

EBMT 2023

49th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation

Prácticas óptimas en la enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar

Dr. Daniel Wolff

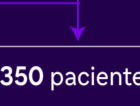
Department of Internal Medicine III, University Hospital Regensburg, Alemania.

Manifestaciones pulmonares de la EICH

En la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, las manifestaciones pulmonares son una de las más difíciles de tratar. El síndrome de bronquiolitis obliterante se vincula con esta enfermedad.^{1,2}

Natural History Study of Clinical and Biological Factors Determining Outcomes in Chronic Graft-Versus-Host Disease

ClinicalTrials.gov Identifier: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00092235>



EICH: enfermedad de injerto contra huésped; NIH: National Institutes of Health

NIH+: pacientes que reúnen los criterios del NIH para SBO;

NIH-: pacientes que no reúnen los criterios del NIH para SBO; PFR: pruebas funcionales respiratorias;

SBO: síndrome de bronquiolitis obliterante; TH: trasplante de hemocitoblastos.



Criterios para el diagnóstico y el fenotipado de la EICH crónica

2014 NIH Chronic GVHD Consensus Criteria

2019 ISHLT CLAD

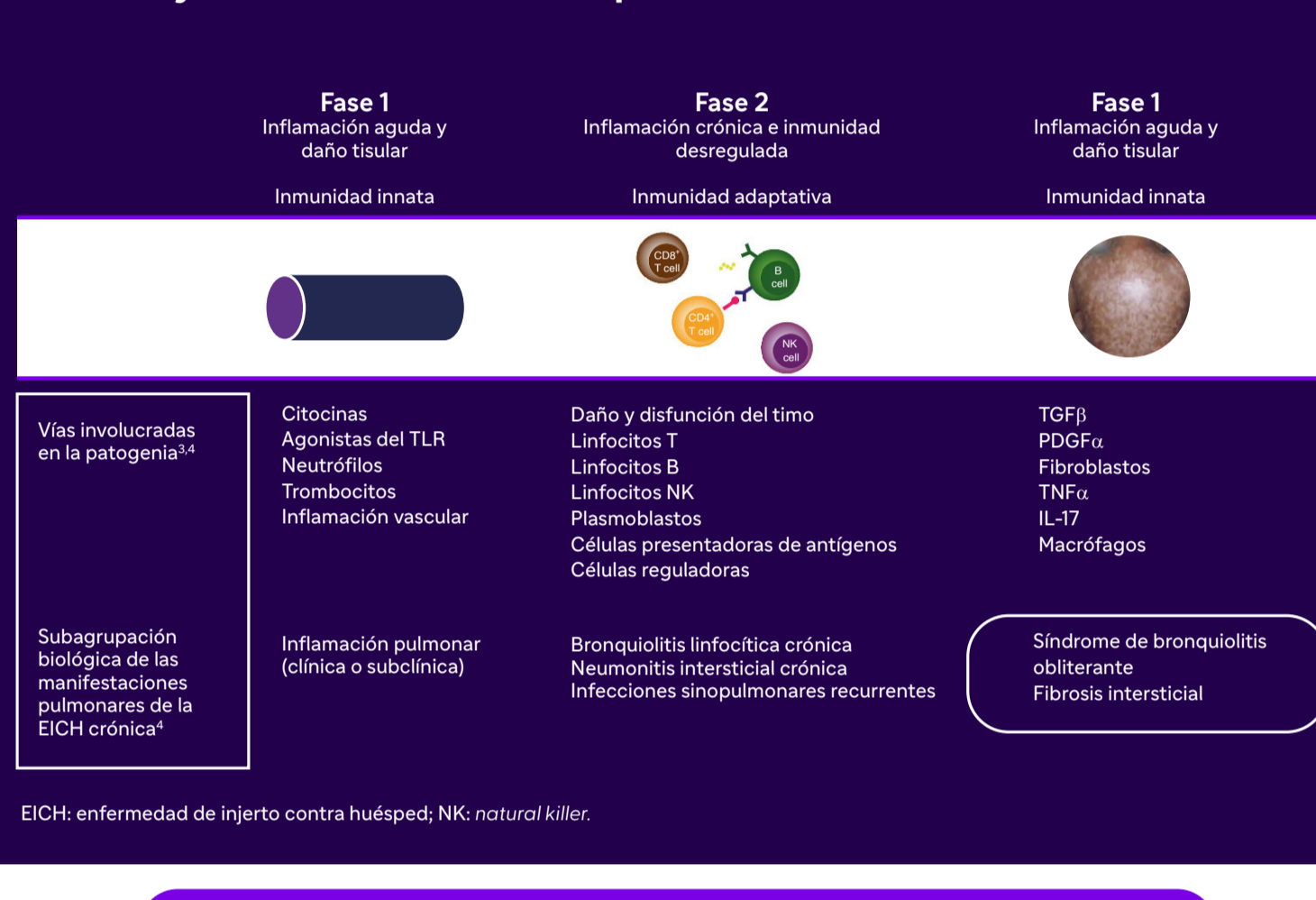
Criterios adaptados

Definen la EICH crónica pulmonar como:

* VEF₁ < 80 % del valor predicho (sin otro motivo para la disminución del VEF₁).^{1,2}

* Con manifestaciones pulmonares con un patrón obstructivo, restrictivo, mixto o indefinido.^{1,2}

Fases biológicas de la enfermedad de injerto contra huésped crónica y las manifestaciones pulmonares asociadas

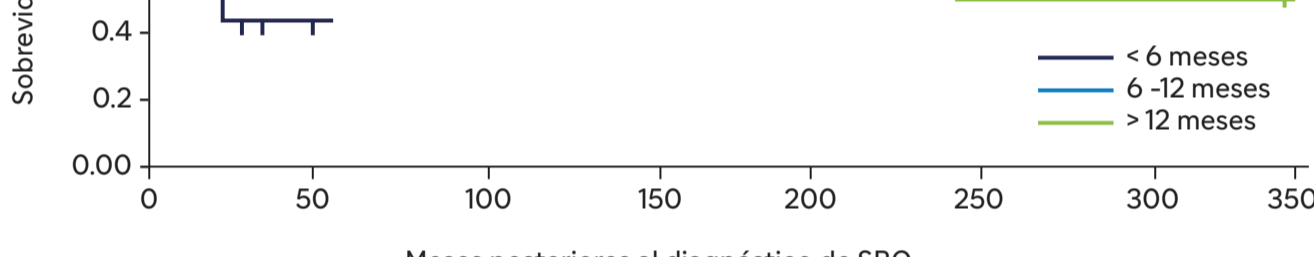


EICH: enfermedad de injerto contra huésped; NK: natural killer.

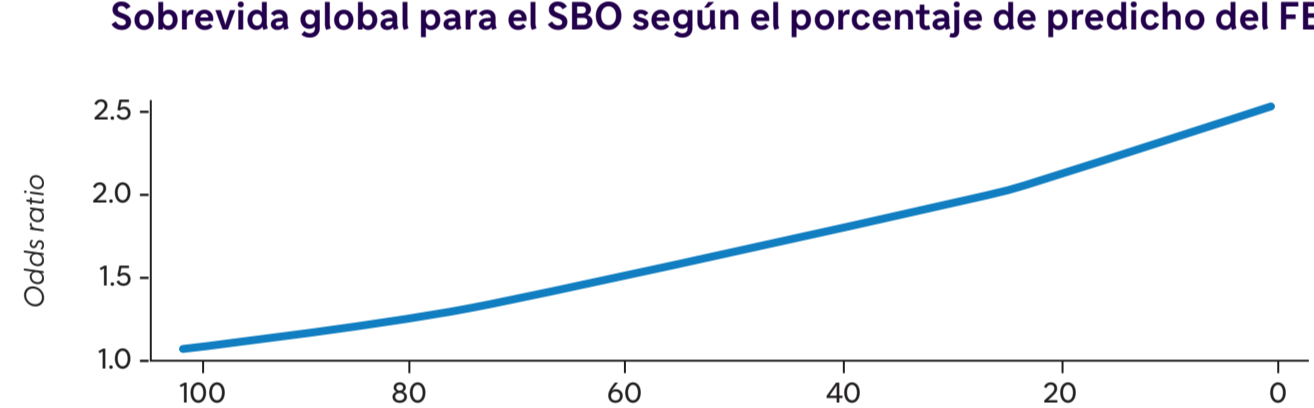
Síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO)

Sobrevida global

Sobrevida global según el tiempo desde el alotrasplante de hemocitoblastos y el síndrome de bronquiolitis obliterante⁵

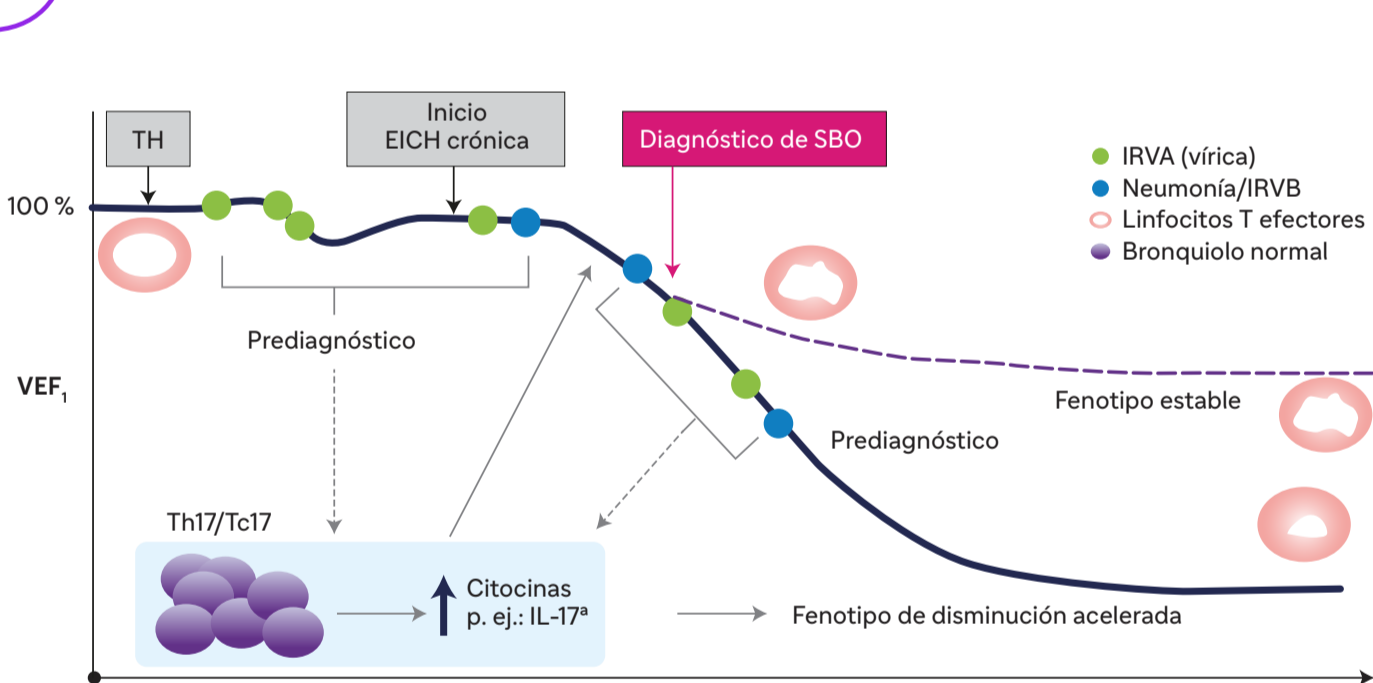


Sobrevida global para el SBO según el porcentaje de predicho del FEF₈₀⁶



FEFd80: día +80 con flujo espiratorio forzado; SBO: síndrome de bronquiolitis obliterante.

Desarrollo de síndrome de bronquiolitis obliterante después del trasplante de hemocitoblastos



IRVA: infección respiratoria de vías altas; IRVB: infección respiratoria de vías bajas;

SBO: síndrome de bronquiolitis obliterante; TH: trasplante de hemocitoblastos

Síndrome de bronquiolitis obliterante



- * Muy difícil de identificar.
- * El inicio temprano se asocia a un mal pronóstico.⁵
- * El resultado de una prueba funcional respiratoria el día 80 se considera predictiva.⁶
- * Cuanto menor es el VEF₁, mayor es la probabilidad de desarrollar complicaciones pulmonares.
- * Factores de riesgo:
 - Disfunción pulmonar antes del tratamiento.⁷
 - EICH crónica.¹
 - Infecciones respiratorias víricas.⁸⁻¹⁰
 - Irradiación torácica.¹¹
- * Proceso de desarrollo
- * Subtipos:
 - Restrictiva con fibrosis primaria sin infiltración linfocítica.
 - Linfocítica.



Diferencias significativas en su pronóstico y respuesta a los corticosteroides.

* Monitoreo:

- Pruebas funcionales respiratorias:
 - Cada 3 meses durante los primeros 2 años (día 90) después del trasplante.
 - Luego cada 6 meses.¹²

EICH crónica pulmonar



Tratamiento:

- *Muy difícil determinar cuál es la forma correcta.
- * Factores a tener en cuenta:
 - Riesgo de recidiva.
 - Antecedentes de enfermedades infecciosas.
 - Antecedentes.
 - Antecedentes de fármacos aplicados.⁷
 - Cumplimiento.
 - Corticosteroides: refractarios o dependientes.
 - Biología de la enfermedad.
 - Distancia y disponibilidad de los tratamientos.
 - Aprobación de los fármacos.^{13,14}



Cuidados complementarios:

- * Profilaxis para las infecciones (fundamental, ya que por lo general mueren por complicaciones infecciosas).^{13,15}
- * Vacunación.
- * Fisioterapia (especialmente en la bronquiectasia).¹⁶
- * Vigilancia de las infecciones,¹⁷ y de la densidad mineral ósea (anual).¹⁸
- * Aporte suplemental de vitamina D (+ calcio).¹⁶
- * Detección sistemática de las malignidades secundarias.¹⁹
- * Asistencia psicosocial y rehabilitación.¹⁶

Conclusiones

- Las manifestaciones pulmonares son una de las manifestaciones orgánicas principales asociadas a la mortalidad por trasplante,¹² y las infecciones son la causa más frecuente.²⁰
- La intervención temprana parece estar asociada a mejores desenlaces pero requiere el monitoreo de los pacientes asintomáticos.²¹
- Se debe prestar especial atención al inicio temprano del síndrome de bronquiolitis obliterante (disminución del VEF₁ del 10 % el día 90).²²
- Todavía no se han aprobado fármacos para el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante en la enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar.²³
- El monitoreo y los cuidados complementarios son muy importantes.²⁴

Referencias: 1. Wolff D, Radojic V, Lfyafysis R, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report. *Transplant Cell Ther* 2021; 27:817-35. 2. Pang Y, Charya AV, Keller MB, et al. The ISHLT chronic lung allograft dysfunction consensus criteria are applicable to pulmonary chronic graft-versus-host disease. *Blood Adv* 2022; 6:4196-207. 3. Wolff D, Fatobene G, Rocha V, et al. Steroidrefractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56:2079-87. 4. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:211-34. 5. Bergeron A, Godet C, Chevet S, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48:819-24. 6. Jamani K, He Q, Liu Y, et al. Early Post-Transplantation Spirometry is Associated with the Development of Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26:943-8. 7. Lama VN, Murray S, Longiro RJ, et al. Course of FEV1 after Onset of Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Lung Transplant Recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1192-8. 8. Scott AIR, Sharples LD, Stewart S, et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Drugs* 2005;65:761-71. 9. Sheshadri A, Chemaly RF, Alousi AM, et al. Pulmonary Impairment after Respiratory Viral Infections is Associated with High Mortality in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;25:800-9. 10. Erard V, Chien JW, Kim HW, et al. Airflow Decline after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The Role of Community Respiratory Viruses. *J Infect Dis* 2006; 193:1619-25. 11. Murofushi KN, Oguchi M, Goshu M, et al. Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) syndrome in breast cancer patients is associated with age. *Radiat Oncol* 2015; 10:103. 12. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Blood Marrow Transplant* 2011; 46:1283-95. 13. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125:606-615. 14. Sarantopoulos S, Cardones AR and Sullivan KM. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2019; 133:1191-1300. 15. Sobkowiak-Sobierajska A, Lindemans C, Sykora T, et al. Management of Chronic Graft-vs.-Host Disease in Children and Adolescents With ALL: Present Status and Model for a Personalised Management Plan. *Frontiers in Pediatrics* 2022;10:808103. 16. Wolff D, Bertz H, Greinix H, et al. The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:732-40. 17. Gea-Banacloche J. Risks and Epidemiology of Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Infections* 2016; 1:81-88. 18. Pirs F, Curtis LM, Steinberger SM, et al. Characterization and Risk Factor Analysis of Osteoporosis in a Large Cohort of Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22:1517-1524. 19. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, et al. Secondary solid cancer developing following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2015; 50:1013-1023. 20. Phatak TD and Malojian PD. Progressive Bronchiectasis as a Manifestation of Chronic Graft Versus Host Disease Following Bone Marrow Transplantation. *Radiol Case Rep* 2008; 3:137. 21. Jagasia M, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Bone Marrow Trans* 2015; 21:389-401. 22. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44:1479-1503. 23. Sacks N, Heasley B, Cyr P, et al. Economic Burden of Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (alloHSCT) in Patients with Commercial Insurance in the United States. *Blood* 2019; 134:127197. 24. Digan FL, Julia J, Scarisbrick, Jacqueline Cornishet al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012; 158:62-78.

A continuación el artículo en detalle para su lectura.

Novedades del año 2023

- ## Enfermedad de injerto contra huésped crónica

- *Prácticas óptimas en la
enfermedad de injerto contra
huésped crónica pulmonar*

Prácticas óptimas en la *enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar*

Dr. Daniel Wolff

Department of Internal Medicine III, University Hospital Regensburg, Alemania.

A continuación, se presentarán las generalidades de las manifestaciones pulmonares de la enfermedad de injerto contra huésped crónica y se analizará el panorama terapéutico para esta enfermedad, con especial énfasis en los grupos farmacológicos específicos y sus mecanismos de acción.

En la enfermedad de injerto contra huésped crónica, las manifestaciones pulmonares son una de las más difíciles de tratar; y el síndrome de bronquiolitis obliterante se vincula con esta enfermedad.^{1,2}

Existen varios criterios para el diagnóstico y el fenotipado de la enfermedad de injerto contra huésped crónica, como los 2014 NIH *Chronic GVHD Consensus Criteria*, los 2019 ISHLT CLAD y los criterios adaptados.²

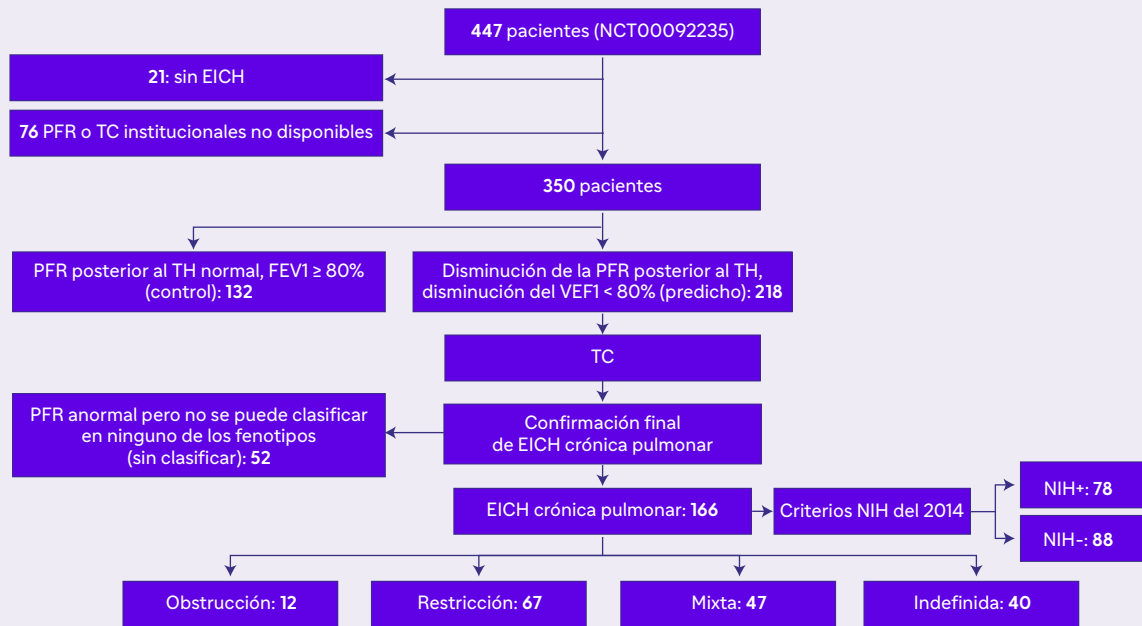
Los criterios adaptados definen la enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar como un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF_1) $< 80\%$ del valor predicho (solo si no se identifica otro motivo para la disminución del VEF_1), con manifestaciones pulmonares con un patrón obstructivo, restrictivo, mixto o indefinido.^{1,2}

Las formas restrictivas (neumonía organizada, neumonía intersticial inespecífica) se definen como un $VEF_1/CV > 0.7$, capacidad pulmonar total $< 90\%$ y hallazgos restrictivos en las pruebas funcionales respiratorias y tomografía computarizada.² El síndrome de bronquiolitis obliterante se define como un $VEF_1/CV < 0.7$, sin hallazgos restrictivos en pruebas funcionales respiratorias y tomografía computarizada²

Los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica pueden presentar diferentes causas de disfunción pulmonar, que incluyen, entre otras, la esclerosis y la disfunción de la pared torácica por consumo de tabaco. **(Cuadro 1)**²

En un estudio se analizaron los pacientes de un protocolo de historia natural de enfermedad de injerto contra huésped crónica y se adaptaron los criterios CLAD del 2019 para definir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica pulmonar como un $VEF_1 < 80\%$ del valor predicho, con 4 fenotipos: obstructivo, restrictivo, mixto obstructivo/restrictivo e indefinido. La cohorte del estudio ($n = 350$) recibió un trasplante de hemocitoblastos entre el 7 de enero de 1987 y el 21 de marzo de 2018.²

Manifestaciones pulmonares de le EICH



EICH: enfermedad de injerto contra huésped; NIH: *National Institutes of Health*; NIH+: pacientes que reunían los criterios del NIH para SBO; NIH-: pacientes que no reunían los criterios del NIH para SBO; PFR: pruebas funcionales respiratorias; SBO: síndrome de bronquiolitis obliterante; TH: trasplante de hemocitoblastos.

1

A diferencia de los criterios del NIH que emplean el VEF_1 y la capacidad vital forzada (CVF) posbroncodilatador, los criterios adaptados usan valores prebroncodilatador, ya que el tono del músculo liso de la vía respiratoria podría tener una función significativa en la fisiopatología del síndrome de bronquiolitis obliterante, y la reversibilidad broncodilatadora podría no descartar este síndrome. Con el uso de los criterios adaptados se halló que prácticamente la mitad de los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica grave posiblemente tengan compromiso pulmonar. Menos de la mitad de estos pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar reunían los criterios del NIH.

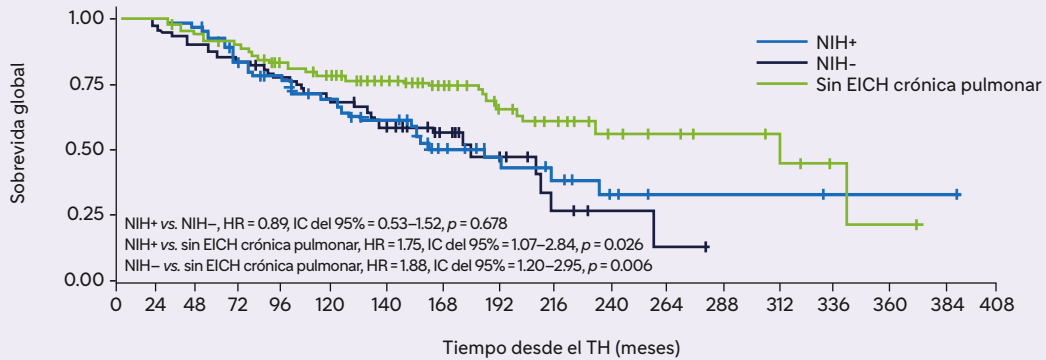
A semejanza de estos pacientes que reunían los criterios del NIH (NIH1), aquellos no captados por

los criterios del NIH (NIH2) demostraron una peor supervivencia comparado con los controles con enfermedad de injerto contra huésped crónica sin compromiso pulmonar. (Cuadro 2)

Por lo tanto, los criterios adaptados podrían proporcionar fenotipos clínicos más informativos y estratificación del riesgo de la enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar.²

La patogenia esencial de la enfermedad de injerto contra huésped crónica es compleja y multifactorial e involucra tres fases biológicas: fase 1, inflamación aguda y lesión tisular (inmunidad innata); fase 2, inflamación crónica y desregulación de la inmunidad (inmunidad adaptativa); y la fase 3, reparación tisular anormal (inmunidad innata y adaptativa). (Cuadro 3)^{3,4}

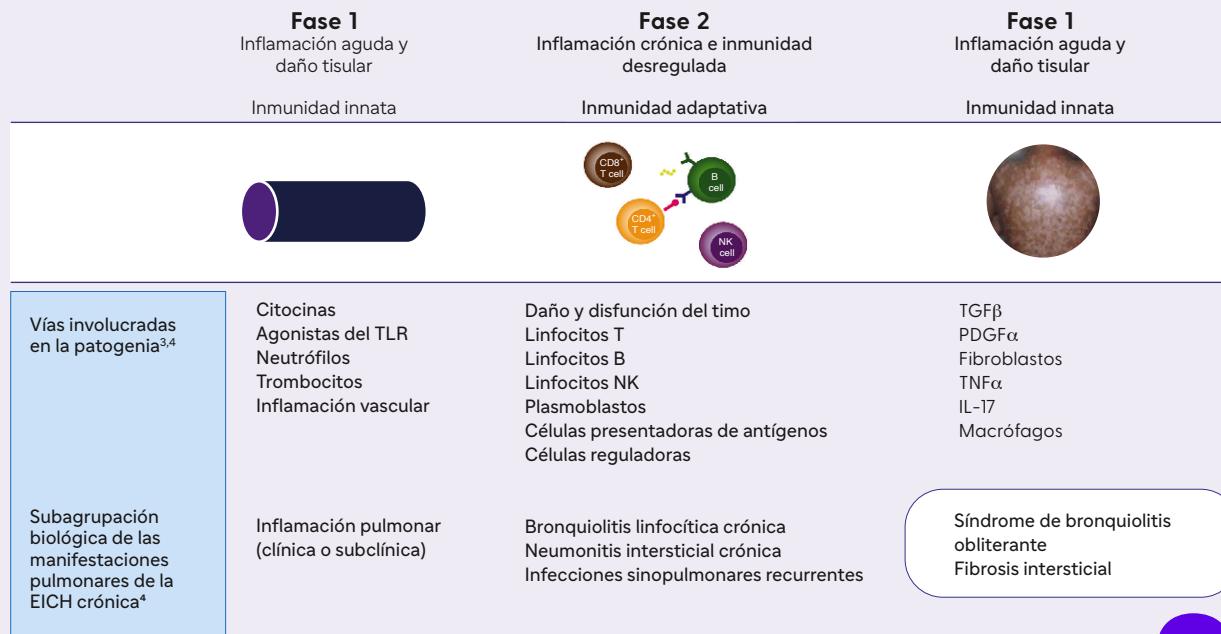
Sobrevida en los pacientes según los criterios de los NIH



EICH: enfermedad de injerto contra huésped; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; TH: trasplante de hemocitoblastos.

2

Fases biológicas de la enfermedad de injerto contra huésped crónica y las manifestaciones pulmonares asociadas



EICH: enfermedad de injerto contra huésped; NK: *natural killer*.

3

Si no se realiza un seguimiento minucioso de los pacientes, es muy difícil identificar el síndrome de bronquiolitis obliterante.

La forma específicamente obstructiva de la manifestación pulmonar se presenta en alrededor del 5 % de los pacientes con trasplantes (14 % de los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica).⁵

Una cuestión particular es que el inicio temprano se asocia a un mal pronóstico⁶ y el resultado de una prueba funcional respiratoria el día 80 se considera predictiva.⁷ Cuanto menor sea el VEF₁ en ese momento, mayor es la probabilidad de desarrollar complicaciones pulmonares. **(Cuadro 4)**

Los factores de riesgo del síndrome de bronquiolitis obliterante son la disfunción pulmonar antes del tratamiento,⁸ la enfermedad de injerto contra huésped crónica,¹ las infecciones respiratorias víricas⁹⁻¹¹ y la irradiación torácica,¹² y sus manifestaciones son, por lo general, irreversibles.^{5,7}

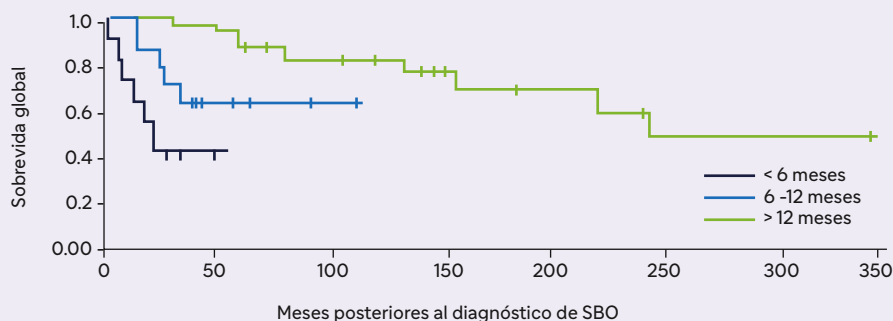
Los linfocitos B (especialmente CD21^{low}) y el factor de activación de linfocitos B (BAFF) se encuentran significativamente más elevados en los pacientes

con síndrome de bronquiolitis obliterante comparado con otras manifestaciones de la enfermedad de injerto contra huésped crónica, lo que indica la función que tienen los linfocitos B.¹³ Los modelos murinos también respaldan el compromiso de los linfocitos B.¹⁴

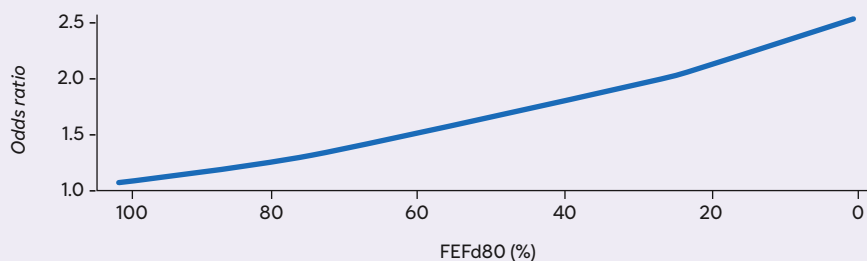
Otros aspectos de la biología del síndrome de bronquiolitis obliterante incluyen la transición de los fibroblastos en miofibroblastos con sobreproducción de la matriz extracelular es un fenotipo de fibrosis común en los diversos órganos, que también cumple una función en la enfermedad pulmonar;^{15,16} la presencia de un microbioma proinflamatorio;^{17,18} y la remodelación temprana inducida por Th1/Th17^{19,20} que involucra la producción de MMP-9 por neutrófilos e IL-8.²¹⁻²⁴

Sobrevida global

Sobrevida global según el tiempo desde el alotrasplante de hemocitoblastos y el síndrome de bronquiolitis obliterante⁴



Sobrevida global para el SBO según el porcentaje de predicho del FEF⁷



FEFd80: día +80 con flujo espiratorio forzado; SBO: síndrome de bronquiolitis obliterante.

4

En el **cuadro 5** se ilustra el proceso complejo del desarrollo del síndrome de bronquiolitis obliterante después del trasplante de hemocitoblastos. Las infecciones frecuentes pueden ser subclínicas, lo que provoca una respuesta de Th17 anormal. El síndrome de bronquiolitis obliterante puede seguir un curso estable o progresar.

El síndrome de bronquiolitis obliterante presenta dos subtipos: la bronquiolitis constrictiva con fibrosis primaria sin infiltración linfocítica y la bronquiolitis linfocítica, con diferencias significativas en su pronóstico y respuesta a los corticosteroides. Todavía no se ha demostrado si esta diferencia radica en las diferentes fases de la enfermedad o en una biología distintiva. (**Cuadro 6**)²⁵

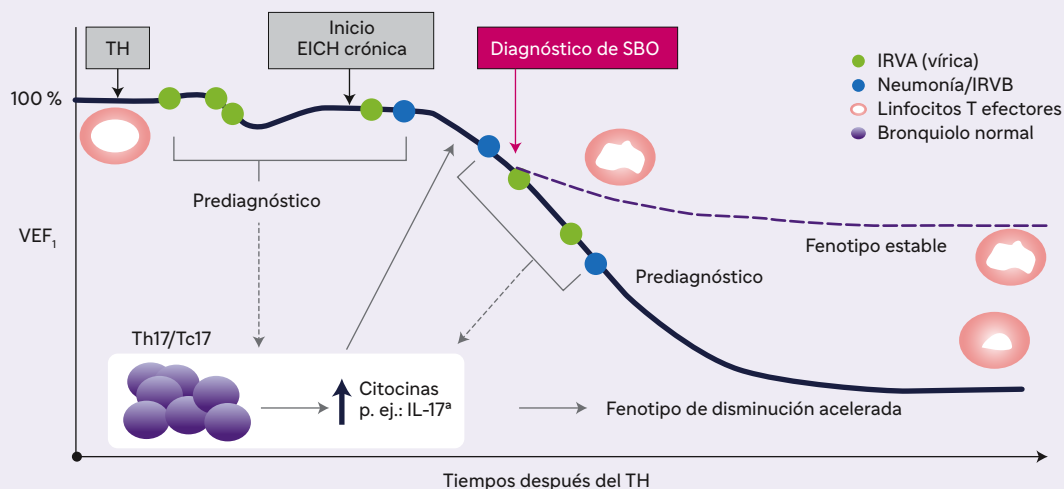
El monitoreo del síndrome de bronquiolitis obliterante consta de pruebas funcionales respiratorias cada tres meses durante los primeros dos años (día 90) después del trasplante, luego cada seis

meses.²⁶ Se debe prestar especial atención en caso de inicio de enfermedad de injerto contra huésped crónica, progresión de esta enfermedad en otros sitios o infección respiratoria vírica reciente.¹⁰

Si el VEF₁ disminuye un 10 %, se deben realizar pruebas complementarias como una tomografía computarizada de tórax (en espiración) y lavado broncoalveolar (descartar otras causas o causas concomitantes), particularmente en caso de inicio temprano o progresión rápida.²⁶

El tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante requiere una evaluación de la respuesta mediante pruebas funcionales respiratorias en un intervalo de 3 meses (disminución del 10 % del VEF₁ indica progresión de esta enfermedad), con menores intervalos en el caso de inicio temprano de este síndrome. Si no se puede realizar una prueba funcional respiratoria clásica, se puede considerar el uso de dispositivos portátiles.²⁷

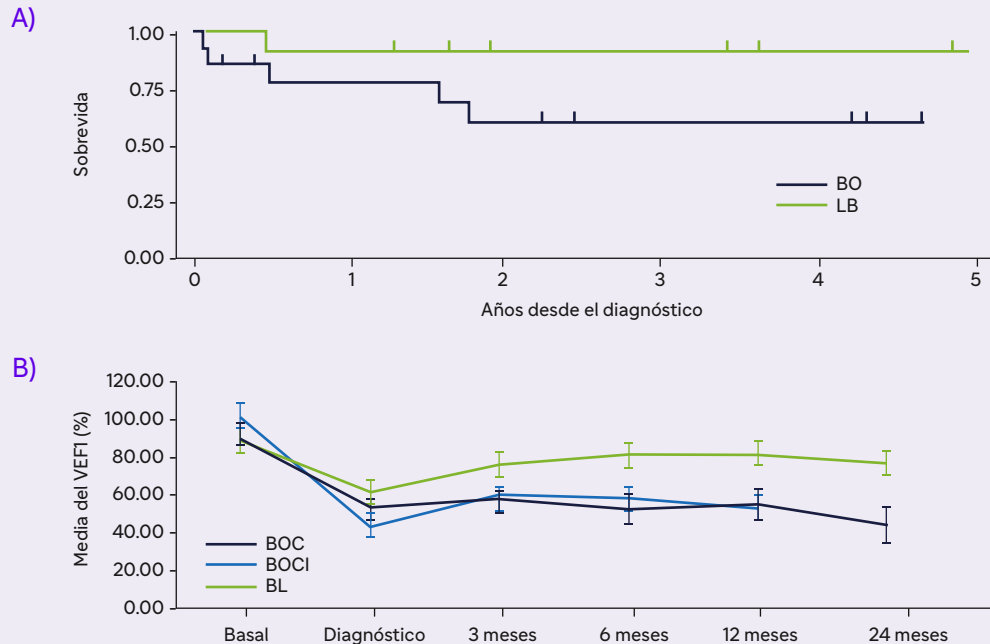
Desarrollo de síndrome de bronquiolitis obliterante después del trasplante de hemocitoblastos



IRVA: infección respiratoria de vías altas; IRVB: infección respiratoria de vías bajas; SBO: síndrome de bronquiolitis obliterante; TH: trasplante de hemocitoblastos

5

A) Sobrevida en los pacientes con BOC y BL y B) Media del VEF1 en los pacientes con BOC y BL



BL: bronquiolitis linfocítica; BOC: bronquiolitis obliterante constrictiva; BOCI: bronquiolitis obliterante constrictiva con infección.

6

Con respecto al tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante, existen diferentes vías a las que se pueden dirigir los fármacos: los corticosteroides median la inhibición de las vías $\text{NF}\kappa\text{B}$ en las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T así como también en la señalización mediada por TLR;²⁸ los corticosteroides tópicos colaboran en el tratamiento de la obstrucción progresiva del flujo aéreo mediante la broncodilatación²⁶ induciendo la formación de vasos ramificados;²⁹ los antagonistas de los receptores de los cisteinil leucotrienos inhiben la actividad proinflamatoria de los neutrófilos mediante un mecanismo dependiente del péptido cíclico antimicrobiano;³⁰ y los macrólidos pueden suprimir la producción de citocinas ante la presencia de sensibilización inflamatoria. (Cuadro 7)³¹

Los inhibidores de la JAK 1-2 disminuyen la actividad de Th1, Th2 y Th17 y modulan la función dendrítica para reducir la activación de los linfocitos T;^{3,32,33} los inhibidores de mTOR inhiben la diferenciación y proliferación de linfocitos T;^{3,34,35} los inhibidores de la activación de los linfocitos T bloquean la vía de señalización CD28 coestimuladora de los linfocitos T necesaria para la activación completa de los linfocitos T;^{3,33} y los inhibidores de la calcineurina evitan que los linfocitos T elaboren la IL-2.³³

Los inmunosupresores antimetabolito inhiben la inosina monofosfato deshidrogenasa para agotar la guanosina en los linfocitos T y B, y por ende, evitar la proliferación;^{3,36} los inhibidores de la BTK reducen los linfocitos B pregerminales y los linfocitos T cooperadores foliculares;^{3,33} y los corticoste-

roides, como ya se mencionó, median la inhibición de las vías NFκB en las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T así como también en la señalización mediada por TLR.²⁸

Los inhibidores de la tirosina cinasa inhiben las vías del factor de crecimiento, incluso TGFβ y PDGFα.^{3,33} No se cuenta con ensayos específicos por órganos para el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante y tampoco con la aprobación de fármacos específicos para el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante en la enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar.

Es muy difícil determinar cuál es la forma correcta de elegir el tratamiento, pero sí se deben tener en cuenta los siguientes factores: riesgo de recidiva, antecedentes de enfermedades infecciosas, comorbilidades, antecedentes de fármacos aplicados,⁸ cumplimiento, si son refractarios a los corti-

costeroides o dependientes, la biología de la enfermedad, la distancia y la disponibilidad de los tratamientos y la aprobación de los fármacos.^{37,38}

Los cuidados complementarios en la enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar son importantes: la profilaxis para las infecciones es fundamental en esta población que por lo general muere por complicaciones infecciosas;^{37,39} es necesario mantener una estrecha interacción con el neumonólogo especializado en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante;⁴⁰ la vacunación es posible (linfocitos B > 50, linfocitos T cd4+ >50)⁴¹, reemplazo de IgG en caso de infecciones⁴² e IgG < 4 g/l); la fisioterapia, especialmente en la bronquiectasia⁴⁰; la vigilancia de las infecciones,⁴³ según el grado de inmunosupresión, y de la densidad mineral ósea (anual)⁴⁴; aporte suplementario de vitamina D (+ calcio);⁴⁰ detección sistemática de las malignidades secundarias⁴⁵; y asistencia psicosocial y rehabilitación.⁴⁰

Posibles objetivos para la inmunosupresión en la EICH crónica pulmonar

Fase 1 – Inflamación aguda y daño tisular

Vías involucradas en la patogenia de la EICH crónica³

Citocinas

Neutrófilos

Inflamación vascular

Trombocitos

Agonistas del TLR

Leucotrienos

Microbioma

Corticosteroides²⁸

Corticosteroides tópicos^{26,29}

Antagonista de los receptores del cisteinil leucotrieno³⁰

Macrólidos³¹

EICH: enfermedad de injerto contra huésped.

7

Conclusiones

- Las manifestaciones pulmonares son una de las manifestaciones orgánicas principales asociadas a la mortalidad por trasplante,²⁶ y las infecciones son la causa más frecuente.⁴⁶
- La intervención temprana parece estar asociada a mejores desenlaces pero requiere el monitoreo de los pacientes asintomáticos.⁴⁷
- Se debe prestar especial atención al inicio temprano del síndrome de bronquiolitis obliterante (disminución del VEF₁ del 10 % el día 90).⁴⁸
- Todavía no se han aprobado fármacos para el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante en la enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar.⁴⁹
- El monitoreo y los cuidados complementarios son fundamentales.⁴¹

Referencias

1. Wolff D, Radojcic V, Lafyatis R, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report. *Transplant Cell Ther* 2021; 27:817-35.
2. Pang Y, Charya AV, Keller MB, et al. The ISHLT chronic lung allograft dysfunction consensus criteria are applicable to pulmonary chronic graft-versus-host disease. *Blood Adv* 2022; 6:4196-207.
3. Wolff D, Fatobene G, Rocha V, et al. Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56:2079-87.
4. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23:211-34.
5. Au BKC, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *BBMT* 2011; 17:1072-1078.
6. Bergeron A, Godet C, Chevret S, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48:819-24.

7. Jamani K, He Q, Liu Y, et al. Early Post-Transplantation Spirometry Is Associated with the Development of Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26:943-8.
8. Lama VN, Murray S, Lonigro RJ, et al. Course of FEV1 after Onset of Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Lung Transplant Recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1192-8.
9. Scott AIR, Sharples LD, Stewart S, et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Drugs* 2005; 65:761-71.
10. Sheshadri A, Chemaly RF, Alousi AM, et al. Pulmonary Impairment after Respiratory Viral Infections Is Associated with High Mortality in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 25:800-9.
11. Erard V, Chien JW, Kim HW, et al. Airflow Decline after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The Role of Community Respiratory Viruses. *J Infect Dis* 2006; 193:1619-25.
12. Murofushi KN, Oguchi M, Gosho M, et al. Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) syndrome in breast cancer patients is associated with age. *Radiat Oncol* 2015; 10:103.
13. Kuzmina Z, Krenn K, Petkov V, et al. CD19⁺CD21^{low} B cells and patients at risk for NIH-defined chronic graft-versus-host disease with bronchiolitis obliterans syndrome. *Blood* 2013; 121:1886-95.
14. Flynn R, Du J, Veenstra RG, et al. Increased T follicular helper cells and germinal center B cells are required for cGVHD and bronchiolitis obliterans. *Blood* 2014; 123:3988-98.
15. Campli M-PD, Azouz A, Assabban A, et al. The mononuclear phagocyte system contributes to fibrosis in post-transplant obliterans bronchiolitis. *Eur Respir J* 2021; 57:2000344.
16. Rao W, Wang S, Duleba M, et al. Regenerative Metaplastic Clones in COPD Lung Drive Inflammation and Fibrosis. *Cell* 2020; 181:848-864.
17. Ubags NDJ and Marsland BJ. Mechanistic insight into the function of the microbiome in lung diseases. *Eur Respir J* 2017; 50:1602467.
18. Combs MP, Wheeler DS, Luth JE, et al. Lung microbiota predict chronic rejection in healthy lung transplant recipients: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9:601-12.
19. Shilling RA and Wilkes DS. Role of Th17 cells and IL-17 in lung transplant rejection *Semin Immunopathol* 2011; 33:129-34.
20. Pain M, Roger PJ, Loy J, et al. T Cells Promote Bronchial Epithelial Cell Secretion of Matrix Metalloproteinase-9 via a C-C Chemokine Receptor Type 2 Pathway: Implications for Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Am J Transplant* 2017; 17:1502-14.
21. Inamoto Y, Martin PJ, Onstad LE, et al. Relevance of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 2021; 27:759.

22. Elssner A, Jaumann F, Dobmann S, et al. Elevated Levels of Interleukin-8 and Transforming Growth Factor-Beta in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Bronchiolitis Obliterans Syndrome: Proinflammatory Role of Bronchial Epithelial Cells. *Transplantation* 2000;70:362-7.
23. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, et al. Azithromycin Reduces Airway Neutrophilia and Interleukin-8 in Patients with Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Respir Care Med* 2006; 174:566-70.
24. Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, Geudens N, et al. Macrolides Inhibit IL17-induced IL8 and 8-isoprostane Release from Human Airway Smooth Muscle Cells. *Am J Transplant* 2007; 7:76-82.
25. Holbro, Lehmann T, Girsberger S, et al. Lung Histology Predicts Outcome of Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2013;19(6):973-980.
26. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Blood Marrow Transplant* 2011; 46:1283-95.
27. Turner J, He Q, Baker K, et al. Home Spirometry Telemonitoring for Early Detection of Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 616.e1–616.e6.
28. Toubai T and Magenou J. Immunopathology and biology-based treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease. *Blood* 2020; 136:429-440.
29. Hashimoto H, Togawa Y, Aoyagi N, et al. Topical steroid application can induce branched/reticular vessels in Bowen disease on the upper trunk. *Dermatol Reports* 2020; 12:8835.
30. Anderson R, Theron AJ, Gravett CM, et al. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. *Br J Pharmacol* 2009; 156:105-15.
31. Kanoh S and Rubin B. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:590-615.
32. Elli EM, Barate C, Mendicino F, et al. Mechanisms Underlying the Anti-inflammatory and Immunosuppressive Activity of Ruxolitinib. *Front Oncol* 2019; 9:1186.
33. Saidu NEB, Bonini C, Dickinson A, et al. New Approaches for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Current Status and Future Directions. *Front Immunol* 2020; 11:578314.
34. Chi H, et al. Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions. *Nat Rev Immunol* 2012; 12:325-38.
35. Lutz M, Mielke S. New perspectives on the use of mTOR inhibitors in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82:1171-9.
36. Allison AC and Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47:85-118.

37. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125:606-615.
38. Sarantopoulos S, Cardones AR and Sullivan KM. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2019; 133:1191-1300.
39. Sobkowiak-Sobierajska A, Lindemans C, Sykora T, et al. Management of Chronic Graft-vs.-Host Disease in Children and Adolescents With ALL: Present Status and Model for a Personalised Management Plan. *Frontiers in Pediatrics* 2022; 10:808103.
40. Wolff D, Bertz H, Greinix H, et al. The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108:732-40.
41. Dignan FL, Julia J. Scarisbrick, Jacqueline Cornish et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012; 158:62-78.
42. Sarantopoulos S, Blazar BR, Cutler C, et al. B Cells in Chronic Graft versus Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21:16-23.
43. Gea-Banacloche J. Risks and Epidemiology of Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Infections* 2016; 1:81-88.
44. Pirsani F, Curtis LM, Steinberger SM, et al. Characterization and Risk Factor Analysis of Osteoporosis in a Large Cohort of Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22:1517-1524.
45. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2015; 50:1013-1023.
46. Phatak TD and Maldjian PD. Progressive Bronchiectasis as a Manifestation of Chronic Graft Versus Host Disease Following Bone Marrow Transplantation *Radiol Case Rep* 2008; 3:137.
47. Jagasia M, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Bone Marrow Trans* 2015; 21:389-401.
48. Meyer KC, Raghu G; Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44:1479-1503.
49. Sacks N, Healey B, Cyr P, et al. Economic Burden of Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (alloHSCT) in Patients with Commercial Insurance in the United States. *Blood* 2019; 134:127197.



INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS.

Mayor información disponible a petición.

Argentina: Sanofi-Aventis Argentina S.A.

Tucumán 1, Piso 4º, C1049AAA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732-5000 - www.sanofi.com.ar

Chile: Sanofi-aventis de Chile S.A.

Av. Presidente Riesco 5435, of. 1802, Las Condes, Santiago, Chile.

Tel: 233408400 - www.sanofi.cl

Paraguay: Sanofi-Aventis Paraguay S.A

Edificio SkyPark, Aviadores del Chaco N° 2581, Torre 2, Piso 13, Asunción, Paraguay.

Tel: (595) 21 288 1000 - www.sanofi.com.py

Uruguay: Sanofi-aventis Uruguay S.A.

Héctor Miranda 2361 Oficina 1001, CP 11300 – Montevideo.

Tel: 2710 3710 - www.sanofi.com.uy

MAT-AR-2301048 V.1.0-06/2023

Los datos y resultados presentados en esta crónica fueron obtenidos en una conferencia médica y la información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios; se muestra sólo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos.

La información tiene fines exclusivamente educativos.

Las opiniones expresadas en esta crónica pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones del Laboratorio.

Material exclusivo para la República Argentina, Chile, Paraguay y Uruguay.

Resumen elaborado por el Staff Médico a partir de la cobertura del Congreso.

16651_SAN
XXX.V2.amh

PRODUCCION EDITORIAL:
© EUROPA PRESS



Diseño Editorial: Florencia Bezzi
COPYRIGHT 2023