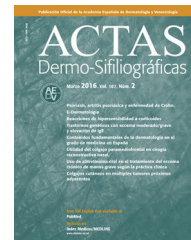




# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ORIGINAL

# Tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica esclerodermiforme con imatinib: una perspectiva dermatológica



P. Molés-Poveda<sup>a,b,\*</sup>, P. Montesinos<sup>a</sup>, J. Sanz-Caballer<sup>a,c</sup>, B. de Unamuno<sup>a,b,d</sup>, J.L. Piñana<sup>a,c</sup>, A. Sahuquillo<sup>a,b,e</sup> y R. Botella-Estrada<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

<sup>c</sup> Grupo de Investigación en Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>d</sup> Grupo de Investigación Clínica y Traslacional del Cáncer, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>e</sup> Grupo de Investigación de Dermatología y Regeneración Tisular, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Recibido el 26 de julio de 2017; aceptado el 5 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de injerto contra huésped;  
Enfermedad de injerto contra huésped crónica esclerodermiforme;  
Enfermedad de injerto contra huésped cutánea;  
Imatinib;  
Tratamiento;  
Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) es la causa más importante de mortalidad tardía no relacionada con la recidiva del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. La EICHc esclerodermiforme suele ser refractaria a los corticosteroides y supone todo un reto terapéutico. Se han descrito anticuerpos activadores contra el RFCDP en pacientes con EICHc esclerodermiforme. Estos anticuerpos inducen la fosforilación del RFCDP, produciendo fibrosis. Hay cada vez más evidencias de la efectividad de imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa, en el tratamiento de la EICHc esclerodermiforme.

**Objetivo:** Evaluar la respuesta de la EICHc esclerodermiforme al imatinib.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de 18 pacientes con EICHc cutánea esclerodermiforme refractaria a inmunosupresores tratada con imatinib en un único centro. La evaluación de la respuesta al tratamiento se realizó mediante valoración clínica del dermatólogo y percepción subjetiva del paciente tras uno, 3, 6, 9, 12 y 18 meses de iniciar el tratamiento con imatinib. La respuesta fue valorada como completa, parcial, significativa, sin cambios o progresión. El descenso de la dosis de esteroides se catalogó como completo, parcial o no posible.

**Resultados:** En nuestra serie, 4 (22%) pacientes lograron una respuesta completa, 9 (50%) alcanzaron una respuesta parcial, 2 (11%) tuvieron un grado significativo de respuesta, 2 (11%) no presentaron ningún cambio y uno (6%) experimentó avance de la enfermedad en el último

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [paula.moles@gmail.com](mailto:paula.moles@gmail.com) (P. Molés-Poveda).

**KEYWORDS**

Graft-versus-host disease;  
 Chronic sclerodermatous graft versus host disease;  
 Cutaneous graft versus host disease;  
 Imatinib;  
 Treatment;  
 Platelet-derived growth factor receptor

seguimiento que se llevó a cabo. El tiempo medio transcurrido desde el inicio del imatinib hasta mostrar algún grado de respuesta fue de 2,75 meses (rango 1-9 meses).

*Conclusiones:* Este estudio apoya la evidencia de la utilidad del imatinib en el tratamiento de la EICHc esclerodermiforme.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Sclerodermatous Chronic Graft-versus-Host Disease Treated With Imatinib: A Dermatological Perspective

#### Abstract

*Introduction:* Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is the most important cause of late non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Sclerodermatous cGVHD is usually steroid refractory and remains a therapeutic challenge. Activating antibodies against the PDGFR have been reported in patients with sclerodermatous cGVHD. These antibodies induce PDGFR phosphorylation and lead to fibrosis. There is increasing evidence of successful treatment of sclerodermatous cGVHD with imatinib, a tyrosine kinase inhibitor.

*Objective:* To evaluate the response of cutaneous sclerodermatous cGVHD to imatinib.

*Materials and methods:* Retrospective study of 18 patients with sclerodermatous cGVHD refractory to immunosuppressants treated with imatinib in a single center. Evaluation of treatment response was performed by clinicians' assessment and patients' subjective response at one, 3, 6, 9, 12 and 18 months after initiation of imatinib. Response was assessed as complete, partial, significant, no change or progression. Taper off steroids was complete, partial or not possible.

*Results:* In our series, 4 (22%) patients achieved complete response, 9 (50%) patients partial response, 2 (11%) patients significant response, 2 (11%) patients had no change and one (6%) patient progressive disease at last follow-up. Mean time from initiation of imatinib to any degree of response was 2,75 months (range 1-9 months).

*Conclusions:* This study provides further evidence of the role of imatinib for the treatment of steroid refractory sclerodermatous cGVHD.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo de varias enfermedades. El uso cada vez más frecuente de este procedimiento, junto con el mayor número de donantes no relacionados, pacientes ancianos, utilización de sangre periférica y la menor mortalidad asociada al tratamiento, han hecho que aumente la prevalencia de la enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)<sup>1</sup>. La EICHc es responsable del 20-40% de las muertes<sup>2-4</sup> y es un factor determinante clave en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, no solo por los síntomas, sino también por las complicaciones de la inmunosupresión a largo plazo<sup>5</sup>.

La EICHc está causada por procesos autoinmunes, aloinmunes y de inmunodeficiencia. La alorreactividad está inducida por incompatibilidades del complejo de histocompatibilidad entre donante y receptor. A menudo se asemeja a otras enfermedades autoinmunes, con pérdida de tolerancia inmunológica por una selección tímica negativa alterada que permite tanto la expansión como la activación de células T y B autorreactivas<sup>6</sup>.

La EICH esclerodermiforme es una forma rara y grave de EICHc que representa entre el 10 y el 15% de los casos<sup>7</sup> habitualmente refractarios al tratamiento con corticosteroides y otros inmunosupresores. Se han descrito anticuerpos activadores contra el RFCDP<sup>8</sup> en pacientes con EICHc esclerodermiforme. Estos anticuerpos desencadenan un bucle intracelular, con implicación de la cinasa regulada por señal extracelular 1/2 asociada a Ras, una especie reactiva de oxígeno que acarrea, a su vez, una mayor expresión del colágeno tipo 1 y la conversión fenotípica a miofibroblastos de fibroblastos normales<sup>4</sup>. Asimismo, se han identificado otras citocinas profibróticas, tales como TGF- $\beta$ , y anticuerpos anti-TGF- $\beta$  han evitado el desarrollo de fibrosis cutánea en un modelo murino<sup>9</sup>.

El imatinib mesilato (IM) (Glivec® y Gleevec®; Novartis, Basilea, Suiza) es un potente inhibidor de las tirosinas cinasas BCR-ABL, RFCDP  $\alpha$  y  $\beta$ , c-KIT y ABL, entre otras, que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de malignidades que albergan una activación constitutiva de estas cinasas. Recientes estudios han revelado que el IM también es un potente inhibidor de TGF- $\beta$ <sup>10</sup>. En vista de que el IM es un inhibidor doble de las vías RFCDP y TGF- $\beta$ , se ha utilizado en pacientes con características fibróticas, obteniendo en la mayoría de los casos una respuesta completa o parcial<sup>11</sup>.

Tabla 1 Características de los pacientes y los trasplantes

Caso	Sexo	Edad (años)	Enfermedad	Tipo de acondicionamiento	Tipo de trasplante	Origen de las células	Profilaxis de la EICH	Antecedente de EICH aguda (localización)	Localizaciones de la EICHc	Inmunosupresión previa al imatinib
1	V	63	LMA	AMA	HLA id	SP	CS-TAC	No	Piel, intestino, pulmón, contractura articular	MMF
2	V	24	LMA	AMA	HLA id	MO	CSA-MTX	Piel (1), hígado (3)	Piel, boca, hígado	CS, MMF, FT
3	M	23	LMC	AMA	DNR	TSCU	CS-CSA	No	Piel, intestino, pulmón	MMF, CS
4	V	43	LMA	AMA	HLA id	SP	CS-CSA	Piel (3)	Piel, boca, ojos	TAC, CS, FT, ETN
5	M	35	LLC	AIR	HLA id	SP	CSA-MMF	No	Piel, boca, ojos, hígado	CS
6	M	37	LLA	AMA	HLA id	SP	CSA-MTX	No	Piel, ojos, hígado, contractura articular	CS
7	M	54	LMA	AMA	HLA id	SP	CSA-MTX	No	Piel, boca, ojos, hígado	CS, CSA
8	V	34	AA	AMA	HLA id	SP	CSA-MTX	No	Piel, boca, ojos, pulmón	TAC, CS, FT
9	M	27	LMA	AMA	HLA id	SP	CSA-MTX	No	Piel, boca, ojos, hígado, pulmón	CS
10	M	31	LMA	AMA	HLA id	SP	CSA-MTX	Piel (1)	Piel, boca, ojos, intestino, hígado, pulmón,	MMF
11	V	48	LMA	AMA	DNR	TSCU	CS-CSA	Piel (1)	Piel, ojos, intestino, pulmón	CS
12	V	52	LLC	AIR	HLA id	SP	CSA-MTX	Piel (2)	Piel, boca, ojos, intestino	CS, CSA, ATG, MMF
13	V	46	LNH	AIR	HLA id	SP	CSA-MTX	Piel (2)	Piel, uñas, ojos	CS
14	V	13	LLA	AMA	Haplo	SP	CY-MMF-TAC	Piel (3)	Piel, boca, ojos, hígado	No
15	M	30	LMA	AMA	HLA id	SP	CSA-MTX	Hígado (1), intestino (1)	Piel, boca, hígado	CS, FT
16	M	50	LMA	AMA	HLA id	SP	CSA-MTX	No	Piel, ojos	No
17	M	55	LMA	IR	HLA id	SP	CSA-MTX	No	Piel, hígado, hematopoyético	CS, TAC
18	V	43	LLA	AMA	HLA id	SP	CSA-MTX	Piel (2), GI	Piel, intestino	No

AA: anemia aplásica; AIR: acondicionamiento de intensidad reducida; AMA: acondicionamiento mieloablatoivo; ATG: antitumoglobulina; CS: corticosteroides; CSA: ciclosporina A; CY: ciclofosfamida; DNR: donante no relacionado; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; EICHc: enfermedad de injerto contra huésped crónica; ETN: etanercept; FT: fototerapia; GI: gastrointestinal; Haplo: HLA haploide; HLA id: HLA idéntico; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfoma no Hodgkin; M: mujer; MMF: micofenolato de mofetilo; MO: médula ósea; MTX: metotrexato; NE: no evaluable; SP: sangre periférica; TAC: tacrolimus; TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical; V: varón.

A continuación, describimos los resultados de 15 pacientes con EICHc esclerodermiforme refractaria tratados con IM.

## Materiales y métodos

### Selección de pacientes

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en un único centro especializado en trasplantes alogénicos progenitores hematopoyéticos. Fueron incluidos todos los pacientes con EICHc esclerodermiforme refractaria tratados con IM y derivados a la Unidad de Dermatología entre los años 2001 y 2016.

### Recopilación de datos

Se recopilaron datos extraídos de historiales electrónicos. Los datos demográficos, la historia médica y el tipo de trasplante realizado quedaron registrados, incluido el régimen de acondicionamiento y la profilaxis contra la EICH.

### Criterios de respuesta

La evaluación de la respuesta al tratamiento se realizó mediante valoración clínica del dermatólogo y percepción subjetiva del paciente tras uno, 3, 6, 9, 12 y 18 meses de iniciar el tratamiento con IM. La respuesta fue valorada como completa, parcial, significativa, sin cambios o progresión. Se definió como respuesta completa la resolución de todas las manifestaciones; respuesta parcial, una mejoría por encima del 50% sin afectación de otros órganos ni avance de la enfermedad en un órgano ya comprometido; y respuesta significativa, una respuesta por debajo del 50%. El descenso de la dosis de esteroides se catalogó como completo, parcial o no posible. La duración del tratamiento quedó a criterio médico.

## Resultados

### Características de los pacientes

Se incluyó un total de 18 pacientes (10 varones y 8 mujeres). Las características tanto del paciente como del trasplante están resumidas en la [tabla 1](#). La leucemia mieloide aguda fue el diagnóstico previo más frecuente. La edad media a la que se llevó a cabo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos fue 39 años (rango 13-63 años). Quince (83%) trasplantes fueron de hermanos con HLA idéntico. Todos los pacientes recibieron profilaxis contra la EICH, siendo la ciclosporina más un curso corto de metotrexato el régimen más comúnmente administrado. Nueve (50%) pacientes presentaban antecedentes de EICH aguda. El número medio de órganos afectados por la EICHc fue de 3,5. La piel, los ojos y el hígado fueron los órganos más frecuentemente comprometidos ([tabla 2](#)).

Los pacientes recibieron, de media, 1,6 inmunosupresores antes del tratamiento con IM. El tiempo medio de seguimiento transcurrido hasta la suspensión del tratamiento tras estabilización de la respuesta o tras fracaso del tratamiento fue de 27 meses (rango 1-89 meses). Solo el paciente número 6 recibió IM intermitentemente, quedando

**Tabla 2** Órganos afectados por la enfermedad de injerto contra huésped crónica

Piel	18
Ojos	12
Hígado	9
Boca	8
Tracto gastrointestinal	6
Pulmón	5
Sistema musculoesquelético	2
Uñas	1
Sistema hematopoyético	1

los restantes pacientes a tratamiento continuo con IM. La dosis de IM estuvo entre los 100 y los 300 mg diarios (en 2 dosis).

### Respuesta al tratamiento

El tiempo medio transcurrido desde el inicio del tratamiento con IM hasta lograr algún grado de respuesta fue de 2,75 meses (rango 1-9 meses). Transcurrido un mes, 10 (66,7%) pacientes lograron respuestas parciales o significativas, pero ninguno obtuvo una respuesta completa y 6 (33,3%) no experimentaron cambio alguno. De los 13 (86,7%) pacientes evaluados al cabo de 6 meses, solo uno (7,7%) experimentó una respuesta completa, 5 (38,5%) mostraron una respuesta parcial o significativa, 6 (46%) no experimentaron cambio alguno y en uno (7,7%) se observó un avance de los síntomas. Diez (55,6%) pacientes fueron evaluados transcurridos 12 meses, de los cuales uno (10%) experimentó una respuesta completa, 7 (70%), una respuesta significativa o parcial, uno (10%) no experimentó cambio alguno y otro (10%) experimentó avance de los síntomas. Solo 8 (44,4%) pacientes fueron seguidos durante 18 meses, de los cuales 3 (37,5%) alcanzaron una respuesta completa, 4 (50%) una respuesta parcial y uno (12,5%) no experimentó cambio alguno.

En total, 4 (22%) pacientes lograron una respuesta completa, 9 (50%), una respuesta parcial, 2 (11%), una respuesta significativa, 2 (11%) no experimentaron cambio alguno y en uno (6%) avanzó la enfermedad durante el último seguimiento al que se sometió a los pacientes. La suspensión completa de los corticosteroides se llevó a cabo en 4 (22%) pacientes, la reducción parcial de la dosis en 10 (55,6%) y en 4 (22%) pacientes no fue posible reducir la dosis.

Cabe destacar que los pacientes que tuvieron una respuesta precoz al IM la mantuvieron durante todo el seguimiento, y que aquellos que no respondieron a la dosis durante los primeros meses no mejoraron con el paso del tiempo. Solo el paciente número 12 tuvo una respuesta parcial inicial con un avance posterior de la enfermedad tras 12 meses de seguimiento.

Siete (39%) pacientes experimentaron reacciones adversas consistentes en calambres, cefaleas, hipofosfatemia, edema y trombocitopenia. Ninguno abandonó el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos. Todos los pacientes (93,3%), salvo el número 12, siguen vivos y 11 (61%) continúan, indefinidamente, en tratamiento con IM ([tabla 3](#)).

Tabla 3 Respuesta uno, 3, 6, 9, 12 y 18 meses después de iniciar el tratamiento con imatinib

Caso	Dosis diaria máxima tolerada de IM (mg)	Duración del tratamiento con IM durante el último seguimiento realizado (meses)	Efectos secundarios	Interrupción de IM durante el último seguimiento realizado	Estado de la EICHc tras un mes de tratamiento con IM	Estado de la EICHc tras 3 meses de tratamiento con IM	Estado de la EICHc tras 6 meses de tratamiento con IM	Estado de la EICHc tras 9 meses de tratamiento con IM	Estado de la EICHc tras 12 meses de tratamiento con IM	Estado de la EICHc tras 18 meses de tratamiento con IM	Reducción de CS	Estado del paciente	
1	200	10	No	Sí	SC	SC	SC	RS	Tratamiento suspendido		Parcial	Vivo	
2	100	2	No	Sí	RS	Tratamiento suspendido				Completa	Vivo		
3	200	5	No	Sí	RP	RP	Tratamiento suspendido				Parcial	Vivo	
4	200	32	Hipofosfatemia	No	SC	SC	SC	RS	RP	RP	Parcial	Vivo	
5	200	6	Calambres	Sí	RS	SC	SC	RP	No alcanzado		Parcial	Vivo	
6	200	24	Calambres, cefaleas	No	RP	RP	RP	RP	RP	RP	Parcial	Vivo	
7	200	48	Edema	No	RP	RP	RP	RP	RP	RC	Completa	Vivo	
8	200	1	No	Sí	RP	Tratamiento suspendido				RC	No	Vivo	
9	200	15	No	No	SC	RS	RS	RS	SC	RC	Parcial	Vivo	
10	200	1	No	Sí	SC	SC	Tratamiento suspendido				No	Vivo	
11	200	14	No	No	RS	RC	RC	RC	RC	No alcanzado	Parcial	Vivo	
12	200	21	No	No	RP	RP	Prog	SC	Prog	SC	No	Muerto	
13	200	16	Calambres	Sí	SC	RS	RP	RP	RP	No alcanzado	No	Vivo	
14	300	1	Trombocitopenia	Sí	RP	Tratamiento suspendido						Parcial	Vivo
15	200	5	No	No	SC	SC	SC	Tratamiento suspendido				Parcial	Vivo
16	200	84	Calambres	No	RS	RS	RS	RS	RS	RP	Completa	Vivo	
17	100	58	No	No	RS	RS	SC	RS	RS	RP	Completa	Vivo	
18	200	89	No	No	RS	SG	SC	SC	RP	RC	Parcial	Vivo	

CS: corticosteroides; EICHc: enfermedad de injerto contra huésped crónica; IM: imatinib; Prog: progresión/avance; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RS: respuesta significativa; SC: sin cambios.

## Discusión

La EICHc esclerodermiforme se caracteriza por un cuadro de inflamación crónica y fibrosis de la piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal que recuerda a la esclerosis sistémica. Los corticosteroides tópicos y sistémicos son el tratamiento estándar; no obstante, se necesita un tratamiento de segunda línea en el 50% de los casos, como, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo, metotrexato, globulina antitimocítica, fototerapia y fotoféresis extracorpórea<sup>12</sup>. Estos tratamientos se ven limitados por sus efectos adversos y no han demostrado ser capaces de mejorar los resultados a largo plazo. De ahí que, a día de hoy, la administración norteamericana para el control de alimentos y fármacos (FDA) no haya aprobado ningún tratamiento para la EICHc, por lo que se recomienda que la EICHc refractaria se trate con protocolos experimentales<sup>11</sup>.

Este estudio revela que el IM resulta efectivo en el tratamiento de la EICHc esclerodermiforme, incluso en dosis bajas. En nuestra serie, 15 de los 18 (83%) pacientes lograron una respuesta completa, parcial o significativa, 2 (11%) no experimentaron cambio alguno y en uno (6%) la enfermedad avanzó durante el último seguimiento al que fueron sometidos los pacientes. Nuestros resultados son similares a los del estudio realizado por Olivieri et al., en el que 19 pacientes fueron tratados con IM de su EICHc refractaria con características fibróticas. La dosis de IM fue de 100-400 mg/día. Quince pacientes (79%) respondieron al tratamiento al cabo de 6 meses, arrojando una tasa de supervivencia global del 84% al cabo de 18 meses<sup>11</sup>. Posteriormente, Magro et al. confirmaron una respuesta global del 50% en un estudio retrospectivo de 14 pacientes con EICHc esclerótica refractaria<sup>13</sup>. En cambio, De Masson et al. hablaron de una eficacia y tolerancia limitadas del IM en un cuadro de EICHc esclerodermiforme grave en 39 pacientes. Atribuyeron los malos resultados a una mayor edad de los pacientes, a una mayor gravedad de la enfermedad y a un período más largo de seguimiento<sup>14</sup>.

Se ha descrito que en torno al 10% de los pacientes no toleran el IM<sup>15</sup>. Los efectos secundarios más habituales reportados en una serie de EICHc son la retención de fluidos y las citopenias. En nuestro estudio, casi todos los pacientes toleraron el IM razonablemente bien. No obstante, las dosis utilizadas fueron menores que las usadas para el manejo de la leucemia mieloide crónica (400 mg/día).

Otro beneficio que ofrece el tratamiento con IM es que permite reducir la dosis de corticosteroides, lo cual fue posible, hasta cierto punto, en 14 (77,8%) de los pacientes. Hasta la fecha, se desconoce si el freno del proceso inmunológico está asociado a la resolución de la fibrosis o si el IM es útil también cuando no existen manifestaciones escleróticas. Tampoco fue posible saber a priori qué pacientes son los que se beneficiarán y cuáles no.

Otros 2 inhibidores más potentes de las cinasas y el RFCDP (dasatinib y nilotinib) se encuentran, ahora, en las primeras fases de investigación<sup>16</sup>. Además de las vías del RFCDP, el RFCE también está implicado en las enfermedades fibróticas. En este contexto, erlotinib es un potente inhibidor de la tirosina cinasa del RFCE que se emplea en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en fase avanzada y que, recientemente, se ha probado para la prevención

de lesiones esclerodermiformes cutáneas y viscerales en un modelo de ratón con EICHc<sup>7</sup>.

En resumen, el IM es una opción válida para el tratamiento de pacientes con EICHc esclerodermiforme; es sencillo, no precisa hospitalización ni acceso venoso central y tiene un perfil de seguridad aceptable. No obstante, el IM no es efectivo en todos los pacientes con EICHc, y la respuesta suele ser parcial. Necesitamos más evidencias procedentes de ensayos prospectivos, multicéntricos, aleatorizados y bien controlados, sujetos a los Criterios de Respuesta de Consenso del Instituto Nacional de Salud y que nos ayuden a confirmar la verdadera eficacia del IM.

Las limitaciones del presente estudio son el reducido número de pacientes y su diseño retrospectivo. Tanto la esclerosis cutánea como la respuesta al tratamiento se evaluaron de forma subjetiva y el grado de toxicidad al IM no quedó registrado en la historia clínica de los pacientes.

A medida que vayamos sabiendo más acerca de su fisiopatología, irá avanzando, rápidamente, el tratamiento de la EICHc. Nuevas estrategias, tales como tratamientos que actúan sobre los linfocitos B, expanden las células reguladoras y actúan sobre el proceso fibrótico, se encuentran, en la actualidad, en fase de investigación<sup>17</sup>. En un futuro, quizá podamos instaurar tratamientos individualizados para cada paciente y separar el efecto injerto contra tumor de los debilitantes síntomas de esta enfermedad<sup>18</sup>.

## Financiación

Este estudio viene avalado por el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, que ha financiado parte del proyecto (IIS-LaFe 2015/0369).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813–26.
2. Socié G, Stone J, Wingard JR, Weisdorf D., Henslee-Downey PJ, Bredeson C, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation: Late effects working committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med.* 1999;34:14–21.
3. Moreno-Romero JA, Fernández-Avilés F, Carreras E, Rovira M, Martínez C, Mascaró JM, et al. Imatinib as a potential treatment for sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Arch Dermatol.* 2008;144:1106–9.
4. Svegliati S, Olivieri A, Campelli N, Luchetti M, Poloni A, Trapolini S, et al. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2007;110:237–41.
5. Lee JH, Lee JH, Choi SJ, Kim S, Seol M, Lee YS, et al. Graft-versus-host disease (GVHD)-specific survival and duration of systemic immunosuppressive treatment in patients who developed chronic GVHD following allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2003;122:637–44.
6. Nishimori H, Maeda Y, Tanimoto M. Chronic graft-versus-host disease: Disease biology and novel therapeutic strategies. *Acta Med Okayama.* 2013;67:1–8.

7. Morin F, Kavian N, Marut W, Chéreau C, Cerles O, Grange P. Inhibition of EGFR tyrosine kinase by erlotinib prevents sclerodermatous graft-versus-host disease in a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2015;135:2385–93.
8. Svegliati S, Olivieri A, Campelli N, Luchetti M, Poloni A, Trapolini S, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2007;110:237–41.
9. McCormick LL, Zhang Y, Tootell E, Gilliam AC. Anti-TGF-beta treatment prevents skin and lung fibrosis in murine sclerodermatous graft-versus-host disease: A model for human scleroderma. *J Immunol*. 1999;163:5693–9.
10. Distler JH, Jungel A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE, et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:311–22.
11. Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, Sanna A, Cimminiello M, Raimondi R, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood*. 2009;114:709–18.
12. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: Second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1–17.
13. Magro L, Catteau B, Coiteux V. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:757–60.
14. De Masson A, Bouaziz JD, Latour RP. Limited efficacy and tolerance of imatinib mesylate in steroid-refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Blood*. 2012;120:5089–90.
15. Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. Long-term side effects of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11:71–9.
16. Distler JH, Distler O. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of fibrotic diseases such as systemic sclerosis: Towards molecular targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 1:i48–51.
17. Inamoto Y, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol*. 2011;18:414–20.
18. Seggewiss R, Loré K, Greiner E, Magnusson MK, Price DA, Douek DC, et al. Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner. *Blood*. 2005;6:2473–9.