



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Revisión

### Enfermedad injerto contra receptor crónica: revisión sistemática de la afectación articular y fascial



Cristina Hidalgo Calleja<sup>a,\*</sup>, María Dolores Sánchez González<sup>b</sup>, Julio Medina Luezas<sup>b</sup> y Lucía López Corral<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>c</sup> Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL. Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC, Salamanca, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 11 de septiembre de 2022

Aceptado el 15 de diciembre de 2022

On-line el 19 de enero de 2023

##### Palabras clave:

Enfermedad injerto contra receptor

Fasciitis

Contractura articular

Trasplante alogénico

#### R E S U M E N

**Antecedentes y objetivo:** La enfermedad injerto contra receptor crónica (EICRc) es una complicación inmunomediada sistémica que aparece en aproximadamente la mitad de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) y, aunque se asocia con efectos beneficiosos de injerto versus tumor y tasas de recaída más bajas, sigue siendo la principal causa de morbilidad tardía en estos pacientes. El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura es proporcionar una visión actual sobre las manifestaciones musculoesqueléticas diagnósticas de EICRc, su evaluación clínica y sus posibilidades terapéuticas.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase y Cochrane Library. Se incluyeron estudios de los últimos 20 años, y se dio prioridad a los estudios transversales para evaluar métodos diagnósticos y a los ensayos clínicos en el caso de artículos referidos a tratamiento. La búsqueda se limitó a humanos y a artículos publicados en inglés o español.

**Resultados:** Identificamos 6423 estudios, de los cuales finalmente seleccionamos 86 (37 sobre clínica y evaluación diagnóstica y 49 sobre tratamientos). Los estudios específicos de complicaciones fasciales y articulares son escasos y de baja calidad, al incluir únicamente casos clínicos aislados o series de casos. La detección temprana de la EICRc con afectación fascial y/o articular requiere de evaluaciones cuidadosas y repetitivas, incluidos exámenes físicos por parte de especialistas con experiencia en trasplantes, comenzando antes del trasplante y continuando a través del seguimiento posterior, para permitir el diagnóstico y la evaluación de la trayectoria de la enfermedad.

**Conclusiones:** Es necesaria la búsqueda de nuevos biomarcadores o de técnicas de imagen avanzada que permitan realizar un diagnóstico precoz. La fisioterapia es esencial para mejorar la funcionalidad y prevenir la progresión de la enfermedad. Se precisan estudios controlados para establecer recomendaciones sobre las segundas líneas de tratamiento. Por su carácter multisistémico, la EICRc requiere un abordaje multidisciplinar.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Chronic graft-versus-recipient disease: systematic review of joint and fascial involvement

#### A B S T R A C T

**Background and objective:** Chronic graft-versus-recipient disease (cGVHD) is a systemic immune-mediated complication that occurs in approximately half of the patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HCT) and, although it is associated with beneficial graft versus tumour effects and lower relapse rates, it remains the leading cause of late morbidity and mortality in these patients. The aim of this systematic review of the literature is to provide a current overview on the diagnostic musculoskeletal manifestations of cGVHD, its clinical evaluation, and therapeutic possibilities.

##### Keywords:

Graft-versus-recipient disease

Fasciitis

Joint contracture

Allogeneic transplantation

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [chidalgoc15@gmail.com](mailto:chidalgoc15@gmail.com) (C. Hidalgo Calleja).

**Methods:** We ran a systematic search in PubMed, Embase, and Cochrane Library. Studies from the last 20 years were included. Priority was given to cross-sectional studies to evaluate diagnostic methods and to clinical trials in the case of articles referring to treatment. The search was limited to humans and articles published in English or Spanish.

**Results:** We identified 6423 studies, of which we selected 86 (37 on clinical and diagnostic evaluation and 49 on treatments). Specific studies on fascial and joint complications are scarce and of low quality, including only isolated clinical cases or case series. Fasciitis is the most relevant musculoskeletal manifestation, and isolated joint involvement is low, sometimes unnoticed and underdiagnosed, if a thorough exploration of joint mobility is not performed. Early detection of cGVRD with fascial and/or joint involvement requires careful and repeated evaluation.

**Conclusions:** The search for new biomarkers or advanced imaging techniques that allow early diagnosis is necessary. Physiotherapy is essential to improve functionality and prevent disease progression. Controlled studies are needed to establish recommendations on second lines of treatment. Because of its multisystemic nature, cGVRD requires a multidisciplinary approach.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es el tratamiento de elección y la única estrategia curativa en múltiples patologías hematológicas malignas y no malignas<sup>1</sup>. Consiste en la sustitución completa de la hematopoyesis del paciente, por ser insuficiente o neoplásica, por células progenitoras hematopoyéticas de un donante sano compatible, previo acondicionamiento del paciente con quimioterapia y/o radioterapia. Su eficacia se basa en el efecto beneficioso de los linfocitos del donante, responsables del efecto injerto contra tumor (EICT), en el que actúan las células T del donante frente a las células malignas del receptor, aportando un potencial curativo en hemopatías en las que no es posible alcanzar la curación con el tratamiento quimioterápico o farmacológico disponible<sup>2</sup>.

La enfermedad injerto contra receptor (EICR) es una de las principales complicaciones no deseables del alo-TPH, correlacionándose con un aumento de la mortalidad, con la presencia de segundas neoplasias y con un impacto negativo en la calidad de vida<sup>3</sup>. Las principales corrientes de investigación actuales tratan de minimizar el riesgo de EICR manteniendo el EICT. La EICR crónica (EICRc) tiene una incidencia variable en función de los factores de riesgo (30–70%) y es la complicación tardía más frecuente<sup>3,4</sup>. La mediana de aparición de la EICRc es a los 6 meses tras el alo-TPH y generalmente ocurre dentro de los 3 años posteriores al trasplante<sup>4</sup>. Las manifestaciones clínicas son muy diversas; los síntomas son característicos de enfermedad alo/autoinmune con datos de inflamación crónica y fibrosis de intensidad variable. Cerca del 50% de los pacientes tendrán una afectación multiorgánica<sup>5</sup>. La piel es el órgano más frecuentemente afectado, pero es común que se vean comprometidos otros tejidos (mucosa oral, ocular y genital, hígado, pulmones, tracto gastrointestinal) y también articulaciones y fascias. La afectación de los distintos órganos puede ser de forma simultánea o sucesiva, produciendo gran repercusión en la calidad de vida del paciente<sup>6,7</sup>. Debido a la inmunosupresión mantenida, presentan infecciones frecuentes, que comprometen la supervivencia de los pacientes.

Uno de los mayores desafíos en el manejo de la EICRc es el establecimiento de un diagnóstico correcto de una forma precoz. Reconociendo estas dificultades, el Instituto Nacional de Salud Norteamericano (NIH) promovió la formación de un grupo de consenso internacional de EICRc que propuso unas guías para el correcto diagnóstico clínico y patológico, unificó los criterios de respuesta y realizó recomendaciones del tratamiento de soporte<sup>8</sup>, con dos actualizaciones posteriores, la última en 2020<sup>9–11</sup>. Este consenso NIH incluye la fascitis y/o contracturas articulares como criterio diagnóstico definitivo de EICRc (no precisando pruebas complementarias adicionales) (tabla 1). La reducción del rango

**Tabla 1**

Criterios diagnósticos y distintivos de EICR crónica musculoesquelética

Órgano	Diagnóstico (suficiente para establecer diagnóstico de EICRc)	Distintivo (observado en EICRc, insuficiente por sí solo para establecer diagnóstico)	Otras características o entidades
Músculo, fascia, articulación	Fascitis, contracturas articulares secundarias a esclerosis	Miositis o polimiositis	Edema, calambres musculares, artralgia o artritis

EICRc: enfermedad injerto contra receptor.

Fuente: adaptado de Andrews et al.<sup>6</sup> y Hamilton et al.<sup>7</sup>.

**Tabla 2**

Escala articular/fascial NIH

0: Asintomático
1: Tirantez en brazos o piernas, movilidad articular normal o levemente disminuida que no afecta las AVD
2: Tirantez en brazos o piernas, contracturas articulares, eritema debido a fascitis, movilidad articular afectada moderadamente que limita las AVD de manera leve o moderada
3: Contracturas con afectación grave de la movilidad articular que afecta gravemente las AVD (incapaz de atarse los zapatos, vestirse, etc.)

AVD: actividades de la vida diaria; NIH: Instituto Nacional de Salud Norteamericano.

de movilidad articular es generalmente secundaria a los cambios esclerodermiformes y/o fascitis, ya que la afectación articular inflamatoria se ha objetivado en muy raras ocasiones. Para una correcta aproximación diagnóstica de EICRc se requiere establecer el diagnóstico, puntuar la gravedad de cada órgano afectado y clasificar la EICRc en leve, moderada o grave.

Se han propuesto diferentes escalas para valorar la afectación de fascias y articulaciones: la escala articular/fascial de NIH (*Joint and Fascia Score*) de 0–3 es un índice compuesto que evalúa la rigidez articular, el rango de movilidad (ROM) y las actividades de la vida diaria (AVD) (tabla 2). La escala fascial de Hopkins utiliza una escala de 0–3 puntos, pero solo puntúa la rigidez. La escala de rango de movimiento fotográfico (P-ROM) es una serie de imágenes que captura ROM por separado para hombros, codos, muñecas/dedos y tobillos; las puntuaciones más bajas indican un ROM más limitado. La puntuación total de P-ROM es la suma de las puntuaciones en las 4 articulaciones, con una puntuación máxima posible de 25 (fig. 1). El uso de la escala P-ROM ha supuesto un gran avance en términos de simplicidad y objetividad; además, es útil en la detección de cambios longitudinales midiendo la respuesta al tratamiento. La

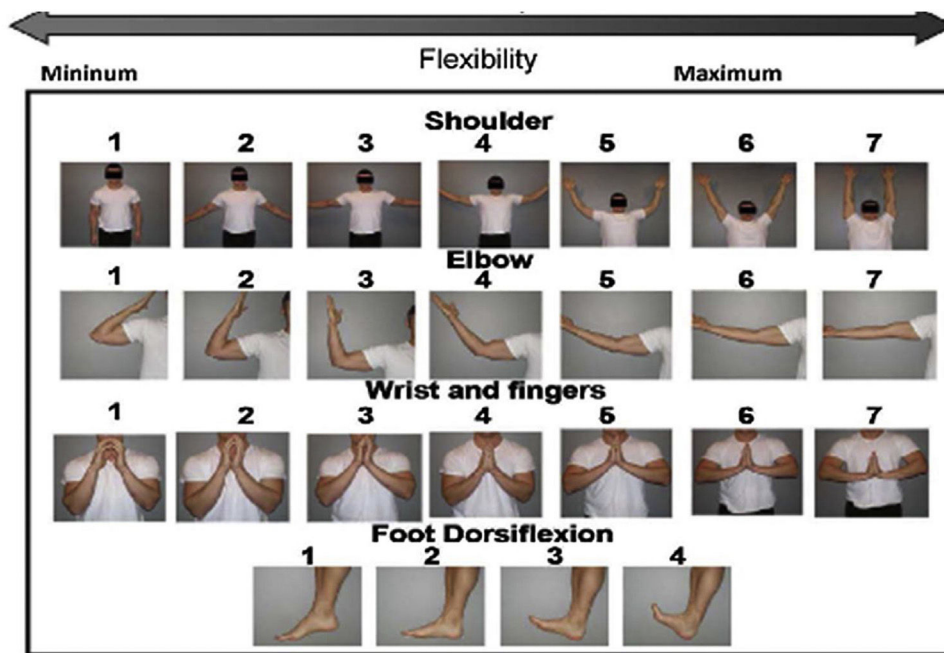


Figura 1. Rango de movilidad articular fotográfico: escala P-ROM.

escala NIH captura con mayor precisión la mejoría, mientras que la escala P-ROM captura mejor el empeoramiento<sup>12,13</sup>.

La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia, y muchas veces constituye la manifestación inicial de la EICRc<sup>14</sup>. La esclerodermia generalizada puede generar contracturas articulares y gran limitación funcional, afectando frecuentemente a manos, muñecas, hombros, codos y tobillos<sup>15,16</sup>. La fascitis por inflamación de la fascia con un componente eosinofílico puede manifestarse como rigidez, edema, artralgias, reducción de la movilidad y ocasionalmente sinovitis<sup>17,18</sup>.

Por el carácter multisistémico de la EICRc, su seguimiento y tratamiento requieren un abordaje multidisciplinar<sup>19</sup>. Dependiendo de su gravedad, de las comorbilidades y del riesgo de recaída de la enfermedad de base del paciente, la primera línea de tratamiento en los casos moderados/graves son los corticoides<sup>20</sup>. Dos de cada 3 pacientes no van a responder de forma adecuada y mantenida a este tratamiento y requerirán tratamiento de rescate<sup>21,22</sup>.

**Objetivos**

Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la afectación musculoesquelética (fascial/articular) como manifestación de la enfermedad injerto contra receptor crónica fenotipo esclerótico en pacientes sometidos a trasplante allogénico de progenitores hematopoyéticos.

Describir las características clínicas, las herramientas diagnósticas y las posibilidades terapéuticas en la actualidad, debido a la ausencia de publicaciones de revisión sobre este tema.

**Material y métodos**

*Fuentes de datos y estrategia de búsqueda*

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Embase y Cochrane, utilizando términos MeSH y palabras clave para seleccionar artículos con información sobre enfermedad injerto contra receptor crónica y afectación musculoesquelética diagnóstica

(fascial, articular), caracterización clínica, métodos de evaluación diagnóstica y tratamientos (ver estrategia de búsqueda en el [anexo 1 del material adicional](#)).

*Criterios de selección*

Dado que es un tema poco conocido desde el punto de vista reumatológico, se realizó una búsqueda amplia en la literatura existente. Se incluyeron estudios de los últimos 20 años. Se priorizó la búsqueda de estudios transversales para evaluar los métodos diagnósticos y de ensayos clínicos en el caso de los artículos referentes al tratamiento. Para las manifestaciones clínicas, se tuvieron en cuenta series de casos y estudios prospectivos o retrospectivos. Se excluyeron aquellos artículos sin relación con la búsqueda (necrosis avascular, pérdida de masa ósea, infecciones articulares postrasplante, síndrome de Sjögren y otras enfermedades autoinmunes sistémicas, osteoporosis, osteonecrosis, osteomielitis, afectación únicamente dermatológica, no trasplante allogénico), estudios exclusivamente experimentales/preclínicos, en otros idiomas diferentes a inglés o castellano, aquellos que solo incluían población pediátrica y los que se referían exclusivamente a EICR aguda (EICRa). Excluimos la afectación muscular (miositis) por no ser criterio diagnóstico de EICRc y por la existencia de una revisión sistemática reciente sobre esta manifestación<sup>23</sup>.

Los criterios de inclusión fueron: estudios originales (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, casos y controles, cohortes prospectivas o retrospectivas, series de casos, casos aislados), receptores de alo-TPH, relación de las manifestaciones musculoesqueléticas con la EICRc. Revisando las referencias de los artículos más relevantes se identificaron otras publicaciones adicionales de interés. Los artículos se importaron al administrador de referencias Zotero y se eliminaron aquellos que estaban duplicados. Todos los resúmenes fueron leídos por CHC y MDSG y se consiguieron los artículos completos para su revisión. Cuando hubo discrepancias se consensuaron con los otros autores (LLC y JML). En la [figura 2](#) se detalla el diagrama de flujo para la selección de los artículos.

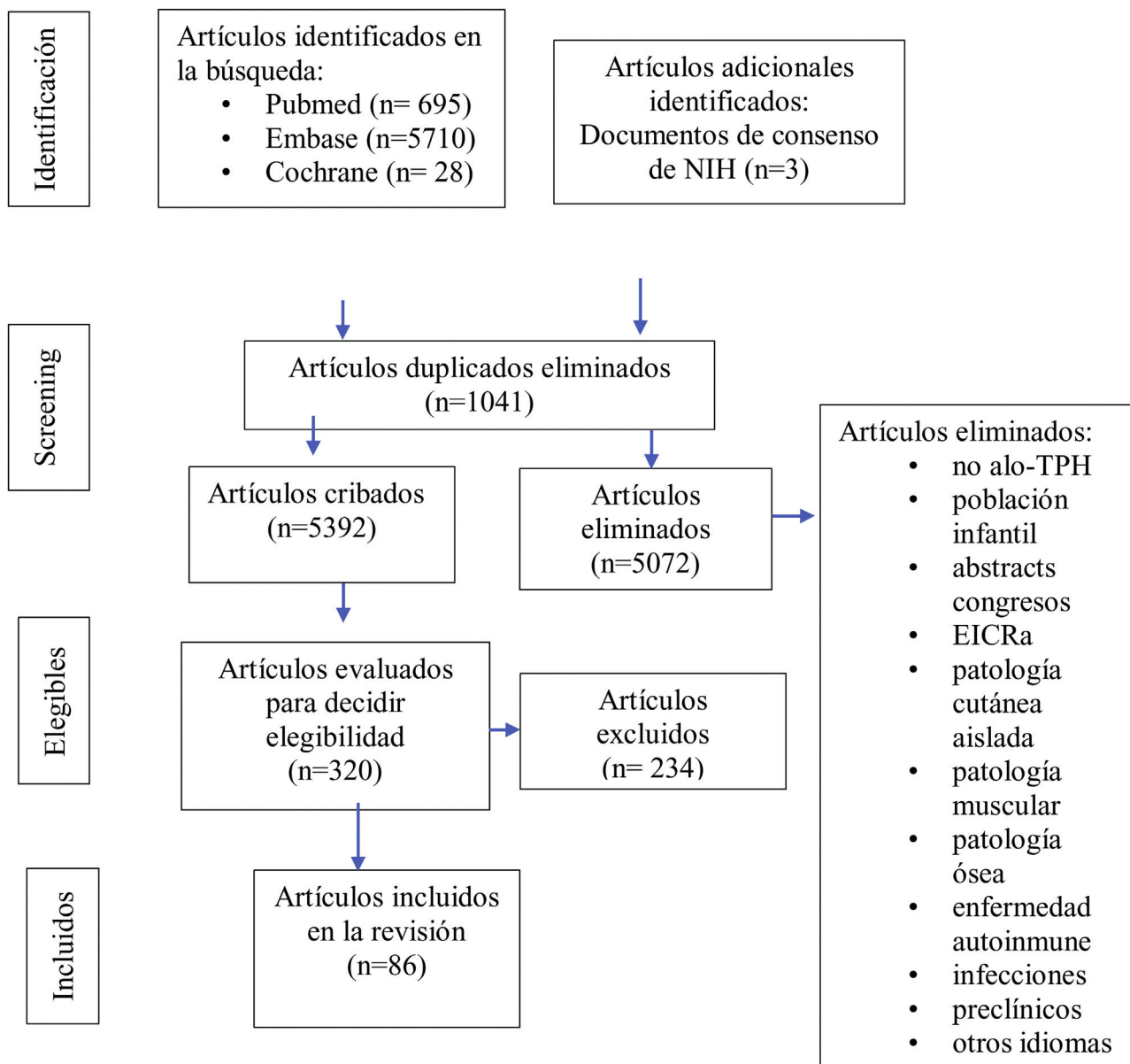


Figura 2. Diagrama de flujo de la selección de artículos para su inclusión y exclusión y en la revisión.

**Extracción de datos**

Clasificamos los artículos en función de la afectación musculoesquelética a la que se referían (fascitis, artropatía) y según la temática de la publicación (clínica, diagnóstico o tratamiento). Se extrajeron datos demográficos, tiempo postrasplante de la clínica, características diferenciales, tratamiento y otros resultados sobre las distintas técnicas de interés.

**Resultados**

Identificamos 6423 estudios, de los cuales revisamos en profundidad 126, para finalmente seleccionar 86: 37 sobre clínica y evaluación diagnóstica (28 en relación a fascitis, de los cuales 23 hacen referencia a manifestaciones clínicas<sup>5,14,17-19,24-42</sup> y 5 a diagnóstico<sup>13,43-46</sup>, y 9 sobre artropatía, de los cuales 6 sobre clínica<sup>6,7,47-51</sup> y 3 sobre diagnóstico<sup>13,43-46</sup>) y 49 sobre tratamientos administrados (7 sobre fascitis<sup>8,12,52-56</sup>, 9 referentes a artropatías<sup>15,16,57-63</sup> y 33 sobre terapias administradas en EICRC

esclerodermiforme con afectación fascial y/o articular<sup>64-96</sup>) (fig. 2). En el [anexo 2 \(material adicional\)](#) pueden consultarse todos los artículos analizados, con los datos extraídos. En el [anexo 3 \(material adicional\)](#) se adjunta un glosario de términos y el código de colores asociado a cada manifestación musculoesquelética para su mejor comprensión.

La mayoría de los artículos son de baja calidad, al incluir únicamente casos clínicos aislados o series de casos con un tamaño muestral pequeño y no controlados (36 artículos, aproximadamente 41%). También hay 14 revisiones (≈ 16% de revisiones o consensos), 14 (≈ 16%) estudios observacionales retrospectivos, 11 (≈ 12%) prospectivos y solo 7 (8%) de ensayos fase II. Hemos encontrado únicamente 3 revisiones sistemáticas: 3 relacionadas con tratamientos (UVA<sup>87</sup>, rituximab<sup>85</sup> y fotoféresis extracorpórea [FEC])<sup>79</sup> y una revisión narrativa exhaustiva sobre fascitis eosinofílica (FE) relacionada con EICRC realizada por CHC y LLC, publicada recientemente<sup>24</sup>.

Es necesario identificar los primeros signos, síntomas u otros determinantes diagnósticos de la EICRC, que se asocian de manera constante con la progresión posterior a formas altamente mórbidas

de EICRc<sup>11</sup>. La detección temprana de la EICRc requiere evaluaciones cuidadosas y repetitivas, incluidos exámenes físicos por parte de especialistas con experiencia en trasplantes, comenzando antes del trasplante y continuando a través del seguimiento posterior, para permitir el diagnóstico formal y la evaluación de la trayectoria de la enfermedad<sup>97</sup>. Es importante la educación al paciente para su participación de forma activa en la detección de síntomas y signos tempranos.

### Fascitis

Aunque los cambios cutáneos son frecuentes, la detección de fascitis no es tan común y su diagnóstico es más difícil, ya que los signos físicos y los hallazgos de laboratorio no están siempre presentes. La fascitis es la manifestación musculoesquelética más relevante de la EICRc, con una incidencia anual reportada del 0,5–47%<sup>24,31,41,42,48,54</sup>. Es importante distinguir la fascitis de la EICR esclerodermiforme, aunque ambas pueden coexistir en hasta el 80% de los pacientes<sup>24,48</sup>. El edema suele ser el primer signo de afectación fascial<sup>42</sup>. Las lesiones de fascitis suelen localizarse en las zonas proximales de las extremidades y abdomen, respetando las manos y los pies<sup>42,52</sup>. La FE-like en el contexto de EICRc tiene apariencia de pseudocelulitis debido a la fibrosis septal y fascial subcutánea, con frecuencia se presenta con induración cutánea, con aspecto de la típica «piel de naranja» u ondulaciones (*rippling*), artromialgias, eosinofilia periférica y desarrollo de contracturas articulares en los casos más graves (signo del rezo).

Es muy importante realizar una cuidadosa historia clínica del paciente y una exploración física sistematizada<sup>5</sup>, ya que la fascitis avanzada apenas se distingue de la EICRc esclerótica cutánea<sup>65</sup>, además de anotar la gradación de la gravedad en hojas de recogida (anexo 4, en material adicional)<sup>45</sup>.

Al examinar al paciente, la progresión de piel móvil fácil de comprimir a «no móvil» y con tirantez similar a una «piedra» por engrosamiento difuso sugiere fibrosis crónica difícil de revertir<sup>60</sup>. Se debe evaluar el rango de movimiento (idealmente con P-ROM) en todos los pacientes al inicio y en las revisiones posteriores, lo que nos permitirá calificar la gravedad y monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>5,12,13</sup>. Las medidas de elastografía<sup>33,80</sup> son prometedoras, aunque no se han realizado ensayos grandes para validarlas. En este sentido, en la mayoría de los artículos se hace hincapié en que el diagnóstico de fascitis se establezca por los hallazgos histopatológicos —indistinguibles de los de la FE clásica— en la biopsia profunda de piel<sup>18,25,30,33,41,42</sup> y por las alteraciones en la fascia objetivadas en resonancia magnética<sup>18,33,34,36</sup>, como prueba no invasiva<sup>18</sup>, que permite distinguir entre manifestaciones exclusivamente cutáneas, fascitis y miositis, permitiendo también localizar la zona óptima donde realizar la biopsia<sup>25</sup>.

En los exámenes histopatológicos de la fascitis, el edema y la fibrosis se limitan a las fascias y los septos subcutáneos, con atrapamiento de la grasa subcutánea y un infiltrado linfoplasmocitario celular pericapilar<sup>45</sup>.

La historia natural de la fascitis en la EICRc a menudo es progresiva, lo que lleva a un deterioro significativo de la calidad de vida y la funcionalidad del paciente por la rigidez, contractura articular y reducción del ROM, además de la aparición de úlceras crónicas y problemas de cicatrización, lo que hace que el diagnóstico y la terapia precoz con inmunosupresión sistémica sean cruciales para prevenir la progresión.

La FEC, con una respuesta del 55–85%, o el PUVA además de la inmunosupresión sistémica, puede mejorar la afectación fascial y prevenir las contracturas<sup>56,70,75</sup>.

La fisioterapia es el pilar del tratamiento de apoyo de la fascitis<sup>58,63,98</sup>, especialmente las modalidades térmicas, estiramientos, movilización articular y drenaje linfático, y deben iniciarse

lo antes posible con el fin de prevenir o resolver las contracturas articulares. Los ejercicios de fortalecimiento son controvertidos, al igual que la terapia quirúrgica de articulaciones afectadas<sup>16</sup>. Además, es necesario tener precaución con la fisioterapia o el drenaje linfático en la etapa edematosa aguda de la fascitis, ya que los procesos inflamatorios pueden aumentar por irritación mecánica.

La respuesta al tratamiento de la fascitis en la EICR es difícil de evaluar y a menudo se ha basado en criterios variables y subjetivos, aunque prácticos («respuesta completa», «respuesta parcial», «ningún cambio», «progresión»). Las escalas de afectación cutánea o fascial se han validado prospectivamente<sup>35</sup>.

### Artropatía

La afectación de la fascia/articulación es común en pacientes con EICRc, pero la incidencia de afectación articular aislada es baja<sup>49</sup>, en ocasiones inadvertida e infradiagnosticada en estadios iniciales, si no se realiza una exploración minuciosa de la movilidad articular. En estadios avanzados provocan contracturas articulares, a veces irreversibles, que causan gran discapacidad y pérdida de calidad de vida<sup>12</sup>. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son los tobillos (93%), seguidos de los hombros (19%), muñecas y dedos (16%) y codos (9%). Hay alta correlación de esclerosis fascial/articular con afectación cutánea; se han descrito niveles altos de C3<sup>48</sup>.

En comparación con los pacientes que presentan cambios cutáneos escleróticos, los pacientes con afectación articular parecen tener menos discapacidad funcional, empiezan antes tras el diagnóstico de EICRc y tienen niveles más bajos de marcadores de inflamación<sup>49</sup>. Se necesitan estudios adicionales para determinar si la afectación articular en ausencia de cambios en la piel representa la participación del tejido profundo por debajo del límite de detección clínica o un proceso clínico separado.

Para el diagnóstico de la afectación articular, se ha empleado ecografía<sup>99</sup> y gammagrafía ósea<sup>100</sup>, además de resonancia magnética y TAC.

También se ha encontrado en la literatura sinovitis relacionada con EICRc, con presencia de células del donante en la infiltración de la sinovial<sup>98</sup>.

La fisioterapia y rehabilitación son fundamentales; es importante que se inicien de forma precoz: masaje, calor, ultrasonidos, parafina, estiramientos, hidromasaje, fortalecimiento y entrenamiento de AVD<sup>63</sup>.

### Tratamiento farmacológico

En la EICRc leve se utiliza tratamiento tópico o corticoides sistémicos en monoterapia. Si hay fascitis, debe añadirse AINE. Si la EICRc es moderada, el tratamiento será con un IS sistémico (generalmente prednisona con o sin inhibidores de calcineurina) y tratamiento tópico. Respecto a la EICRc grave, el tratamiento consistiría en el de la EICR moderada, añadiendo otros IS<sup>21</sup>.

#### 1.ª línea de tratamiento:

- Prednisona 1 mg/kg/día durante 2-3 semanas, luego a días alternos durante 2 semanas y luego disminuir a 1 mg/kg cada 2 días durante un período de 6 a 8 semanas si los síntomas son estables o mejoran; mantener esta dosis de 2 a 3 meses o continuar directamente para disminuir en un 10 a 20% por mes<sup>20</sup>.
- Según la gravedad, se asociará a inhibidores de calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus).

2.ª línea de tratamiento: No hay protocolos establecidos ni un tratamiento estándar, los tratamientos de segunda línea o de rescate se prescriben dentro de las numerosas opciones disponibles, adaptándolos individualmente (tabla 3).

**Tabla 3**  
Opciones de tratamiento de rescate en enfermedad injerto contra receptor crónica (EICRc) con afectación fascial/articular

Tratamiento	Evidencia	Referencias
Fotoféresis, UVA, UVA 1, UVB	II	58,61,70,75,79,87,90,91,94,96
Inhibidores de calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus)	III-1	20,70
Inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus)	III-1	21
Inhibidores de tirosina cinasa (imatinib, dasatinib, bosutinib, ruxolitinib, nilotinib)	III-1	21,55,71,72,77,78,81,82,84,86,88,91
Inhibidores de proteosoma (ixazomib)	II	67
Inhibidores de IFN I		76
IL2	III-3	68,74
Lidocaína iv	III-2	20,95
Rituximab	II	72,77,85,89
Alemtuzumab	III-3	21
Alefacept	III-3	21
Pentostatina	II	21
Láser CO <sub>2</sub>	III-2	12,67
Anti-TNF $\alpha$ (etanercept, infliximab, adalimumab)	III-3	21
Metotrexato	III-1	21
Vismodegib	III-3	64
Células madre mesenquimales	III-3	66,83,93
Irradiación toracoabdominal	III-2	18
Fisioterapia	III-1	58,63,98
Lámina tópica de gel de silicona	III-3	93
Halofuginona tópica	III-3	91

**Fuerza del nivel de evidencia:**

- II: > 1 ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, de cohortes o de casos y controles, estudios analíticos (preferiblemente de > 1 centro) o de múltiples series de tiempo, o resultados dramáticos de experimentos no controlados.
- III: opiniones de autoridades respetadas basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos:
  - III-1: varios informes de evaluaciones retrospectivas o pequeños ensayos clínicos no controlados.
  - III-2: un informe de ensayo clínico pequeño no controlado o evaluaciones retrospectivas.
  - III-3: reportes de casos.

Existe una necesidad de identificar biomarcadores que permitan prever la respuesta al tratamiento<sup>20</sup>. Se han descrito células B CD5+ como biomarcador de respuesta al tratamiento con rituximab y nilotinib<sup>72</sup>.

Debemos destacar también la importancia de la terapia de soporte para la atención a largo plazo de los pacientes, ya que cada vez hay más TPH y los receptores tienen una mayor supervivencia<sup>8</sup>, y el valor de las consultas multidisciplinares para una atención integral de los pacientes<sup>24</sup>.

**Discusión**

Los estudios y revisiones específicos acerca de manifestaciones musculoesqueléticas en EICRc son limitados y de baja calidad, como hemos reflejado en los resultados.

Hemos constatado que existe una necesidad de evaluar de forma sistemática, objetiva, fiable a la vez que sencilla, las manifestaciones articulares y fasciales, ya que un diagnóstico y tratamiento precoces son decisivos en la evolución del paciente<sup>52</sup>.

Es destacable que la puntuación de la fascia/articulación de los Consensos NIH no distingue las contribuciones a la gravedad de la EICRc por compromiso articular aislado en comparación con la restricción articular asociada con esclerosis de la piel<sup>6–8</sup>.

Es cierto que la afectación de la fascia/articulación es frecuente en la EICRc y la incidencia de contractura articular aislada en ausencia de esclerosis cutánea es baja<sup>49</sup>, pero también es probable que esté infradiagnosticada si no se realiza de forma habitual un examen completo del rango de movilidad; de ahí la importancia de registrar el P-ROM en las revisiones periódicas de los pacientes<sup>12,42</sup>.

Se necesitan estudios adicionales para determinar si la afectación articular en ausencia de cambios escleróticos de la piel representa la afectación de los tejidos profundos por debajo del límite de detección clínica o si se trata de un proceso clínico separado. Es posible que los refinamientos futuros de los criterios de los NIH deban reconocer las restricciones articulares que ocurren en ausencia de afectación esclerótica de la piel<sup>49</sup>.

Se desconocen los factores clínicos, genéticos y biológicos que se relacionan de forma específica con la afectación musculoesquelética y articular en pacientes con EICRc<sup>31</sup>.

En estos pacientes es necesario realizar una evaluación analítica en busca de eosinofilia periférica como marcador serológico precoz de EICRc, en concreto de fascitis, así como la determinación de enzimas musculares<sup>25,29–31</sup>. La búsqueda de biomarcadores séricos en esta entidad fibrosante, como autoanticuerpos específicos (antiesclerosis) ha resultado infructuosa hasta el momento. En una serie de pacientes con fascitis eosinofílica-like relacionada con EICRc, se detectaron anticuerpos antinucleares positivos en el 25% de los pacientes, siendo el patrón nucleolar el más frecuente<sup>24</sup>.

Los pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de EICRc similar a FE deben someterse a una biopsia profunda (piel, músculo y fascia) y en algunos casos estudio de resonancia magnética para ver el alcance de la afectación y monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>25,30</sup>. La fascitis según el Consenso NIH es una entidad «diagnóstica» que no necesita confirmación con pruebas adicionales, pero ante síntomas sugestivos como artralgiás, calambres musculares, rigidez de la articulación o roce de tendones habría que valorar la realización de pruebas de imagen (RM, US de alta frecuencia)<sup>44,80</sup> e incluso biopsia diagnóstica, en determinados casos aislados o dudosos.

La evaluación de la movilidad articular activa como medida objetiva con P-ROM es una muy buena opción en la práctica habitual, junto con la escala de articulación/fascia de los NIH<sup>12</sup>. La puntuación de la articulación/fascia de los NIH y la puntuación total de P-ROM deben utilizarse para evaluar la respuesta terapéutica en la EICRc articular/fascia. Un cambio de 0 a 1 en la puntuación de la articulación/fascia de los NIH no debe considerarse como un empeoramiento.

En cuanto al tratamiento, siguen utilizándose como primera línea los corticoides a dosis altas, con sus efectos adversos reconocidos (inmunodepresión, osteopenia, necrosis avascular, fracturas, atrofia muscular y cutánea, edema, retraso en cicatrización. . .) y ante cortico-refractoriedad o intolerancia a la primera línea, no hay un tratamiento estándar establecido, por lo que la decisión se basa

en las circunstancias de cada paciente, analizadas de forma individualizada. La fisioterapia y otras terapias físicas han demostrado su eficacia para mejorar la funcionalidad y prevenir la progresión de la enfermedad, debiendo iniciarse de forma lo más precoz posible.

## Conclusiones

La afectación musculoesquelética relacionada con EICRc es frecuente y puede causar un deterioro funcional significativo, con gran impacto en la calidad de vida. Los estudios específicos de complicaciones fasciales y articulares son escasos y de baja calidad. Uno de los mayores desafíos en el manejo de la EICRc es el establecimiento de un diagnóstico correcto de una forma precoz, para favorecer las probabilidades de respuesta al tratamiento y la prevención de secuelas irreversibles. Se necesitan nuevos biomarcadores que permitan un tratamiento más dirigido en pacientes tras el fallo de la primera línea de tratamiento. La fisioterapia es esencial para mejorar la funcionalidad y prevenir la progresión de la enfermedad, debiendo iniciarse de forma temprana. Por el carácter multisistémico de la EICRc, su seguimiento y tratamiento requieren un abordaje multidisciplinar.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reuma.2022.12.002](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.12.002).

## Bibliografía

- Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic stem cell transplantation: A historical and scientific overview. *Cancer Res.* 2016;76:6445–51.
- Kotsiou E, Davies JK. New ways to separate Graft-versus-Host Disease and Graft-versus-Tumour effects after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;160:133–45.
- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009;373:1550–61.
- Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:266–74.
- Carpenter PA. How I conduct a comprehensive chronic graft-versus-host disease assessment. *Blood.* 2011;118:2679–87. [http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-314815](https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-314815).
- Andrews C, Smith S, Kennel M, Schilling S, Kalpakjian C. The Association of Performance Status and Disease Severity in Patients With Chronic Graft-vs-Host Disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100:606–12. [http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2018.04.034](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.04.034).
- Hamilton BK, Williams P, Flore G, Galvin J, Turnbull J, Yu J. Disability Associated with Chronic Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood.* 2021;138:4060.
- Marks C, Stadler M, Häusermann P, Wolff D, Buchholz S, Sary G, et al. German-Austrian-Swiss Consensus Conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): guidance for supportive therapy of chronic cutaneous and musculoskeletal GVHD. *Br J Dermatol.* 2011;165:18–29.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SL, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:945–56. [http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004).
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:389–401. [http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001).
- Pidala J, Kitko C, Lee SJ, Cuvelier GDE, Holtan S, Flowers ME, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIb. The 2020 Preemptive Therapy Working Group Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:632–41. [http://dx.doi.org/10.1016/j.jct.2021.03.029](https://doi.org/10.1016/j.jct.2021.03.029).
- Inamoto Y, Pidala J, Chai X, Kurland BF, Weisdorf D, Flowers MED, et al. Assessment of joint and fascia manifestations in chronic graft-versus-host disease. *Arthritis Rheum.* 2014;66:1044–52.
- Miller KA, Hill-Polerecky D, Raj Bhatt V. Strike a pose: The role of photographic range of motion (ROM) images in detection, monitoring, and documentation of fasciitis and sclerosis associated with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:S451.
- Gandelman JS, Zic J, Dewan AK, Lee SJ, Flowers M, Cutler C, et al. The anatomic distribution of skin involvement in patients with incident chronic graft versus host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.007](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.007).
- Micheletti RG, Chansky PB, Haun PL, Seykora JT, Dekerlegand J, Sultan LR, et al. Ablative fractional laser resurfacing for treatment of sclerosis and contractures in chronic graft-versus-host disease: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:984–6.
- Kim JB, Liakopoulou E, Watson JS. Successful treatment of refractory joint contractures caused by sclerodermatous graft versus host disease. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:1235–8.
- Kim KW, Yoon CH, Kay CS, Kim HJ, Lee EH, Park SY. Fasciitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in a patient with chronic myelogenous leukemia. *J Clin Rheumatol.* 2003;9:33–6.
- Oda K, Nakaseko C, Ozawa S, Nishimura M, Saito Y, Yoshida F, et al. Fasciitis and myositis: an analysis of muscle-related complications caused by chronic GVHD after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:159–67.
- Orzechowska Z, Strojny M, Komisarek O, Krasuska-Stawinska E, Pawlowska J. Joint and fascia manifestations in the course of graft-versus-host disease (GVHD) as a diagnostic trail for doctors of various specialties – case report. *Issue Rehabil Orthop Neurophysiol Sport Promot.* 2018;22:55–62. [http://dx.doi.org/10.19271/IRON-00054-2018-23](https://doi.org/10.19271/IRON-00054-2018-23).
- Wolf Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): First-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1611–28.
- 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.
- Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P, Mordini N, Fedele R, Selleri C, et al. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood.* 2013;122:4111–8.
- Shahzad M, Chaudhary SG, Basit A, Thellman C, Rodriguez L, Abhjaner SH, et al. Chronic graft-versus-host disease presenting as acute polymyositis: A case series and systematic review. *Transpl Immunol.* 2022;70:101520. [http://dx.doi.org/10.1016/j.trim.2021.101520](https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101520).
- Hidalgo Calleja C, Martín Hidalgo D, Román Curto C, Vázquez López L, Pérez López E, Cabrero Calvo M, et al. Graft versus host disease-related eosinophilic fasciitis: cohort description and literature review. *Adv Rheumatol.* 2022;62:33. [http://dx.doi.org/10.1186/s42358-022-00262-3](https://doi.org/10.1186/s42358-022-00262-3).
- Chalopin T, Vallet N, Morel M, Maguet R, d'Alteroche L, de Pinieux G, et al. Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome), a rare entity and diagnostic challenge, as a manifestation of severe chronic graft-versus-host disease: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15:135.
- Orteu CH, Ong VH, Denton CP. Scleroderma mimics - Clinical features and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34:101489.
- Varjú C, Kumánovics G, Czirájk L, Matucci-Cerinic M, Minier T. Scleroderma-like syndromes: Great imitators. *Clin Dermatol.* 2020;38:235–49.
- Ferrel C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53:306–36.
- Khan M, Ubogu E, Alsharabati M, Salzman D, Mineishi S, Saad A. Acute myofasciitis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Muscle Nerve.* 2016;53:327–9.
- Chu G-Y, Lin H-L, Chen G-S, Wu C-Y. Eosinophilic fasciitis following allogeneic bone marrow transplantation in a patient with acute myeloid leukaemia. *Acta Derm Venereol.* 2014;94:221–2.
- Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, Nelson JL, Lee SJ, Carpenter PA, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2013;121:5098–103.
- Ziemer M. Graft-versus-host disease of the skin and adjacent mucous membranes. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11:477–95. [http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12103](https://doi.org/10.1111/ddg.12103).
- Abio M, Pecondon D, Zubiri B, Roca M, Giraldo P. Extensive fasciitis as late manifestation of graft-versus-host disease, a purpose of a case. *Haematologica.* 2011;96:590–1.
- Sauter A, Bethge W, Vogel U, Horger M. Cervical fascial and muscular involvement in chronic GVHD after allo-SCT and radiation therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:451–2.
- Jacobsohn DA, Rademaker A, Kaup M, Vogelsang GB. Skin response using NIH consensus criteria vs Hopkins scale in a phase II study for steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:813–9.
- Patel AR, Avila D, Malech HL, Pavletic SZ, Yao L, Cowen EW. Rippled skin, fasciitis, and joint contractures. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:1070–4.
- Peñas PF, Jones-Caballero M, Aragüés M, Fernández-Herrera J, García-Díez A. The clinical and histologic spectrum of chronic graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:729.
- Schaffer JV. The changing face of graft-versus-host disease. *Semin Cutan Med Surg.* 2006;25:190–200.

39. Minciullo PL, Morabito F, Mandaglio R, Iacopino P, Gangemi S. Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune phenomena after bone marrow transplantation: Report of two cases. *Clin Rheumatol*. 2006;25:80–2.
40. Carroll CB, Hilton DA, Hamon M, Zajicek JP. Muscle cramps and weakness secondary to graft versus host disease fasciitis. *Eur J Neurol*. 2005;12:320–2.
41. Ustun C, Ho GJ. Eosinophilic fasciitis after allogeneic stem cell transplantation: a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:1707–9.
42. Janin A, Socie G, Devergie A, Aractingi S, Esperou H, Vérola O, et al. Fasciitis in chronic graft-versus-host disease. A clinicopathologic study of 14 cases. *Ann Intern Med*. 1994;120:993–8, 15.
43. Wolff D, Radojic V, Lafyatis R, Cinar R, Rosenstein RK, Cowen EW, 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.
44. Clark J, Yao L, Pavletic SZ, Kruhlau M, Mitchell S, Turner ML, et al. Magnetic resonance imaging in sclerotic-type chronic graft-vs-host disease. *Arch Dermatol*. 2009;145:918–22.
45. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. Pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:31–47.
46. Révelon G, Rahmouni A, Jazaerli N, Godeau B, Chosidow O, Authier J, et al. Acute swelling of the limbs: Magnetic resonance pictorial review of fascial and muscle signal changes. *Eur J Radiol*. 1999;30:11–21.
47. Shakshouk H, Geissler JA, Hogan WJ, Rhodes NG, Lehman JS. Pseudo-Volkman contracture as a complication of chronic graft-versus-host disease. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14701.
48. Vukić T, Smith SR, Kelečić DL, Desnica L, Prenc E, Pulanić D, et al. Joint and fascial chronic grafts- host disease: Correlations with clinical and laboratory parameters. *Croat Med J*. 2016;57:266–75.
49. Kuzmina Z, Joe GO, Baird K, Cowen EW, Naik HB, Steinberg SM, et al. Prevalence of isolated joint involvement in chronic graft-versus-host disease: Comment on the article by Inamoto et al. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2646–8.
50. Barnabe CCM, LeClercq SA, Fitzgerald AA. The Development of Inflammatory Arthritis and Other Rheumatic Diseases Following Stem Cell Transplantation. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:55–60.
51. Carpenter PA. Late effects of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21:309–31.
52. Inamoto Y, Lee SJ, Onstad LE, Flowers MED, Hamilton BK, Jagasia MH, et al. Refined National Institutes of Health response algorithm for chronic graft-versus-host disease in joints and fascia. *Blood Adv*. 2020;4:40–6.
53. Smith SR, Asher A. Rehabilitation in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28:143–51.
54. Ganta CC, Chatterjee S, Pohlman B, Hojjati M. Chronic graft-versus-host disease presenting as eosinophilic fasciitis: therapeutic challenges and an additional case. *J Clin Rheumatol*. 2015;21:86–94.
55. Osumi T, Miharu M, Tanaka R, Du W, Takahashi T, Shimada H. Imatinib is effective for prevention and improvement of fibrotic fasciitis as a manifestation of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:139–40.
56. Sbano P, Rubegni P, De Aloe GB, Guidi S, Fimiani M. Extracorporeal phototherapy for treatment of fasciitis in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:869–70.
57. Punatar S, Mohite A, Gokarn A, Nayak L, Bonda A, Shanmugam K, et al. Leflunomide for chronic musculoskeletal graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:467–9.
58. Wagenknecht D, Ziemer M. Successful treatment of sclerotic cutaneous graft-versus-host disease using extracorporeal photopheresis. *J Dtsch Soc Dermatol*. 2020;18:34–8.
59. Vijaysekharan K, Punatar S, Bonda A, Mohite A, Shanmugam K, Najak L, et al. Leflunomide: is it the game changer in musculoskeletal chronic graft versus host disease? *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s12288-018-0929-x>.
60. Smith SR, Haig AJ, Couriel DR. Musculoskeletal, neurologic, and cardiopulmonary aspects of physical rehabilitation in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:799–808.
61. Bojanić I, Seiwerth RS, Mazić S, Dubravčić K, Batinić D, Cepulić BG, et al. [Extracorporeal photopheresis in treatment of chronic graft versus host disease]. *Lijec Vjesn*. 2013;135:139–44.
62. Drobyski WR, Pasquini M, Kovatovic K, Palmer J, Douglas Rizzo J, Saad A, et al. Tocilizumab for the treatment of steroid refractory graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1862–8.
63. Choi IS, Jang IS, Han JY, Kim JH, Lee SG. Therapeutic experience on multiple contractures in sclerodermoid chronic graft versus host disease. *Support Care Cancer*. 2009;17:851–5.
64. Radojic V, Pletneva M, Lee CJ, Ivcevic S, Sarantopoulos S, Couriel D. Hedgehog blockade in steroid-refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2021;195:e120–2.
65. Molés-Poveda P, Comis LE, Joe GO, Mitchell SA, Pichard DC, Rosenstein RK, et al. Rehabilitation Interventions in the Multidisciplinary Management of Patients With Sclerotic Graft-Versus-Host Disease of the Skin and Fascia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102:776–88.
66. Voltarelli CL, Rebelatto CLK, Daga DR, Senegaglia AC, Leite LMB, Marsaro DB, et al. Mesenchymal stem cells for scleroderma-like graft versus host disease: a case series. *Cytotherapy*. 2021;23:24.
67. Pidala J, Bhatt VR, Hamilton B, Pusic I, Wood WA, Onstad L, et al. Ixazomib for Treatment of Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Chronic GVHD Consortium Phase II Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:1612–9.
68. Weiss M, de Masson A, Robin M, Peffault de Latour R, Bagot M, Socié G, et al. Complete remission of sclerodermatous cutaneous graft-versus-host disease after low-dose interleukine-2 treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e791–3.
69. Labadie JG, Kosche C, Kylo R, Johnson T, Shumaker PR, Alam M, et al. Fractional CO(2) laser for the treatment of sclerodermatous cGVHD. *J Cosmet Laser Ther*. 2020;22:49–51.
70. Méndez-Baca SI, Rojas-Padilla R, Poletti-Vázquez ED. Fototherapy in the resistant chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Dermatol Rev Mex*. 2020;64:50–7.
71. Molés-Poveda P, Montesinos P, Sanz-Caballer J, de Unamuno B, Piñana JL, Sahuquillo A, et al. Sclerodermatous Chronic Graft-versus-Host Disease Treated With Imatinib: A Dermatological Perspective. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:241–7.
72. Van der Wagen L, Te Boome L, Schiffler M, Nijhof I, Schoordijk M, van Dorp S, et al. Prospective evaluation of sequential treatment of sclerotic chronic graft versus host disease with rituximab and nilotinib. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:1255–62. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-0158-9>.
73. MacDonald KPA, Betts BC, Couriel D. Reprint of: Emerging therapeutics for the control of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:S7–14.
74. Hurabielle C, Sicre de Fontbrune F, Moins-Teisserenc H, Robin M, Jachiet M, Coman T, et al. Efficacy and tolerance of ruxolitinib in refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2017;177:e206–8.
75. Teske NM, Jacobs HT. Phototherapy for sclerosing skin conditions. *Clin Dermatol*. 2016;34:614–22.
76. Delaney TA, Morehouse C, Brohawn PZ, Groves C, Colonna M, Yao Y, et al. Type I IFNs Regulate Inflammation Vasculopathy, and Fibrosis in Chronic Cutaneous Graft-versus-Host Disease. *J Immunol*. 2016;197:42–50.
77. Arai S, Pidala J, Pusic I, Chai X, Jaglowski S, Khera N, et al. A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Cancer Res*. 2016;22:319–27.
78. Baird K, Comis LE, Joe GO, Steinberg SM, Hakim FT, Rose JJ, et al. Imatinib mesylate for the treatment of steroid-refractory sclerotic-type cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1083–90.
79. Malik MI, Litzow M, Hogan W, Patnaik M, Murad MH, Prokop LJ, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: A systematic review and meta-analysis. *Blood Res*. 2014;49:100–6.
80. Osmola-Mańkowska A, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, Olek-Hrab K, Sadowska-Przytocka A, et al. «Assessment of chronic sclerodermoid Graft-versus-Host Disease patients, using 20 MHz high-frequency ultrasonography and cutometer methods». *Skin Res Technol*. 2013;19:e417–22.
81. Lazar J, Poonawalla T, Teng JMC. A case of sclerodermatous graft-versus-host disease responsive to imatinib therapy. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:172–5.
82. Beyer C, Distler JHW, Distler O. Are tyrosine kinase inhibitors promising for the treatment of systemic sclerosis and other fibrotic diseases? *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13050.
83. Zhou H, Guo M, Bian C, Sun Z, Yang Z, Zeng Y, et al. Efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease: clinical report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:403–12.
84. Distler JHW, 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.
85. Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of Rituximab in the Setting of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1005–13.
86. Magro L, Catteau B, Coiteux V, Bruno B, Jouet JP, Yakoub-Agha I. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:757–60.
87. Kroft EBM, Berkhof NJG, van de Kerkhof PCM, Gerritsen RMJP, de Jong EMGJ, Ultraviolet A. phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:1017–30.
88. Moreno-Romero JA, Fernández-Avilés F, Carreras E, Rovira M, Martínez C, Mascaró JM. Imatinib as a potential treatment for sclerodermatous chronic graft-vs-host disease. *Arch Dermatol*. 2008;144:1106–9.
89. Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, Ashihara E, Inaba T, Takenaka H, et al. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2006;20:172–3.
90. Wetzig T, Sticherling M, Simon J-C, Hegenbart U, Niederwieser D, Al-Ali HK. Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:515–9.
91. Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plewig G, Degitz K. Phototherapy and imatinib of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:157–65.
92. Dinçer SL, Kargi E, Dinçer S, Fitoz F, Akan H. Silicone gel sheet dressing for sclerodermatous type chronic graft-versus-host-disease (cGVHD). *Turk J Haematol*. 2004;21:107–10.
93. Pines M, Snyder D, Yarkoni S, Nagler A. Halofuginone to treat fibrosis in chronic graft-versus-host disease and scleroderma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:417–25.



94. Ständer H, Schiller M, Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:799–800.
95. Voltarelli JC, Ahmed H, Paton EJ, Stracieri AB, Holman P, Bashey A, et al. Beneficial effect of intravenous lidocaine in cutaneous chronic graft-versus-host disease secondary to donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:97–9.
96. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C, Gottlöber P, Peter RU, Kerscher M. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42 1 Pt 1:134–6.
97. Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, Lawitschka A, Flowers ME, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:545–57.
98. Nozzoli C, Guidi S, Paglierani M, Wnekowicz E, Saccardi R, Bosi A, et al. Immunohistochemical and FISH analyses identify synovitis associated with chronic GVHD after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:289–91.
99. Agnieszka OM, Danczak-Pazdrowska A, Olek-Hrab K, Silny W, Polanska A, Sadowska-Przytocka A. Hf-usg and cutometer in monitoring of sclerodermoid cgvhc patients with joint contractures. *Skin Res Technol.* 2013;19:e586.
100. Zsigmond R, Ungureanu C, Blagosklonov O, Biancheri I, Angoué O, Runge M, et al. Bone scintigraphy pattern of joint chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Nucl Med.* 2009;34:20–3.