Successes and failures of stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:280-284.
3. Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation—idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:1262-1279.
4. Schueller G, Matzek W, Kalhs P, Schaefer-Prokop C. Pulmonary infections in the late period after allogeneic bone marrow transplantation: chest radiography versus computed tomography. *Eur J Radiol*. 2005; 53:489-494.
5. Franquet T, Müller NL, Lee KS, Giménez A, Flint JD. High-resolution CT and pathologic findings of noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Roentgenol*. 2005; 184:629-637.
6. Hofmeister CC, Czerlanis C, Forsythe S, Stiff PJ. Retrospective utility of bronchoscopy after hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38:693-698.
7. 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.
8. Peña E, Souza CA, Escuissato DL y col. Noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation: practical approach to imaging diagnosis. *Radiographics*. 2014; 34:663-683.
9. Tizon R, Frey N, Heitjan DF et al. High-dose corticosteroids with or without etanercept for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47: 1332-1337.

10. Carruthers SA, Wallington MM. Total body irradiation and pneumonitis risk: a review of outcomes. *British Journal of Cancer*. 2004; 90:2080-2084.
11. Bhalla KS, Wilczynski SW, Abushamaa AM y col. Pulmonary toxicity of induction chemotherapy prior to standard or high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic support. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:17-25.
12. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*. 1999; 94:2208-2216.
13. Marchiori E, Escuissato DL, Gasparetto TD, Considera DP, Franquet T. "Crazy-paving" patterns on high-resolution CT scans in patients with pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Radiol*. 2009; 10:21-24.
14. Tomonari A, Shirafuji N, Iseki T et al. Acquired pulmonary alveolar proteinosis after umbilical cord blood transplantation for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2002; 70:154-157.
15. Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplantation*. 2015; 50:469-475.
16. Marín D, Berrade J, Ferra C et al. Engraftment syndrome and survival after respiratory failure post-bone marrow transplantation. *Intensive Care Med*. 1998; 24: 732-735.
17. Robbins RA, Linder J, Stahl MG y col. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Am J Med*. 1989; 87:511-518.
18. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Krowka MJ, Wylam ME, Peters SG. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:641-645.
18. Solh M, Arat M, Cao Q, Majhail NS, Weisdorf D. Late-onset noninfectious pulmonary complications in adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 91: 798-803.
19. Hosokawa K, Yamazaki H, Nishitsuji M y col. Pulmonary veno-occlusive disease following reduced-intensity allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Intern Med*. 2012; 51: 195-198.
20. Hackman RC, Madtes DK, Petersen FB, Clark JG. Pulmonary venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 989-992.
21. Peters A, Manivel JC, Dolan M y col. Pulmonary Cytolytic Thrombi after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Further Histologic Description. *Biol Blood Marrow Transp*. 2005; 11:484-485.
22. Morales I, Anderson P, Tazelaar H, Wylam M. Pulmonary Cytolytic Thrombi: Unusual Complication of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Ped Hem/Oncol*. 2003; 25:89-92
23. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1072-1078.
24. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT); Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ); East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBT); Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO). Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18:348-371.
25. Alam N, Marras TK, Atenafu EG y col. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation significantly increases risk of chronic graft-versus-host disease of lung compared with bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18: 1905 - 1910.
26. 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.
27. 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.
 28. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am J Roentgenol.* 1994;162:543-546.
 29. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR y col. 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.
 30. Blaes A, Konety S, Hurley P. Cardiovascular complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Treat Options Cardio Med.* 2016; 18:25-31.
 31. von der Thüsen JH, Hansell DM, Tominaga M y col. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol.* 2011; 24:1633-1639.
 32. Sakai R, Kanamori H, Nakaseko C y col. Air-leak syndrome following allo-SCT in adult patients: report from the Kanto Study Group for Cell Therapy in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(3):379-384.