

# Artigo de Revisão

## Revision Article

Eliane Viana Mancuso<sup>1</sup>  
Nilton Alves de Rezende<sup>2</sup>

### Testes de função pulmonar no transplante de medula óssea: Revisão sistemática

#### *Pulmonary function testing in bone marrow transplantation: A systematic review*

Recebido para publicação/received for publication: 05.10.07  
Aceite para publicação/accepted for publication: 06.01.09

#### Resumo

As complicações pulmonares constituem causa importante de morbidade e mortalidade em doentes submetidos a transplante de medula óssea. Os testes de função pulmonar são utilizados rotineiramente na avaliação antes e no acompanhamento após o transplante. A revisão sistemática da literatura mostrou que a presença de alterações nos testes de função pulmonar antes do transplante de medula não esteve relacionada com maior incidência de complicações pulmonares pós-transplante.

#### Abstract

The pulmonary function test plays an important role in the management of pulmonary complications after bone marrow transplantation. Although its utility in helping to predict the likelihood of developing post transplant pulmonary complications and mortality is not well established, current data indicate that pre-transplant pulmonary function tests are important as a reference for the interpretation of post transplant pulmonary function tests and for identifying patients at high risk

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. Doutor em Medicina. Pós-Doutorado, Emory University, Atlanta, USA.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Professor Nilton Alves de Rezende. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da UFMG  
Al. Alfredo Balena 190  
CEP-30130-100  
Belo Horizonte, Brasil.  
e-mail: narezende@terra.com.br

Entretanto, alterações destes testes após o transplante estiveram relacionadas com maior incidência de complicações respiratórias. Desta forma, embora as alterações dos testes de função pulmonar pré-transplante não tenham sido de valor preditivo positivo na detecção precoce de complicações respiratórias pós-transplante, os mesmos podem ser úteis na comparação com os testes realizados após o transplante e devem fazer parte da avaliação de doentes candidatos ao transplante de medula óssea.

**Rev Port Pneumol 2006; XII (1): 61-69**

**Palavras-chave:** Transplante de medula óssea, testes de função pulmonar, revisão sistemática.

of developing pulmonary complications and/or mortality after bone marrow transplantation.

**Rev Port Pneumol 2006; XII (1): 61-69**

**Key-words:** Bone marrow transplantation, respiratory function tests, systematic review.

### **Introdução**

As complicações pulmonares constituem causa importante de morbidade e mortalidade após o transplante de medula óssea (TMO)<sup>1</sup>. Estas complicações incluem síndromas clínicas com destaque para as relacionadas com o regime de condicionamento pré-transplante, toxicidade pulmonar induzida por drogas, doença pulmonar veno-oclusiva, doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), doença pulmonar relacionada com a transfusão de hemoderivados, pneumonia idiopática, hemorragia alveolar, além das complicações infecciosas (Quadro I)<sup>2</sup>.

A utilização dos testes de função pulmonar (TFP) na avaliação pré-operatória e no acompanhamento pós-operatório, além de identificar complicações não infecciosas pós-transplante, pode permitir a adoção de medidas preventivas e terapêuticas precoces em doentes de risco<sup>3</sup>. Os TFP utilizados na avaliação e seguimento destes doentes incluem medidas dos volumes pulmonares, da difusão de monóxido de carbono (DLCO) e testes de exercício cardiopulmonar. A recomendação é de que estes testes sejam realizados antes, 100 dias e um ano após o TMO<sup>4,5</sup>.

Quadro I – Complicações pulmonares não infecciosas após TMO

Complicações pulmonares	Tempo após o transplante	Causa
Lesão pulmonar por irradiação	Meses a anos	ICT*
Toxicidade por drogas	Primeiros meses	Agentes quimioterápicos
Doença veno-oclusiva	Semanas a meses	BCNU**
GVHD***	A partir de 1 a 2 semanas	Citocinas proinflamatórias
Lesão pós-hemotransusão	Após transfusão de hemoderivados	Extratos lipídicos
Pneumonia intersticial idiopática	0-4 meses	ICT, GVHD, drogas
Hemorragia alveolar difusa	0-2 meses	ICT
Obstrução crónica	3-6 meses	GVHD aguda e crónica
Bronquiolite obliterante	6-12 meses	GVHD aguda e crónica
Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada	3-4 meses	GVHD aguda e crónica

\* ICT= irradiação corporal total; \*\*BCNU: bussulfam, ciclofosfamida, flutarabina; \*\*\*GVHD: doença do enxerto contra o hospedeiro

As principais alterações funcionais pulmonares verificadas após o TMO são: 1) **doenças pulmonares obstrutivas**, que se caracterizam por redução do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1) e redução da relação VEF1/capacidade vital forçada (CVF) ou redução da relação VEF1/CVF em indivíduos com VEF1 normal; 2) **doenças pulmonares restritivas**, que são definidas como redução da capacidade pulmonar total (CPT) e da capacidade vital (CV) com uma relação VEF1/CVF e FEF25-75/CVF preservados ou elevados.; 3) **distúrbios ventilatórios (DV) obstrutivos com CVF reduzida ou DV combinado**, em que a CVF reduzida pode dever-se apenas ao processo obstrutivo ou a processo restritivo associado, sendo necessária a medida da CPT para o seu diagnóstico; 4) **redução da DLCO**, anormalidade funcional mais comum, ocorrendo em cerca de 50% dos doentes transplantados<sup>1, 2, 3, 6, 7, 8</sup>.

Embora a realização de testes de função

pulmonar seja uma directriz internacionalmente adoptada na avaliação pré-TMO e no acompanhamento pós-TMO, o benefício real destes testes não está bem estabelecido. Este estudo teve como objectivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o papel dos TFP no TMO.

### Metodologia

Para identificar os estudos publicados sobre TFP em doentes submetidos a TMO, foi realizada revisão sistemática da literatura, no mês de julho de 2005, nos bancos de dados MEDLINE, LILACS e SciELO, compreendendo o período de Outubro de 1966 a Julho de 2005. A pesquisa no MEDLINE foi realizada utilizando-se o *software* OVID (Ovid Technologies, Inc.). Inicialmente foram consideradas as citações com as seguintes palavras-chave e seus correspondentes em inglês e espanhol (MeSH, Medical Subject Heading), acrescentando-se o sufixo “.me”, em que as palavras de busca podem estar presentes

em qualquer parte do trabalho (título, resumo ou corpo do texto): função pulmonar, espirometria, capacidade pulmonar total, volume expiratório forçado do primeiro segundo e difusão de monóxido de carbono. Em seguida foi realizada a pesquisa utilizando-se a palavra-chave transplante de medula óssea como os mesmos critérios. As primeiras e a segunda palavra-chave foram cruzadas (combinadas) com a palavra inglesa “and”. Todos os resumos resultantes desta pesquisa foram analisados. Foram considerados critérios para análise integral do texto os artigos que preenchessem pelo menos um dos seguintes requisitos: relato de realização de TFP antes e pelo menos uma vez após o TMO, referência à idade dos doentes, o tipo de TMO realizado (alógeno, autólogo ou singénico) e o regime de “condicionamento” pré-TMO. Não foram incluídos na revisão os relatos de casos isolados.

### Resultados e discussão

A revisão sistemática constou de 159 trabalhos. Destes, 30 foram seleccionados por preencherem os critérios de inclusão (Quadro II). Catorze trabalhos foram de TMO alógeno, três de TMO autólogo e 13 de TMO autólogo, alógeno ou singénico. Catorze estudos incluíram menos de 50 doentes, cinco estudos com 50 a 99 doentes e onze trabalhos com 100 ou mais. Dez estudos descreviam resultados com crianças, nove com adultos e 11 com adultos e crianças. O regime de condicionamento utilizado na maioria dos estudos foi ciclofosfamida, bussulfam e irradiação corporal total (ICT). O tempo de acompanhamento dos doentes variou

de três meses a 12 anos. Houve uma tendência para a deterioração dos parâmetros da função pulmonar na maioria dos estudos. A alteração funcional mais comumente relatada foi a redução da difusão de monóxido de carbono (DLCO). Entretanto, na maioria dos estudos a DLCO teve uma recuperação precoce e não esteve associada ao aumento da mortalidade. Alteração da CPT foi relatada em 8 estudos. Em dez trabalhos foram relatados distúrbios obstrutivos persistentes. Foi também observado que os distúrbios restritivos e de DLCO estiveram menos relacionados com sintomas respiratórios do que os distúrbios obstrutivos. Constatou-se que as seguintes complicações pós-TMO estiveram mais associadas ao risco de deterioração dos TFP: 1 - Alterações obstrutivas: GVHD crónica<sup>13, 14, 17, 34, 36</sup>, idade avançada<sup>19, 11, 32, 34</sup>, regime de condicionamento com bussulfam<sup>1, 26</sup> e tabagismo<sup>25</sup>. 2 - Alterações restritivas: quimioterapia tóxica para o pulmão antes do transplante<sup>35</sup>, maior duração da doença hematológica antes do TMO, irradiação ou doença pulmonar prévia, transplantes alógenos, ICT, uso de ciclofosfamida na prevenção da GVHD, ocorrência de GVHD crónica e aguda<sup>4, 9, 12, 26, 27</sup>, infecção<sup>9</sup> ou pneumonia intersticial idiopática<sup>4</sup>, regime de condicionamento com bussulfam<sup>26</sup>, sorologia positiva para citomegalovírus<sup>29</sup> e aumento da idade em doentes pediátricos<sup>32</sup>; 3 - Alterações da DLCO: GVHD<sup>9, 12, 17, 27</sup>, ICT<sup>12</sup>, idade avançada e sexo feminino<sup>28</sup>, infecções<sup>9</sup>, sorologia positiva para citomegalovírus<sup>29</sup> e linfocitopenia<sup>12</sup>. A GVHD foi o único fator de risco para alterações obstrutivas, restritivas e de DLCO.

## TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Eliane Viana Mancuso, Nilton Alves de Rezende

**Quadro II** – Estudos de testes da função pulmonar no transplante de medula óssea

Estudo, ano, local	Tipo de TMO*	Doentes, (adulto/criança)	Regime de condicionamento	Acompanhamento (meses)	GVHD** crônico n (%)
Depledge et al, 1983, EUA <sup>9</sup>	Alo	48 (crianças e adultos)	Ciclofosfamida e ICT***	12	Não relatado
Link et al, 1986, Suécia <sup>10</sup>	Alo	26 (crianças e adultos)	Ciclofosfamida e ICT	6	9(35)
Clark et al, 1987, EUA <sup>11</sup>	Alo, Aut e Sin	281 (adultos)	Ciclofosfamida e ICT	12	185(66)
Sutedja et al, 1988, Inglaterra <sup>12</sup>	Alo	33 (crianças e adultos)	Daunorubicina, ciclofosfamida e ICT	12 a 24	16(47)
Prince et al, 1989, EUA <sup>13</sup>	Alo	34 (adultos)	Ciclofosfamida, bussulfam e ICT	6 a 36	9(35)
Tait et al, 1991, Escócia <sup>14</sup>	Alo e Aut	98 (idade não relatada)	Variados	6 a 48	16(30)
Crawford et al, 1992, EUA <sup>15</sup>	Alo e Aut	1297 (adultos e crianças)	ICT, ciclofosfamida e bussulfam	6	Não relatado
Ghalie et al 1992, EUA <sup>16</sup>	Alo e Aut	163 (adultos)	Variados	6	Não relatado
Schwarer et al, 1992, Inglaterra <sup>17</sup>	Alo e Aut	150(crianças e adultos)	Ciclofosfamida, ICT, bussulfam	3 a 72	56(41)
Badier et al, 1993, França <sup>4</sup>	Alo e Aut	70 (adultos)	Variados	12	31(70)
Kaplan et al, 1994, EUA <sup>18</sup>	Alo	40 (crianças)	ICT, Ciclofosfamida e Ara-C	84	Não relatado
Schultz et al, 1994, Canadá <sup>19</sup>	Alo	67 (crianças)	Variados	3 a 12	35(52)
Quigley et al, 1994, USA <sup>20</sup>	Alo e Aut	25 (crianças)	Bussulfam e outros	15	Não relatado
Carlson et al, 1994, Suécia <sup>21</sup>	Aut	102 (adultos)	Ciclofosfamida e bussulfam	6 a 60	Não relatado
Arvidson et al, 1994, Suécia <sup>22</sup>	Aut	42 (crianças)	Não relatado	60	Não relatado
Crawford et al, 1995, EUA <sup>23</sup>	Alo e Aut	615 (crianças e adultos)	ICT e quimioterapia não especificada	12 a 60	Não relatado
Curtis et al, 1995, Austrália <sup>24</sup>	Alo	49 (adultos)	Ciclofosfamida, ICT e bussulfam	3 a 60	15(31)
Lund et al, 1995, Noruega <sup>25</sup>	Alo	43 (adultos)	Ciclofosfamida e bussulfam	12	8(19)
Beinert et al, 1996, Alemanha <sup>26</sup>	Alo	88 (adultos)	Ciclofosfamida, bussulfam e ICT	18 a 60	39(44)
Gore et al, 1996, EUA <sup>27</sup>	Alo e Aut	111 (adultos)	Variados	6 a 24	78(69)
Nyson et al 1996, Dinamarca <sup>28</sup>	Alo	25 (crianças)	Ciclofosfamida e ICT	48 a 156	Não relatado
Fanfulla, et al 1997, Itália <sup>29</sup>	Alo e Aut	39 (crianças)	Variados	3 a 18	7(24)
Kreuzfelder et al, 1998, Alemanha <sup>30</sup>	Alo	49 (adultos)	Ciclofosfamida, ICT e bussulfam	6 a 12	Não relatado

(Continua)

Quadro II – Estudos de testes da função pulmonar no transplante de medula óssea (Continuação)

Estudo, ano, local	Tipo de TMO*	Doentes, (adulto/criança)	Regime de condicionamento	Acompanhamento (meses)	GVHD** crónico n (%)
Matute-Bello et al, 1998, EUA <sup>31</sup>	Alo e Aut	307 (crianças e adultos)	Ciclofosfamida e ICT	12	Não relatado
Leneveu et al, 1999, França <sup>32</sup>	Aut e Alo	39 (crianças)	Variados	3	Não relatado
Cerveri et al, 2001, Itália <sup>23</sup>	Alo e Aut	75 (crianças)	ICT	60	Sim, numero não relatado
Chien et al, 2003, EUA <sup>34</sup>	Alo	1131 (adultos e crianças)	Não relatado	144	Sim, numero não relatado
Frisk et al, 2004, Suécia <sup>35</sup>	Aut	26 crianças	Variados	120	Não relatado
Marras et al, 2004, Canadá <sup>3</sup>	Alo	593 (adultos e crianças)	ICT, ciclofosfamida e bussulfam	60	Sim, numero não relatado
Chien et al, 2004, EUA <sup>36</sup>	Alo	915 (adultos e crianças)	Não relatado	12	Sim, numero não relatado

\* Tipo de TMO: Alo-alogénico; Aut-autólogo; Sin=singénico; \*\* GVHD-Doença do enxerto contra o hospedeiro; \*\*\* ICT-irradiação corporal total

Clark *et al*, em 1987<sup>11</sup>, avaliaram 506 doentes pós-TMO entre 1977 e 1985 com acompanhamento de 12 meses. Duzentos e oito tiveram TFP pré e pós-TMO. Estes autores identificaram a associação entre GVHD e metotrexate como factor de risco para a ocorrência de alterações obstrutivas com risco relativo (RR) de 4,6 para GVHD e 4,4 para o metotrexate. Quando ambos os factores estiveram presentes, o RR aumentou para 12,4.

Marras *et al*, em 2004<sup>3</sup>, analisaram 593 doentes pós-TMO. Em 5 anos observaram redução de 4% na relação VEF1/CVF, 7% da CPT e 17% da DLCO. Neste estudo foi observado um aumento da mortalidade quando estavam presentes alterações obstrutivas (OR = 2,0, IC95% = 1,04-3,95), mas não estaticamente significativo para alterações restritivas (OR = 1,6, IC95% = 0,95-2,75) ou da DLCO (OR = 0,99, IC95% = 0,65-1,50). GVHD crónica (OR = 16,7, IC95% = 2,2-129,8) e bussulfam (OR = 4,9 IC95% = 2,2-10,7)

estiveram associados a mortalidade aumentada devido a alterações obstrutivas, neste estudo.

Chien *et al*, em 2004<sup>36</sup>, em estudo envolvendo 915 doentes, concluíram que o declínio do VEF1 100 dias após TMO esteve associado a um risco aumentado para alterações obstrutivas do fluxo aéreo (RR: 2,6, IC 95% 2,1-3,1), mas não ao aumento de mortalidade (RR:0,86, p=0,05). Doentes com rápido declínio do VEF1 entre 100 dias e um ano tiveram risco aumentado de mortalidade (p < 0,001). Pode constatar-se que a GVHD crónica é a maior causa de mortalidade em doentes submetidos a TMO alogénico, alteração que pode ser detectada com a realização de TFP. A causa mais importante para o desenvolvimento da GVHD crónica é a ocorrência de GVHD aguda<sup>7,8</sup>. Nos estudos analisados, a GVHD esteve associada a alterações de todos os distúrbios ventilatórios (obstrução, restrição e alteração na DLCO). Apesar da alta fre-

quência dos distúrbios restritivos e de alterações da DLCO em dois estudos com grande número de pacientes, não foi relatado aumento significativo da mortalidade<sup>3,23</sup>.

A BO foi a complicação pulmonar de pior prognóstico observada após TMO, e esteve associada a alto índice de mortalidade. Ocorre na maioria das vezes associada a GVHD crónica. Esta síndrome pode causar doença progressiva das vias aéreas através de mecanismo imunológico directo ou em consequência da imunodeficiência associada ao TMO. Doença pulmonar obstrutiva grave ocorre aproximadamente em 10% dos doentes com GVHD, e esta alteração pode ser um indicador da presença de BO<sup>7, 8, 37, 38, 39,40</sup>. Tomas *et al*<sup>41</sup> analisaram os factores de risco para BO em doentes submetidos a transplante de células hematopoiéticas em 6275 doentes entre 1989 a 1997. Destes, 66 tiveram BO, com uma incidência de 1,7% a cada dois anos após o transplante. A avaliação histológica foi realizada em 36 doentes. Em 28, o diagnóstico foi realizado com testes de função pulmonar, tomografia do tórax ou combinação dos dois exames. Os factores de risco descritos para o desenvolvimento de BO foram o regime de condicionamento com bussulfam, o intervalo entre o diagnóstico e a realização do transplante superior a 14 meses, doador feminino para receptor masculino, pneumonia intersticial e a GVHD aguda.

O uso de doses elevadas de ciclosporina esteve associado ao aumento da incidência de pneumonia intersticial após TMO. Este distúrbio pode alterar os TFP devido ao aumento da permeabilidade e trombose

capilar alveolar<sup>4</sup>.

Apesar do vasto conhecimento das alterações pulmonares que ocorrem após TMO, os estudos analisados são heterogéneos, a maioria realizados retrospectivamente, com tempo de acompanhamento pós-transplante e regimes de condicionamento diferentes. A ausência de sistematização na realização dos TFP dificultou concluir de forma segura a importância real dos TFP como exame a ser realizado de forma sistemática antes e após o TMO.

### **Conclusão**

As complicações pulmonares e as consequentes alterações dos TFP representam importante causa de mortalidade no TMO. Embora a presença de alterações nos TFP antes do TMO pareça não estar relacionada com maior incidência de complicações pulmonares pós-transplante, estes testes devem ser realizados em pacientes candidatos a TMO. Os TFP realizados antes do transplante podem servir como parâmetro de comparação com exames realizados após o transplante, com o objectivo de detectar precocemente complicações pulmonares pós-TMO.

### **Agradecimentos**

O Professor NAR é investigador 1C do CNPq (Conselho Nacional para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Brasil). A Doutora EVM recebeu bolsa de estudo da CAPES (Comissão de Aperfeiçoamento Permanente de Ensino Superior) para a realização do seu curso de pós-graduação em Medicina.



## Bibliografia

1. Madras TK, Salami JP, Chan CK, Lipton JH, Messer HA, Alpacas A. Pulmonary function abnormalities after allogeneic marrow transplantation: a systematic review and assessment of an existing predictive instrument. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 599-607.
2. Chine JW, Mates DK, Clark, JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 429-435.
3. 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.
4. Badier M, Guillot C, Delpierre S, Vanuxem P, Blaise D, Maraninchi D. Pulmonary function changes 100 days and one year after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:457-461.
5. Jain B, Floreani AA, Anderson JR, Vose JM, Robbins RA, Rennard SI, Sisson JH. Cardiopulmonary function and autologous bone marrow transplantation: results and predictive value for respiratory failure and mortality. The University of Nebraska Medical Center Bone Marrow Transplantation Pulmonary Study Group. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:561-568.
6. Cerveri I, Zoia MC, Fulgoni P, Corsico A, Casali L, Tinelli C, Zecca M, Giorgiani G, Locatelli F. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. *Thorax* 1999; 54:131-135.
7. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:121-129.
8. Nenadov Beck M, Meresse V, Hartmann O, Gaultier C. Long-term pulmonary sequelae after autologous bone marrow transplantation in children without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:771-775.
9. Depledge MH, Barrett A, Powles RL. Lung function after bone marrow grafting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:145-151.
10. Link H, Reinhard U, Blaurock M, Ostendorf P. Lung function changes after allogeneic bone marrow transplantation. *Thorax* 1986; 41:508-512.
11. Clark JG, Schwartz DA, Flournoy N et al. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1987; 107:648-656.
12. Sutedja TG, Apperley JF, Hughes JMB et al. Pulmonary function after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Thorax* 1988; 43:163-169.
13. Prince DS, Wingard JR, Saral R et al. Longitudinal changes in pulmonary function following bone marrow transplantation. *Chest* 1989; 96:301-306.
14. Tait RC, Burnett AK, Robertson AG et al. Subclinical pulmonary function defects following autologous and allogeneic bone marrow transplantation: relationship to total body irradiation and graft-versus-host disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:1219-1227
15. Crawford SW, Fisher L. Predictive value of pulmonary function tests before marrow transplantation. *Chest* 1992; 101:1257-1264.
16. Ghalie R, Szidon JP, Thompson L, Nawas YN, Dolce A, Kaizer H. Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10:359-365.
17. Schwarzer AP, Hughes JM, Trotman-Dickenson B, Krausz T, Goldman JM. A chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Transplant* 1992; 54:1002-1008.
18. Kaplan EB, Wodell RA, Wilmott RW et al. Late effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:613-621.
19. Schultz KR, Green GJ, Wensley D et al. Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84:3212-3220.
20. Quigley PM, Yeager AM, Loughlin GM. The effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol.* 1994; 18:361-367.
21. Carlson K, Backlund L, Smedmyr B, Oberg G, Simonsson B. Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:805-811.
22. Arvidson J, Bratteby LE, Carlson K, Hagberg H, Kreuger A, Simonsson B, Smedmyr B, Taube A, Oberg G, Lonnerholm G. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:117-123.



23. 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.
24. Curtis DJ, Smale A, Thien F et al. Chronic air-flow obstruction in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:169-173.
25. Lund MB, Kongerud J, Brinch L et al. Decreased lung function in one year survivors of allogeneic bone marrow transplantation conditioned with high-dose busulphan and cyclophosphamide. *Eur Respir J* 1995; 8:1269-1274.
26. Beinert T, Dull T, Wolf K, Holler E, Vogelmeier C, Behr J, Kolb H. Late pulmonary impairment following allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Med Res* 1996; 18:343-348.
27. Gore EM, Lawton CA, Ash RC, Lipchik RJ. Pulmonary function changes in long-term survivors of bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:67-75.
28. Nyson K, Holm K, Hesse B et al. Lung function after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia or lymphoma. *Arch Dis Child* 1996; 74:432-436.
29. Fanfulla F, Locatelli F, Zoia MC, Giorgiani G, Bonetti F, Spagnolatti L, Cerveri Pulmonary complications and respiratory function changes after bone marrow transplantation in children. *Eur Respir J* 1997; 10:2301-2306.
30. Kreuzfelder E, Scheiber G, Quabeck K, Schaefer UW, Bruch J, Costabel U, Grosse-Wilde H. Alveolocapillary protein permeability and lung function in patients with late pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Lung* 1998; 176:99-109.
31. Matute-Bello G, McDonald GD, Hinds MS, Schoch HG, Crawford SW. Association of pulmonary function testing abnormalities and severe veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:1125-1130.
32. Leneveu H, Bremont F, Rubie H, Peyroulet MC, Broue A, Suc A, Robert A, Dutau G. Respiratory function in children undergoing bone marrow transplantation. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:31-38.
33. Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G, Zoia MC, Beccaria M, Tinelli C, Locatelli F. Lung function abnormalities after bone marrow transplantation in children. *Chest* 2001; 120:1900-1906.
34. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:208-214.
35. Frisk P, Arvidson J, Bratteby LE, Hedenstrom H, Lonnerholm G. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children: a long-term prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:645-650.
36. Chien JW, Martin PJ, Flowers ME, Nichols WG, Clark JG. Implications of early airflow decline after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:759-764.
37. Ralph DD, Springmeyer SC, Sullivan KM, Hackman RC, Storb R, Thomas ED. Rapidly progressive air-flow obstruction in marrow transplant recipients. Possible association between obliterative bronchiolitis and chronic graft-versus-host disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:641-644.
38. Thirman MJ, Devine SM, O'Toole K, Cizek G, Jessurun J, Hertz M, Geller RB. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as a complication of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10:307-311.
39. Gerhardt, SG, Macdayer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Oreans, JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:121-125.
40. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 170:22-48.
41. Tomas LHS, Loberiza FR, Klein JP, Layde PM, Lipchik RJ, Rizzo JD, Bredeson CN, Horowitz MM. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest* 2005; 128:153-161.

