



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada

I. Bielsa Marsol

Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 26 de septiembre de 2011; aceptado el 7 de octubre de 2012
Disponibile en Internet el 4 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Morfea en *coup de sabre*;
Hemiatrofia facial progresiva;
Fascitis eosinofílica;
Morfea profunda;
Atrofodermia de Pasini y Pierini;
Liquen escleroso y atrófico

KEYWORDS

Morphea en *coup de sabre*;
Progressive facial hemiatrophy;
Eosinophilic fasciitis;
Deep morphea;
Atrophoderma of Pasini and Pierini;
Lichen sclerosus et atrophicus

Resumen La morfea o esclerodermia localizada es una enfermedad inflamatoria distintiva que conduce a la esclerosis de la piel y los tejidos subyacentes. Incluye una serie de entidades que pueden distinguirse basándose en las manifestaciones clínicas y la estructura de la piel y los tejidos subyacentes involucrados en el proceso fibroso. Sin embargo, la clasificación de estos procesos resulta difícil desde el momento en que los límites entre ellos no siempre son claros y es frecuente el solapamiento. En esencia, se distingue entre la morfea en placas, la esclerodermia lineal, la morfea generalizada y la panesclerótica. Si bien no tiene, salvo excepciones, una repercusión sistémica grave, sí que puede ser causa de una gran morbilidad. Si las lesiones asientan en el polo cefálico, pueden acompañarse de complicaciones neurológicas y oculares. No existe un tratamiento realmente eficaz y universal por lo que es importante realizar una evaluación correcta de la extensión y la gravedad de la enfermedad antes de tomar una decisión terapéutica.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Update on the Classification and Treatment of Localized Scleroderma

Abstract Morphea or localized scleroderma is a distinctive inflammatory disease that leads to sclerosis of the skin and subcutaneous tissues. It comprises a number of subtypes differentiated according to their clinical presentation and the structure of the skin and underlying tissues involved in the fibrotic process. However, classification is difficult because the boundaries between the different types of morphea are blurred and different entities frequently overlap. The main subtypes are plaque morphea, linear scleroderma, generalized morphea, and pansclerotic morphea. With certain exceptions, the disorder does not have serious systemic repercussions, but it can cause considerable morbidity. In the case of lesions affecting the head, neurological and ocular complications may occur. There is no really effective and universal treatment so it is important to make a correct assessment of the extent and severity of the disease before deciding on a treatment approach.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Correo electrónico: ibielsa.germanstrias@gencat.cat

Introducción

El término «morfea» es sinónimo de «esclerodermia localizada» y ambos hacen referencia a una enfermedad inflamatoria distintiva que afecta de forma primaria a la piel y los tejidos subyacentes y que conduce finalmente a la esclerosis. Se diferencia de la esclerodermia sistémica por la ausencia de esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, anomalías en los capilares del lecho ungueal y afectación de los órganos internos¹. Es un proceso infrecuente con unas cifras de incidencia que oscilan entre los 0,34 y 2,7 casos/100.000 habitantes/año^{2,3}. Es más frecuente en las mujeres de origen caucásico con un predominio respecto al varón de 2,4 a 4,2:1³⁻⁶, y su prevalencia es similar en los niños y los adultos⁶.

Clasificación

Incluye una serie de entidades que pueden distinguirse por las manifestaciones clínicas y la estructura de la piel y los tejidos subyacentes involucrados en el proceso fibroso. Sin embargo, la clasificación de estos procesos resulta difícil desde el momento en que los límites entre ellos no siempre son claros y es frecuente el solapamiento. Peterson et al.⁷ en 1995 tras realizar una revisión de la literatura médica propusieron una clasificación de la esclerodermia localizada que ha sido adaptada con leves modificaciones en la mayoría de los artículos de revisión posteriores⁸⁻¹⁴. En ella, los autores utilizan el término morfea de manera uniforme para cada uno de los tipos clínicos y hablan de morfea en placa, morfea generalizada, morfea ampullosa, morfea lineal y morfea profunda⁷. A su vez, en cada uno de estos grupos se distinguen diferentes subtipos (tabla 1). Por otro lado, los autores proponen incluir diversas entidades cuya relación con la esclerodermia localizada había sido apuntada con anterioridad pero que eran, y en algún caso continúan siendo, motivo de discusión como la atrofodermia de Pasini y Pierini y el liquen escleroso y atrófico en el grupo de las morfeas en

Tabla 1 Clasificación de la morfea o esclerodermia localizada

<i>Morfea en placa</i>
Morfea en placa
Morfea guttata
Atrofodermia de Pasini y Pierini
Morfea queiloidea (morfea nodular)
(Liquen escleroso y atrófico)
<i>Morfea generalizada</i>
<i>Morfea ampullosa</i>
<i>Morfea lineal</i>
Morfea lineal (esclerodermia lineal)
En <i>coup de sabre</i>
Hemiatrofia facial progresiva
<i>Morfea profunda</i>
Morfea profunda
Morfea subcutánea
Fascitis eosinofílica
Morfea panesclerótica de la infancia

Tomada de Peterson et al.⁷

Tabla 2 Clasificación de la morfea o esclerodermia localizada

<i>Morfea circunscrita</i>
(a) Superficial
(b) Profunda
<i>Esclerodermia lineal</i>
(a) Tronco/extremidades
(b) Cabeza
<i>Morfea generalizada</i>
<i>Morfea panesclerótica</i>
<i>Morfea mixta</i>

Tomada de la Conferencia Consenso de Padua (Italia), 2004¹⁵.

placa, la hemiatrofia facial progresiva en el grupo de las morfeas lineales y la fascitis eosinofílica en el grupo de las morfeas profundas. Finalmente, introducen la idea de que esta clasificación no distingue entidades estancas de forma que las diferentes categorías no se excluyen unas de otras y, con frecuencia, los diferentes subtipos pueden observarse a la vez en un mismo paciente⁷.

Un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica¹⁵ hace en 2004 una nueva propuesta de clasificación de la esclerodermia localizada juvenil con el fin de, según su criterio, corregir algunas deficiencias de la anterior propuesta por Peterson et al. Para ello, excluyen de nuevo de la clasificación condiciones como la atrofodermia de Pasini y Pierini, el liquen escleroso y atrófico y la fascitis eosinofílica, y proponen pequeñas modificaciones en el ordenamiento de los diferentes subtipos, que no varían en esencia de los de la anterior clasificación, a la vez que incluyen el concepto de morfea mixta para identificar aquellos pacientes que presentan una combinación de 2 o más tipos de lesiones (tabla 2). En un estudio del mismo grupo de trabajo publicado en 2006 que reúne un amplio número de niños con esclerodermia localizada, se subraya la necesidad de incluir el concepto de morfea mixta ya que hasta el 15% de los niños presentaron una combinación de lesiones distintas de morfea (fig. 1)⁵. Esta misma idea es trasladable a los adultos y, de hecho, la clasificación de Peterson et al.



Figura 1 Ejemplo de morfea mixta: se observa una lesión lineal que ocupa la mayor parte de la extremidad superior junto a lesiones de morfea en placa en el abdomen.

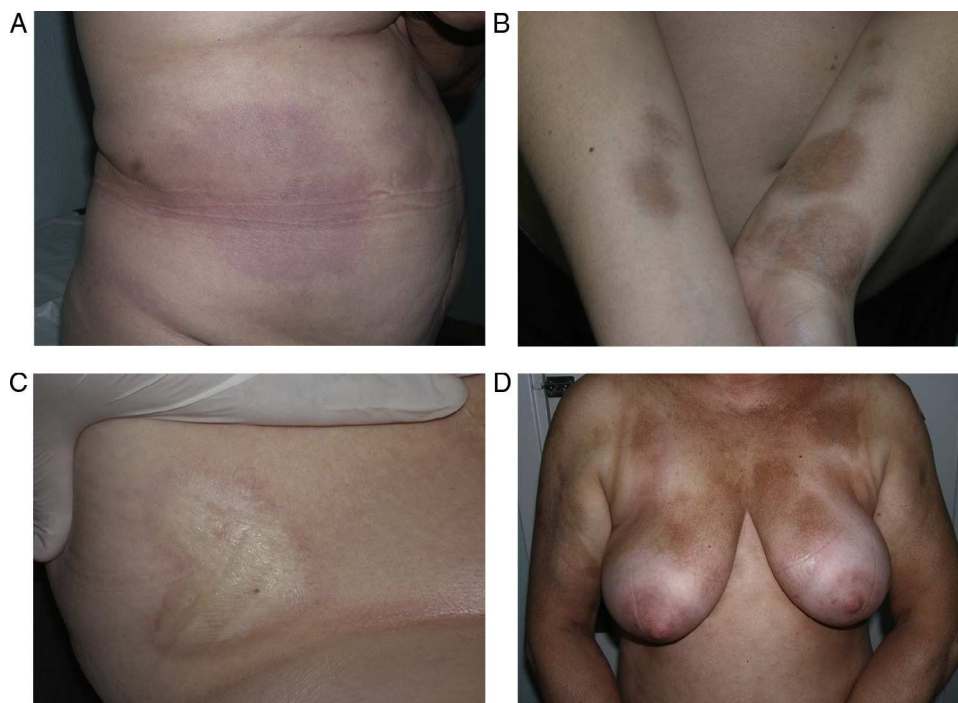


Figura 2 Diferentes aspectos clínicos de la morfea en placas: placa de coloración violácea indicativa de una lesión más inicial e inflamatoria (a); placas hiperpigmentadas con escaso endurecimiento de la piel en las fases más tardías (b); placa de color blanco marfileño, endurecida al tacto (c); múltiples placas hiperpigmentadas de bordes mal definidos en el tronco (d).

lleva implícito el reconocimiento de este subgrupo desde el momento en que aceptan la posibilidad de que un mismo paciente desarrolle a la vez diferentes subtipos de morfea⁷.

La morfea en placas es la forma más superficial ya que con frecuencia el proceso fibroso se limita a la dermis, mientras que en la esclerodermia lineal la fibrosis afecta no solo a la dermis sino también al tejido adiposo, el músculo y, a menudo, el hueso. En la morfea profunda la fibrosis también afecta a la dermis profunda, el tejido adiposo y el músculo, pero a diferencia de la forma lineal, las lesiones son más difusas y no siguen un patrón lineal.

Si bien la esclerodermia localizada o morfea no tiene, salvo excepciones, una repercusión sistémica grave, sí que puede ser causa de una gran morbilidad ya que las lesiones, muchas veces localizadas en la cara y en las extremidades, pueden ser muy deformantes y ocasionar importantes limitaciones físicas. En general, cuanto más extensa y profunda es la afección del proceso escleroso, mayor es la probabilidad de detectar alguna anomalía visceral acompañante. Y esto es lo que puede ocurrir fundamentalmente en la esclerodermia lineal, la morfea generalizada y la morfea profunda. Las complicaciones sistémicas más frecuentes son las artralgias y, en el caso de que las lesiones asienten en el polo cefálico, las manifestaciones neurológicas y oculares. Los pacientes con morfea también tienen un mayor riesgo de enfermedad autoinmune entre sus familiares^{5,6}.

Variantes clínicas

Morfea en placas (circunscrita)

La morfea en placas constituye la variante más frecuente de esclerodermia localizada en los adultos^{3,4,6}. El trastorno

escleroso asienta preferentemente en la dermis reticular. Se manifiesta en forma de áreas bien circunscritas de piel endurecida y brillante, de silueta oval o redondeada, que asientan en uno o como máximo 2 territorios anatómicos, con más frecuencia en el tronco o las extremidades (fig. 2). En las fases más iniciales es posible observar un halo violáceo muy característico alrededor de la placa y que traduce la fase más inflamatoria de la morfea. Cuando las lesiones se instauran desde el inicio como placas levemente deprimidas de tonalidad marrón-grisácea se habla de atrofodermia de Pasini y Pierini. Con frecuencia las lesiones asientan en el tronco o la porción proximal de las extremidades^{9,13}. La mayoría de los autores aceptan que este tipo de lesiones, en las que no hay endurecimiento de la piel, constituye una variante de morfea, ya sea como una forma abortiva de la misma^{9,16} o bien una variante aún más superficial en la que el trastorno escleroso asienta en la dermis papilar o superficial¹⁷. En este sentido, algunas evidencias apoyan su relación con la morfea. Por un lado, la coexistencia en el 20% de los casos de lesiones tipo atrofodermia de Pasini y Pierini y morfea en placas típicas¹⁶ y, por otro, la demostración microscópica, en los pacientes con morfea en placas, de que cuando la esclerosis se limita a las capas más superficiales de la dermis reticular, en la clínica esta esclerosis se traduce en placas más delgadas en las que predomina la pigmentación y el endurecimiento es mínimo¹⁸.

De forma muy inusual, sobre las placas de morfea pueden formarse ampollas o erosiones dando lugar a la llamada morfea ampollosa. Es curioso que en la mayoría de los casos descritos el sustrato anatomopatológico observado es de tipo liquen escleroso y atrófico (fig. 3)¹⁹, si bien en algunos otros se ha atribuido a la obstrucción linfática por el mismo proceso



Figura 3 Múltiples placas algunas de coloración blanco marfileño uniforme con clínica y microscopia de morfea y otras de aspecto moteado con clínica y microscopia tipo liquen escleroso y atrófico, coincidentes en una misma paciente. En algunas de las placas se observa la formación de pequeñas ampollas y costras.

escleroso²⁰ o la asociación a una enfermedad ampollosa autoinmune²¹.

La observación de cambios microscópicos tipo liquen escleroso y atrófico en casos de morfea ampollosa¹⁹, así como la coincidencia infrecuente pero bien documentada en un mismo paciente de placas de morfea clásica y liquen escleroso y atrófico²²⁻²⁵, conducen a plantear si esta última entidad debe considerarse una forma superficial de morfea en placa. Este es un tema también controvertido y para el que no existe aún una respuesta clarificadora. A pesar de la coexistencia, como acabamos de comentar, de lesiones de ambos tipos en algunos pacientes y la dificultad que, en algunas ocasiones, existe para distinguirlas desde el punto de vista clínico y microscópico, algunos estudios han querido demostrar diferencias en su microscopia óptica y ultraestructural^{24,26,27}.

En ocasiones, el proceso escleroso que sigue circunscrito a una determinada área de piel no se limita a la dermis sino que puede afectar al tejido adiposo y otros tejidos subyacentes como la fascia o el músculo. Se habla entonces de morfea subcutánea o morfea profunda solitaria (este último término también se ha aplicado cuando las lesiones son más extensas y generalizadas; véase más adelante)²⁸⁻³¹. En la clínica se manifiesta, muchas veces, a modo de una lesión única, con frecuencia localizada en la parte alta del tronco junto a la columna vertebral. La piel suprayacente puede tener un aspecto normal o bien ser atrófica o estar endurecida, pero casi siempre se mostrará deprimida y adherida a los planos profundos (fig. 4). De forma ocasional, se ha descrito el desarrollo de ampollas³². En general, es asintomática y no se asocia a alteraciones viscerales. Además de una densa esclerosis del colágeno y una marcada inflamación subcutánea con linfocitos y células plasmáticas como hallazgos microscópicos más llamativos de esta forma de morfea, se ha observado ocasionalmente la formación de hueso en la dermis profunda^{33,34}. En algunos casos, la morfea profunda solitaria o lesiones similares se han descrito en



Figura 4 Placa de piel deprimida sin otros cambios en su superficie, única, típica de la morfea en placa circunscrita profunda o morfea subcutánea o morfea profunda solitaria.

relación con las vacunas³⁵ o la inyección intramuscular de vitamina K^{36,37}.

Morfea generalizada, morfea profunda y fascitis eosinofílica

Cuando las placas de morfea afectan a más de 2 territorios anatómicos se habla de morfea generalizada⁷. Esta situación clínica se ha descrito con más frecuencia en las mujeres que en los varones y se ha invocado al ejercicio físico como posible factor desencadenante. En la clínica, aparecen placas suavemente inflamadas, pigmentadas, mal definidas, en unas zonas, con frecuencia en el tronco, mientras que en otras áreas, muchas veces en las extremidades, la piel se palpa engrosada y adherida a los planos profundos, la fascia y el músculo (fig. 5a). El inicio de la esclerosis suele ser gradual y relativamente rápido durante el periodo de unos meses. Los signos de inflamación aguda, como edema y eritema, suelen estar ausentes. Es posible, aunque infrecuente, la coexistencia con lesiones tipo liquen escleroso y atrófico y la formación de ampollas en la superficie de las placas (fig. 5 b)^{20,32}.

Una revisión detallada de la literatura médica permite comprobar que los casos descritos con una clínica similar a la que acabamos de definir aparecen referenciados de manera indistinta como «morfea generalizada» y «morfea profunda»³⁸⁻⁴⁶. Ambos términos, por tanto, se han utilizado en la literatura para describir una misma situación clínica en la que el proceso escleroso afecta fundamentalmente a la dermis profunda y el tejido adiposo, pero también la fascia y el músculo superficial, de una manera extensa. El término «morfea generalizada» hace referencia a la vasta extensión que el trastorno fibroso puede alcanzar

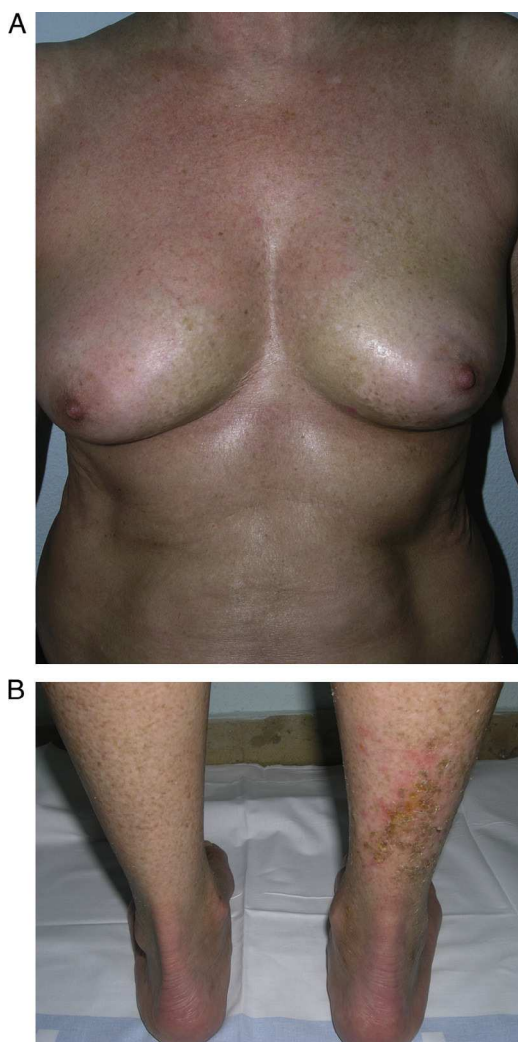


Figura 5 Morfea generalizada: múltiples placas de piel endurecida, brillante, turgente, que confluyen hasta afectar a la práctica totalidad de la piel del tronco y las extremidades (a); erosiones y costras en las placas que afectan a la parte distal de la extremidad inferior (b). En 2 biopsias realizadas en esta paciente se observaron cambios de morfea en una de ellas y de liquen escleroso y atrófico en la otra.

en esta entidad, mientras que el término «morfea profunda» pretende describir que los cambios microscópicos asientan fundamentalmente en el músculo superficial, la fascia, el tejido adiposo y la dermis más profunda.

La morfea generalizada debe distinguirse de la esclerodermia sistémica. A diferencia de esta, en la morfea generalizada, si bien los pacientes pueden desarrollar esclerosis de los dedos, no suelen presentar ulceraciones, reabsorción de las falanges, cambios en los capilares del pliegue ungueal o fenómeno de Raynaud. Por otro lado, la cara suele respetarse, ello quiere decir que aunque los cambios esclerosos de la piel pueden ser muy extensos en la morfea generalizada, el paciente no suele presentar los cambios típicos de la facies en la esclerodermia sistémica, como la desaparición de las arrugas de expresión, el adelgazamiento de los labios, los pliegues radiales alrededor de la boca, etc. Sí que, por el contrario, son



Figura 6 La piel de la cara interna de los brazos presenta una superficie irregular y abollonada como consecuencia de la afectación profunda del proceso escleroso propio de la fascitis eosinofílica.

frecuentes las contracturas en flexión de las articulaciones y las manifestaciones músculo-articulares^{39,46}. De forma muy ocasional, se han documentado anomalías pulmonares, esofágicas o, incluso, renales o cardíacas^{4,6,46-48}. Es usual detectar una eosinofilia periférica, que a veces puede ser muy importante, aumento de las gammaglobulinas o alteraciones inmunológicas como la presencia de ANA, anti-ADN de cadena simple, hipocomplementemia o, incluso, anticuerpos antifosfolípidos^{39,46,49,50}. Los anticuerpos antihistona y la elevación en el suero del procolágeno tipo III se han demostrado indicadores de enfermedad grave en la esclerodermia localizada por lo que no es infrecuente detectar dichas anomalías en el contexto de estas formas extensas y profundas de morfea⁵¹⁻⁵⁴.

Toda esta clínica cutánea y sistémica que puede estar presente en la morfea generalizada solapa en gran medida con otra entidad, la fascitis eosinofílica, cuya inclusión dentro del grupo de las morfeas, en concreto dentro de las morfeas profundas según la clasificación de Peterson et al.⁷, ha sido y sigue siendo motivo de discusión en la literatura médica. Sin ir más lejos en algunos textos de Dermatología actuales y de gran prestigio, la fascitis eosinofílica se contempla como un síndrome esclerodermiforme⁵⁵. Tampoco se contempla en la última clasificación propuesta por Zulian et al.^{5,15}. En la clínica se caracteriza por el endurecimiento de la piel de las 4 extremidades de manera bilateral y simétrica. La mayoría de los pacientes inician el cuadro con una fase edematosa que se expresa con una sensación de tirantez en la piel y áreas de eritema tenue y difuso en las extremidades. Esta fase, que suele ser de corta duración y suele pasar desapercibida, es seguida de otra en la que la piel ya tersa y más dura muestra una superficie irregular y abollonada –esto resulta sobre todo evidente en la zona media de las extremidades superiores y cara interna de muslos– como consecuencia del desarrollo de unas bandas de esclerosis que atravesando de forma perpendicular el pániculo adiposo unen focalmente la dermis más profunda con la fascia (fig. 6). En un estadio final la piel aparece completamente lisa, endurecida y adherida a los planos más profundos⁵⁶⁻⁵⁹. Lesiones típicas de morfea en placas se



Figura 7 Placas de morfea en el tronco de un paciente afectado de fascitis eosinofílica.

observan en otras áreas del cuerpo, fundamentalmente en el tronco, en un porcentaje significativo de los pacientes descritos con fascitis eosinofílica (30%) (fig. 7)⁵⁹⁻⁶². En general, estas lesiones no son sincrónicas a la fascitis y pueden aparecer antes o después de la inflamación de la fascia. Es característica la presencia en sangre periférica de anomalías como eosinofilia, hipergammaglobulinemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Sin embargo, su ausencia no descarta el diagnóstico ya que estas alteraciones suelen ser transitorias⁵⁹. De forma similar, aunque la presencia de inflamación microscópica rica en eosinófilos de la fascia es característica, no es un requisito para el diagnóstico⁶³. Finalmente, las manifestaciones extracutáneas más frecuentes son la sinovitis o tenosinovitis, la artritis, las contracturas o el síndrome del túnel carpiano. Las complicaciones viscerales en el pulmón, el esófago o el corazón, aunque descritas, son muy poco frecuentes. Quizá destacan las anomalías hematológicas que se han descrito en estos pacientes que además de la eosinofilia, pueden desarrollar aplasia megacariocítica⁶⁴, anemia aplásica⁶⁵⁻⁶⁷, trombocitopenia, anemia hemolítica⁶⁸ y trastornos mielo y linfoproliferativos^{69,70}.

La mayor parte de la bibliografía en la que se recogen las características clínicas y microscópicas de la fascitis eosinofílica está descrita por reumatólogos que son los que utilizan fundamentalmente este término. Sin embargo, a tenor de sus descripciones vemos que comparte muchos de los rasgos clínicos tanto cutáneos como extracutáneos de la entidad que fundamentalmente se recoge en la literatura dermatológica como morfea generalizada o profunda. Es probable que todos estos términos (morfea generalizada, morfea profunda y fascitis eosinofílica) hagan referencia, en realidad, a una misma situación clínica. Sin embargo, la existencia de pacientes «tipo» o «puros» de cada una de estas situaciones clínicas justifica probablemente la conservación de la terminología.



Figura 8 Banda de piel deprimida que se extiende desde la parte baja de la pantorrilla hasta el extremo distal de los últimos dedos del pie junto con la desaparición del tejido graso y atrofia de las estructuras más profundas como consecuencia de una esclerodermia lineal sufrida en la infancia.

Morfea lineal

La morfea o esclerodermia lineal con frecuencia se observa en la infancia o la juventud y se trata probablemente de la variante de morfea más común en este grupo de la población, afectando entre el 40 y el 70% de los niños estudiados^{5,6,48}. En general, es una lesión única, unilateral y de distribución lineal, que con frecuencia asienta en las extremidades, la cara o el cuero cabelludo (fig. 8). Muchas veces, estas lesiones lineales siguen las líneas de Blaschko, por lo que se ha propuesto que un posible mosaicismo genético sea el factor determinante de la distribución lineal del proceso escleroso⁷¹. A menudo, son lesiones profundas que interfieren en el crecimiento de la extremidad y ocasionan deformidades por la atrofia del músculo y el hueso subyacente, así como contracturas articulares. En superficie aparecen como bandas de piel deprimida, mal delimitadas, con trastornos de la pigmentación.

Cuando se localizan en el cuero cabelludo originan una placa alopecica de disposición lineal, muchas veces atrófica y ligeramente deprimida, de piel lisa, brillante, marfileña, endurecida y a veces pigmentada. El carácter unilateral de estas lesiones, su preferencia por la región parietal y la tendencia a deformar el hueso dando lugar a lesiones deprimidas, ha propiciado denominaciones tan descriptivas como la de esclerodermia en *coup de sabre*. A veces, pueden extenderse o afectar de forma exclusiva a la mejilla, la nariz o el labio superior. En esta localización, a menudo, solo se observa en la superficie de la piel una leve pigmentación lineal, pero en profundidad puede ser responsable de deformidades del macizo facial, asimetrías y alteraciones en la implantación de los dientes.

Cuando el trastorno escleroso afecta a la mitad completa de la cara se denomina hemiatrofia facial progresiva o síndrome de Parry-Romberg. Se ha discutido mucho su relación con la esclerodermia localizada, pero la coexistencia de este cuadro con lesiones de esclerodermia lineal en forma de *coup de sabre* o, incluso, de morfea en placas, permite afirmar que se trata de una variante de esclerodermia

lineal⁷²⁻⁷⁴. El proceso afecta sobre todo al tejido adiposo e, incluso, al músculo y el hueso, lo que en la sintomatología se traduce por la práctica ausencia de cambios en la piel, pero sí una evidente atrofia de la grasa y el músculo, junto a deformidades del macizo facial. Ello favorece la aparición de alteraciones oculares como endoftalmos, parálisis de la musculatura ocular, ptosis o síndrome de Horner, y deformaciones de la mandíbula con la consecuente mala oclusión dental, implantación inadecuada de los dientes, atrofia de las raíces o retraso en la aparición de los dientes⁷⁴.

En la esclerodermia lineal, sobre todo cuando las lesiones asientan en el polo cefálico (tipo *coup de sabre* y/o hemiatrofia facial progresiva), se ha destacado la frecuencia con que subyacen las complicaciones neurológicas, casi el 20%^{5,73,74}, y las oftalmológicas (15%)⁷⁵. Entre las anomalías neurológicas sobresalen la epilepsia, la migraña, la neuralgia y/o parestesias de diversos pares craneales y las anomalías electroencefalográficas y en diversas pruebas de imagen. Entre las oftalmológicas predomina la esclerosis de las estructuras anexas, seguida de la inflamación del segmento anterior y la uveítis anterior; estas 2 últimas complicaciones son, en muchas ocasiones, asintomáticas y unilaterales⁷⁵. También se ha demostrado un mayor riesgo de asociación de otras complicaciones extracutáneas, sobre todo las neurológicas, cuando están presentes las lesiones oculares⁷⁵.

Morfea panesclerótica de la infancia

Es una variante muy inusual de morfea profunda a la vez que muy agresiva y mutilante⁷⁶. De forma característica se desarrolla en la infancia aunque se ha descrito su inicio en la vida adulta⁷⁷. La sintomatología es similar a la de la morfea generalizada, pero en la que existiría una mayor y más extensa afectación no solo de todas las capas de la piel y el tejido celular subcutáneo sino también de las estructuras más profundas como el músculo, el tendón y el hueso. Es típico que las placas de esclerosis se originen en la superficie de extensión de las extremidades y el tronco, para de forma progresiva afectar a la completa totalidad de la piel, incluyendo la cara, el cuello y el cuero cabelludo. Se respeta la punta de los dedos de las manos y los pies y no hay fenómeno de Raynaud⁷⁶⁻⁷⁸. Como resultado de la afectación esclerótica de toda la piel y los tejidos subyacentes, se desarrollan importantes contracturas articulares, deformidades, ulceraciones muy dolorosas y calcificaciones. De forma ocasional, se ha descrito la aparición de carcinomas escamosos sobre las placas panescleróticas de larga evolución^{79,80}. Las complicaciones sistémicas y las anomalías en los análisis observadas en esta entidad son superponibles a las que ya se han descrito en el resto de procesos relacionados (eosinofilia, hipergammaglobulinemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, presencia de ANA, anomalías en las pruebas de funcionalismo pulmonar, alteraciones esofágicas, etc.).

Tratamiento

Desde el momento en que no existe un tratamiento realmente eficaz y universal para la esclerodermia localizada, este debe plantearse en función de la extensión y la

gravedad de la enfermedad, que viene determinada fundamentalmente por el riesgo de deformaciones y limitación de la movilidad⁸¹. El tratamiento resulta ineficaz para revertir tales complicaciones, por lo que este debería iniciarse antes de que aparezcan. Sin embargo, en muchas ocasiones resulta difícil decidir en qué casos y en qué momento debe iniciarse una terapia sistémica, ya que no es fácil reconocer en la clínica cuándo las lesiones están activas y van a progresar o si el proceso está estable y el daño ya hecho se verá modificado por el tratamiento. Por otro lado, también es difícil definir y evaluar la mejoría de las lesiones ya sea en la evolución natural de la enfermedad o tras iniciar un determinado tratamiento. Existen numerosos aparatos más o menos sofisticados que intentan medir de una manera objetiva la evolución de la morfea (cutometer, durometer, ultrasonidos, termografía, imágenes computarizadas, etc.), pero ninguno de ellos ha sido aceptado de forma universal. Además, tampoco existe un sistema de puntuación capaz de medir la actividad y el daño de la enfermedad que haya sido validado de forma definitiva. En este sentido, el recientemente publicado LoSCAT (del inglés *Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool*) puede constituir una herramienta de medida prometedora ya que parece que es capaz de diferenciar entre actividad y daño, es sensible a los cambios y no requiere un equipamiento complementario⁸². Consiste en la cuantificación del daño cutáneo y extracutáneo en un paciente con esclerodermia localizada mediante la evaluación de una serie de síntomas y signos clínicos de actividad (endurecimiento de la piel, eritema) y daño (atrofia y trastorno de la pigmentación), así como diversos parámetros de laboratorio. Es evidente que disponer de un sistema de medida útil resulta imprescindible para poner en marcha estudios multicéntricos y realizar metanálisis, por otro lado, necesarios en el estudio de enfermedades que como la morfea son infrecuentes.

De todo ello se desprende que no se dispone hoy por hoy de estudios aleatorizados y a doble ciego que demuestren la eficacia real de la mayor parte de los fármacos propuestos en el tratamiento de la morfea. Si atendemos al tratamiento sistémico, se ha demostrado mediante sendos estudios aleatorizados con placebo que ni el interferón γ intralesional⁸³ ni el calcitriol oral⁸⁴ constituyen alternativas eficaces en el tratamiento de la morfea.

Los fármacos más aceptados como útiles en el tratamiento de esta enfermedad son el metotrexato y los glucocorticoides sistémicos, casi siempre administrados en combinación. Respaldan esta afirmación varios estudios prospectivos⁸⁵⁻⁸⁷ y retrospectivos⁸⁸⁻⁹¹, aunque ninguno de ellos es aleatorizado y a doble ciego con placebo. Estos estudios incluyen tanto adultos como niños y las dosis de metotrexato administrado oscilan entre 0,3 y 0,4 mg/kg por semana en los niños, y entre 15 y 25 mg por semana en los adultos. Se prefiere la administración de los glucocorticoides en forma bolus de altas dosis de metilprednisolona por vía intravenosa seguidos o no de prednisona oral en pauta descendente. Existe el acuerdo general de que la administración de altas dosis de glucocorticoides en forma de bolus proporciona el efecto antiinflamatorio e inmunomodulador deseado con un menor riesgo de los efectos secundarios que pueden aparecer cuando los glucocorticoides se administran durante un tiempo prolongado. En los adultos la pauta de bolus más empleada es la de 1 g de metilprednisolona al

día, durante 3 días consecutivos al mes, hasta un máximo de 6 meses, y, en los niños, 30 mg/kg/día, máximo 500 mg/día, de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días consecutivos, en 2 o máximo 3 bolus de administración semanal o mensual^{86,87}. En la mayoría de estos estudios, la mejoría que se describe en más del 80% de los casos se documenta mediante la impresión clínica del médico que pauta el tratamiento. En solo 2 de los estudios prospectivos realizados en adultos se demuestra una mejoría significativa tras el tratamiento basada en el sistema de puntuación no validado *Modified Skin Score* (MSS) y en las medidas tomadas mediante ultrasonografía de la piel esclerosada^{85,86}. La naturaleza retrospectiva y no controlada de los estudios no permite conocer si los resultados en los pacientes tratados con metotrexato y glucocorticoides fueron similares a los de aquellos tratados únicamente con metotrexato. Los glucocorticoides por vía oral como único fármaco, en dosis entre 0,5 y 1 mg/kg/día, se han demostrado asimismo eficaces en algún estudio aislado pero el riesgo de recaída tras dejar el tratamiento es probablemente mayor⁹².

La radiación ultravioleta en sus diferentes modalidades constituye también una opción que se debe considerar entre el arsenal terapéutico disponible en el tratamiento de la morfea. Incluye la luz ultravioleta A (UVA) de banda ancha asociada o no a psoraleno en baño, crema u oral, el UVA1 y el ultravioleta B (UVB) de banda estrecha. El mecanismo por el que la fototerapia puede resultar eficaz en la morfea es desconocido. La mayor parte de los estudios que analizan este aspecto se centran en el UVA1. El UVA1 es capaz de ocasionar la apoptosis de las células de Langerhans y los linfocitos T, a la vez que disminuye la síntesis de colágeno, aumenta la producción de colagenasas y altera la concentración local de citocinas que como la IL-6, el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGFβ) y el interferón γ, influyen en la producción del colágeno y los glicosaminoglicanos, el crecimiento de los fibroblastos y la cantidad de metaloproteinasas de la matriz^{93,94}.

La mayor experiencia y eficacia se ha obtenido con el uso de UVA1. Desde que en 1995 Kerscher et al.⁹⁵ introdujeran esta modalidad de fototerapia en la morfea, varios estudios prospectivos han permitido evaluar la eficacia de este tratamiento en más de un centenar de pacientes⁹⁶⁻¹⁰². En el 90% de los pacientes se describe una mejoría documentada mediante el examen clínico, un sistema de puntuación cutáneo, ultrasonografía, biopsia, cutometer o una combinación de estos sistemas de medida. En opinión de algunos autores, la terapia UVA1 resulta especialmente beneficiosa en la fase más tardía y fibrótica de la morfea. Sin embargo, será poco útil en aquellos pacientes con formas de la enfermedad especialmente agresivas con afectación del tejido subcutáneo y el músculo y rápidas en su evolución^{81,86,103}. Las principales dificultades en el uso estandarizado del UVA1 radican en que, por un lado, su administración precisa de un aparataje especial no disponible en la mayoría de los centros de fototerapia, a la vez que el tiempo de exposición necesario es prolongado (entre 30 y 60 min, 3 veces por semana). Por otro lado, no se han establecido de forma clara las pautas de tratamiento más eficaces. Probablemente, las dosis altas de UVA1 (130 J/cm² por sesión con una dosis total de 3.900 J/cm²) resultan más eficaces que las dosis medias (70 J/cm² por sesión con una dosis total de 2.100 J/cm²) o las bajas

(20 J/cm² por sesión con una dosis total de 600 J/cm²), aunque la mayoría de los pacientes han sido tratados con estas últimas⁸². Finalmente, no se ha demostrado que esta modalidad de fototerapia resulte igualmente eficaz en pacientes con fototipo alto (fototipo IV o más alto), ya que la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en países donde la mayor parte de la población tiene la piel clara (fototipos I a III). Aún más, Wang et al.¹⁰⁴ demostraron mediante diversas observaciones experimentales que tras la administración de altas dosis de UVA1, la disminución de los colágenos 1 y 3 y el incremento de las metaloproteinasas de la matriz fueron superiores en los pacientes con fototipo más claro. Asimismo, la producción de los colágenos 1 y 3 que se consiguió reducir fue mayor tras un tratamiento de altas dosis de UVA1 que en aquellos pacientes que ya habían recibido 3 sesiones previas de altas dosis de UVA1 antes de realizar las determinaciones. Estos hallazgos sugieren que el UVA1 debería administrarse bien en forma de pulsos (una dosis única y alta separada por semanas de la siguiente sesión) o bien en dosis bajas con el fin de prevenir el bronceado e incrementar así su eficacia.

La experiencia acumulada con otras formas de fototerapia, en especial con UVA de banda ancha asociado o no a psoralenos, ha sido mucho menor, aunque algunos estudios prospectivos han descrito mejorías clínicas con o sin mediciones con ultrasonografías o biopsias, en alrededor del 80% de los pacientes tratados¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Los autores de algunos de estos estudios señalan que el tratamiento con psoraleno-UVA (PUVA) tópico, ya sea mediante baños o crema, puede resultar especialmente útil en la fase inflamatoria más inicial de la morfea⁸¹. Mucho más limitada es la experiencia con el uso de UVB de banda estrecha, cuya eficacia referida solo en casos aislados, está aún por demostrar en estudios controlados o en series de pacientes más largas¹⁰⁸.

A partir de su utilización en la esclerodermia sistémica, se han propuesto otros inmunosupresores en el tratamiento de la morfea, cuyo beneficio se ha descrito únicamente en casos aislados. Este es el caso de la D-penicilamina, fármaco poco recomendable por su pobre perfil de seguridad, la ciclosporina, utilizada en 2 niños afectados de una morfea lineal¹⁰⁹, y la fotoféresis extracorpórea, en algún caso combinada con micofenolato mofetilo^{110,111}. Este último inmunosupresor que, en general, es bien tolerado, se ha observado eficaz en el tratamiento de niños con morfea que no habían respondido previamente a la combinación de glucocorticoides y metotrexato¹¹². El estudio es retrospectivo y recoge un total de 10 niños con diversas formas graves de esclerodermia localizada (morfea panesclerótica, morfea generalizada y morfea lineal), describiéndose en todos ellos una mejoría clínica que permitió suspender o reducir las dosis de glucocorticoides y metotrexato. Recientemente, se ha demostrado la eficacia de micofenolato mofetilo en reblandecer la piel en un estudio prospectivo realizado en pacientes afectados de una esclerodermia sistémica difusa¹¹³. Así pues, teniendo en cuenta el buen perfil de seguridad de este fármaco, es una buena alternativa de tratamiento en caso de fracaso con las opciones más clásicas antes comentadas.

También se ha descrito en sendos casos de morfea generalizada una mejoría significativa con infliximab, un

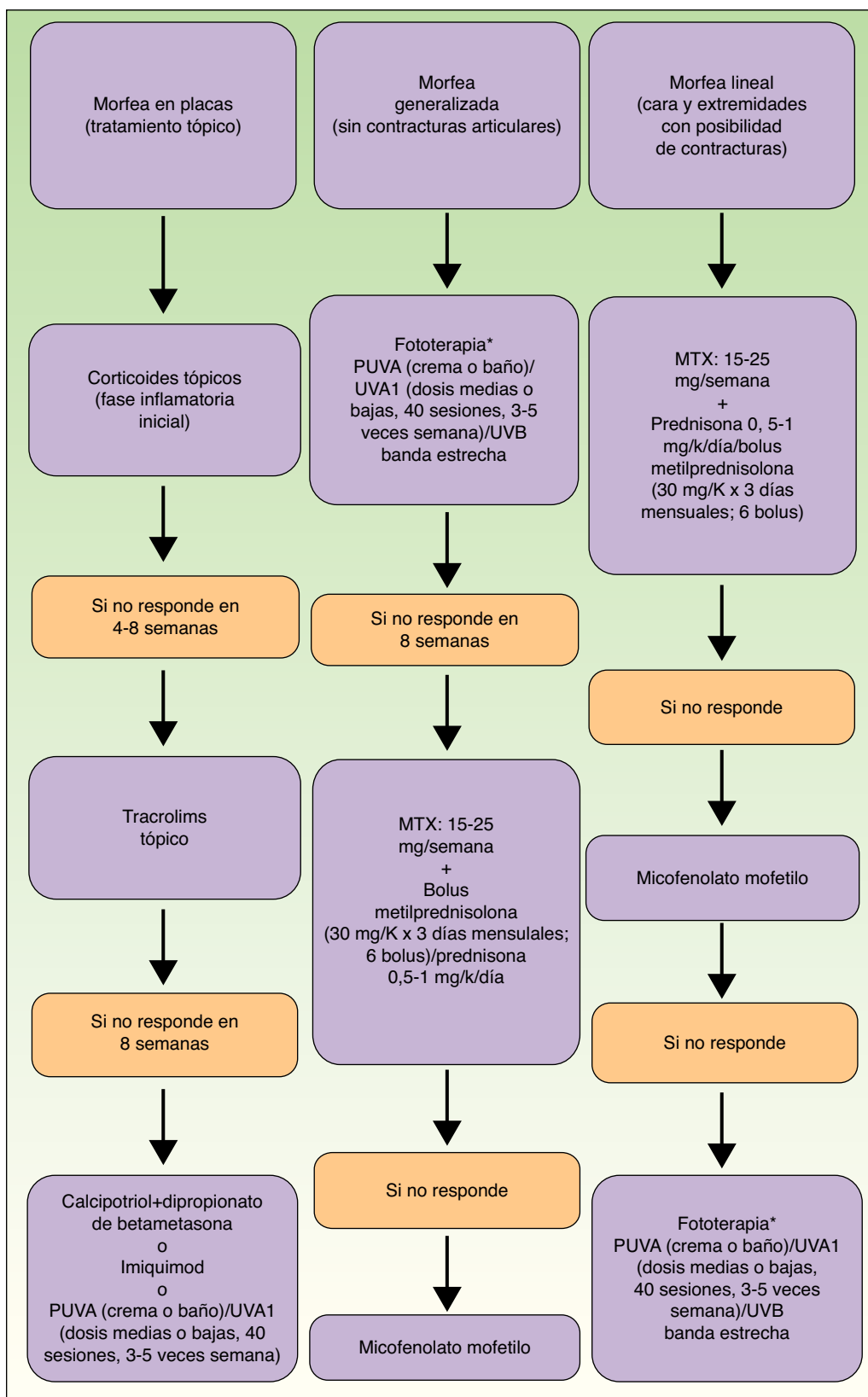


Figura 9 Algoritmo terapéutico de la esclerodermia localizada^{81,82}.

*Según disponibilidad.

anti-TNF¹¹⁴, e imatinib, un inhibidor de la actividad tirosina cinasa¹¹⁵.

Respecto al tratamiento tópico, que debe limitarse a las formas más superficiales y limitadas de morfea como la morfea en placas, se dispone de varias opciones. Es clásico recomendar la aplicación tópica de corticoides, en especial de alta potencia, en las placas de morfea, sobre todo si se encuentran en la fase inicial más inflamatoria. Sin embargo, no existe ningún estudio que haya demostrado la eficacia real de este tratamiento⁸². En un único estudio piloto, aleatorizado con placebo y a doble ciego, realizado en 10 pacientes con morfea en placa, se demostró la eficacia de tacrolimus en este proceso¹¹⁶. La aplicación de imiquimod, 3 veces por semana, se ha demostrado eficaz en reducir el eritema y el endurecimiento de las placas de morfea en 12 pacientes que de manera prospectiva se incluyeron en un único estudio¹¹⁷. Más tarde, se han descrito 2 casos aislados que mejoraron las placas de morfea tras la aplicación de imiquimod, 5 veces por semana, durante 16 semanas¹¹⁸. Calcipotriol en combinación con betametasona también se ha demostrado eficaz en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 6 pacientes con morfea en placas¹¹⁹. Finalmente, se ha demostrado la total ineficacia de la terapia fotodinámica en el tratamiento de la morfea¹²⁰.

A modo de resumen se propone en la [figura 9](#) un algoritmo terapéutico de la esclerodermia localizada, inspirado en la experiencia personal y la de otros autores⁸¹ y en las últimas revisiones al respecto⁸².

La fisioterapia puede tener interés recomendarla en aquellos pacientes que como consecuencia de la morfea sufren limitaciones en la movilidad de las extremidades y contracturas articulares, aunque tampoco existen estudios que demuestren su utilidad real. En cualquier caso, parece que no exacerba la enfermedad y que, por tanto, puede indicarse⁸².

Sea cual sea el régimen terapéutico que se instaure parece que la morfea, cualquiera que sea su tipo, tiene tendencia a progresar y recurrir, en especial, cuando su inicio tiene lugar durante la infancia¹²¹. Es por ello que no resulta extraño que un mismo paciente precise recibir, a lo largo de su vida, diversas tandas de tratamiento ante los nuevos brotes de actividad de la enfermedad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fett N, Werth VP. Update on morphea. Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:217–28.
- Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol*. 1988;27:286–90.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol*. 1997;24:73–80.
- Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, et al. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol*. 2003;13:171–6.
- Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:614–20.
- Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstreser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2009;145:545–50.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WPD. Classification of morphea (localized scleroderma). *May Clin Proc*. 1995;70:1068–76.
- Mayes MD. Classification and epidemiology of scleroderma. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17:22–6.
- Tuffanelli D. Localized scleroderma. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17:27–33.
- Salmon-Ehr Eschard C, Kalis B. Morphées: classification et pris en charge. *Ann Dermatol Venereol*. 1998;125:283–90.
- Vierra E, Cunningham BB. Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cut Med Surg*. 1999;18:210–25.
- Hawk A, English JC. Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg*. 2001;20:27–37.
- Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol*. 2006;24:374–92.
- Bielsa I, Ariza A. Deep morphea. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26:90–5.
- Laxer R, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:606–13.
- Kencka D, Blaszczyk M, Jablonska S. Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea. *Dermatology*. 1995;190:203–6.
- Jablonska S, Blaszczyk M. Is superficial morphea synonymous with atrophoderma Pasini-Pierini. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:979–80.
- McNiff J, Glusac EJ, Lazova RZ, Carroll CB. Morphea limited to the superficial reticular dermis: an underrecognized histologic phenomenon. *Am J Dermatopathol*. 1999;21:315–9.
- Trattner A, David M, Sandbank M. Bullous morphea: a distinct entity. *Am J Dermatopathol*. 1994;16:414–7.
- Daoud MS, Su WP, Leiferman KM, Pernicaro C. Bullous morphea: clinical pathologic and immunopathologic evaluation of 13 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:937–43.
- Rencic A, Goyal S, Mofid M, Wigley F, Nousari HC. Bullous lesions in scleroderma. *Int J Dermatol*. 2002;41:335–9.
- Sawamura D, Yaguchi T, Hashimoto I, Nomuka K, Konta R, Umeki K. Coexistence of generalized morphea with histological changes in lichen sclerosis et atrophicus. *Int J Dermatol*. 1998;25:409–11.

23. Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauer EA, Eisen AZ. Morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *J Am Acad Dermatol.* 1980;3:271-9.
24. Shono S, Imura M, Ota M, Osaku A, Shinomiya S, Toda K. Lichen sclerosus et atrophicus, morphea and coexistence of both diseases: histological studies using lectins. *Arch Dermatol.* 1991;127:1352-6.
25. Farrell AM, Marren PM, Wojnarowska F. Genital lichen sclerosus associated with morphea or systemic sclerosis: clinical and HLA characteristics. *Br J Dermatol.* 2000;143:598-603.
26. Patterson JAK, Ackerman AB. Lichen sclerosus et atrophicus is not related to morphea. *Am J Dermatopathol.* 1984;6:323-35.
27. Kowalewsky C, Kozlowski A, Gorska M, Krajewski M, Blaszczyk M, Jablonska S. Alterations of basement membrane zone and cutaneous microvasculature in morphea and extragenital lichen sclerosus. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:489-96.
28. Whittaker SJ, Smith NP, Jones R. Solitary morphea profunda. *Br J Dermatol.* 1989;120:431-40.
29. Kobayashi KA, Lui H, Prendiville JS. Solitary morphea profunda in a 5-year-old girl: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 1991;8:292-5.
30. Kirsner RS, Pardes JB, Falanga V. Solitary fibrosing paraspinal plaque: solitary morphea profunda. *Br J Dermatol.* 1993;128:99-101.
31. Azad J, Dawn G, Shaffrali FCG, Holmes SC, Barnetson RJ, Forsyth A. Does solitary morphea profunda progress. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:25-7.
32. Su WP, Greene SL. Bullous morphea profunda. *Am J Dermatopathol.* 1986;8:144-7.
33. Ahn SK, Won JH, Choi EH, Kim SC, Lee SH. Perforating plate-like osteoma cutis in a man with solitary morphea profunda. *Br J Dermatol.* 1996;134:949-52.
34. Julian CG, Bowers PW. Osteoma cutis in a lesion of solitary morphea profunda. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:673-4.
35. Torrelo A, Suárez J, Colmenero I, Azorín D, Perera A, Zambrano A. Deep morphea after vaccination in two young children. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:484-7.
36. Morell A, Betloch I. Morphea-like reaction from vitamin K1. *Int J Dermatol.* 1995;34:201-2.
37. Bourrat E, Moraillon I, Vignon-Pennamen MD, Fraitag S, Cavelier-Balloy B, Cordoliani F, et al. Scleroderma-like patch on the thigh in infants after vitamin K injection at birth: six observations. *Ann Dermatol Venereol.* 1996;123:634-8.
38. Fleischmajer R, Nedwich A. Generalized morphea I. Histology of the dermis and subcutaneous tissue. *Arch Dermatol.* 1972;106:509-14.
39. Person JR, Su WPD. Subcutaneous morphea: a clinical study of sixteen cases. *Br J Dermatol.* 1979;100:371-80.
40. Su WPD, Person JR. Morphea profunda. A new concept and a histopathologic study of 23 cases. *Am J Dermatopathol.* 1981;3:251-60.
41. Sayama K, Chen M, Shiraiishi S, Miki Y. Morphea profunda. *Int J Dermatol.* 1991;30:873-5.
42. Balabanova M, Obreshkova E. Scleroderma profunda. Clinicopathological studies. *Adv Exp Med Biol.* 1999;455:105-9.
43. Park JH, Lee CW. Concurrent development of dermatomyositis and morphea profunda. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:324-7.
44. Caperton EM, Hathaway DE, Dehner LP. Morphea, fasciitis and scleroderma with eosinophilia: a broad spectrum of disease [abstract]. *Arthritis Rheum.* 1976;19:792-3.
45. King DF, Dore Rk Gilbert DJ, Gurevitch AW, Hirose FM. Generalized morphea with peripheral eosinophilia: fasciitis and myositis. *Int J Dermatol.* 1980;19:149-53.
46. Bielsa I, Cid M, Herrero C, Cardellach F. Generalized morphea: systemic aspects of a cutaneous disease. Description of 12 cases and review of the literature. *Med Clin (Barc).* 1985;85:171-4.
47. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A, Revuz J. Internal involvement in localized scleroderma. *Medicine.* 1994;73:241-5.
48. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): Review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:385-96.
49. Falanga V, Medsger Jr TA, Reichlin M. Antinuclear and anti-single-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. *Arch Dermatol.* 1987;123:350-3.
50. Hasegawa M, Fujimoto M, Hayakawa I, Matsushita T, Nishijima C, Yamazaki M, et al. Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with localized scleroderma. *Clin Exp Dermatol.* 2006;24:19-24.
51. Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K. Antigen specificity of antihistone antibodies in localized scleroderma. *Arch Dermatol.* 1994;130:1273-7.
52. Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K. Clinical characteristics associated with antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:567-71.
53. Parodi Drosera M, Barbieri L, Rebora A. Antihistone antibodies in scleroderma. *Dermatology.* 1995;191:16-8.
54. Kikuchi K, Sato S, Kadono T, Ihn H, Takehara K. Serum concentration of procollagen type I carboxyterminal propeptide in localized scleroderma. *Arch Dermatol.* 1994;130:1269-72.
55. Connolly MK. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatology.* Madrid: Elsevier; 2008. p. 585-96.
56. Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: A new syndrome? [abstract]. *J Rheumatol.* 1974;1 Suppl 1:46.
57. Rodnan GP, DiBartolomeo AG, Medsger TA. Eosinophilic fasciitis: report of six cases of a newly recognized scleroderma-like syndrome. *Arthritis Rheum.* 1975;18:525.
58. Michet Jr CJ, Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis: report of 15 cases. *May Clin Proc.* 1981;56:27-34.
59. Lakhnani S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1988;17:221-31.
60. Miller JJ. The fasciitis-morphea complex in children. *AJDC.* 1992;146:733-6.
61. Castanet J, Lacour Jph Perrin C, Taillan B, Dubois D, Ortonne JP. Association of eosinophilic fasciitis, multiple morphea and antiphospholipid antibody. *Dermatology.* 1994;189:304-7.
62. Heidary N, Cheung W, Wang N, Kamino H, Franks Jr AG. Eosinophilic fasciitis/generalized morphea overlap. *Dermatology Online Journal.* 2009;15:2-6.
63. Barnes L, Rodnan GP, Medsger Jr TA, Short D. Eosinophilic fasciitis. A pathological study of twenty cases. *Am J Pathol.* 1979;96:493-518.
64. Griffin AJ. Eosinophilic fasciitis with megakaryocyte aplasia. *J R Soc Med.* 1979;72:779-81.
65. Hoffman R, Dainiak N, Sibrack L, Pober JS, Waldron Jr JA. Antibody-mediated aplastic anemia and diffuse fasciitis. *N Engl J Med.* 1979;300:718-21.
66. Littlejohn GO, Keystone EC. Eosinophilic fasciitis and aplastic anemia. *J Rheumatol.* 1980;7:730-2.
67. Bonnotte B, Chauffert B, Caillot D, Martin F, Lorcerie B. Successful treatment with antithymocyte globulin and cyclosporine A of a severe aplastic anemia associated with an eosinophilic fasciitis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1358-9.
68. García VP, de Quiros JF, Caminal L. Autoimmune haemolytic anemia associated with eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol.* 1998;25:1864-5.
69. Masuoka H, Kikuchi K, Takahashi S, Kakinuma T, Hayashi N, Furue M. Eosinophilic fasciitis associated with low-grade T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 1998;139:928-30.

70. Naschitz JE, Misselevich I, Rosner I, Yeshurun D, Weiner P, Amar M, et al. Lymph-node-based malignant lymphoma and reactive lymphadenopathy in eosinophilic fasciitis. *Am J Med Sci.* 1999;318:343-9.
71. Weibel L, Harper JI. Linear morphea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol.* 2008;159:175-81.
72. Orozco-Covarrubias L, Guzman-Meza A, Ridaura-Sanz C, Carrasco-Daza D, Sosa-de-Martinez C, Ruiz-Maldonado R. Scleroderma en coup de sabre and progressive facial hemiatrophy. It is possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2002;16:361-6.
73. Blaszczyk M, Krolicki L, Krasu M, Glinska O, Jablonska S. Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol.* 2003;30:1997-2004.
74. Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:157-63.
75. Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vitadello F, et al. Ocular involvement in children with localized scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1311-4.
76. Díaz-Pérez JL, Connolly SM, Winkelmann RK. Disabling pansclerotic morphea of children. *Arch Dermatol.* 1980;116:169-73.
77. Maragh SH, Davis MD, Bruce AJ, Nelson AM. Disabling pansclerotic morphea: clinical presentation in two adults. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:S115-9.
78. Ferrándiz C, Henkes J, González J, Peyrí J. Incapacitating pansclerotic morphea in childhood. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1981;9:377-82.
79. Parodi PC, Riberti C, Draganic Stinco D, Patrone P, Stinco G. Squamous cell carcinoma arising in a patient with long-standing pansclerotic morphea. *Br J Dermatol.* 2001;144:417-9.
80. Wollina U, Buslau M, Weyers W. Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:151-4.
81. Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Treatment of localized scleroderma depends on the clinical subtype. *Br J Dermatol.* 2007;156:1363-5.
82. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:231-42.
83. Hunzelmann N, Anders S, Fierlbeck G, Hein R, Herrmann K, Albrecht M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of intralesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:433-5.
84. Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, Masclee AA, Heickendorff L, Breedveld FC, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1017-23.
85. Seyger MMB, van den Hoogen FHJ, de Boo T, de Jong EMGJ. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:220-5.
86. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Rotterdam S, Freitag M, Stuecker M, et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol.* 2005;141:847-52.
87. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroids therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr.* 2000;136:91-5.
88. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol.* 2006;155:1013-20.
89. Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, Finkel TH, Yan AC, Akin E, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol.* 2006;33:609-14.
90. Cox D, O'Regan G, Collins S, Byrne A, Irvine A, Watson R. Juvenile localized scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. *Ir J Med Sci.* 2008;177:343-6.
91. Kroft EB, Creemers MC, van den Hoogen FH, Boezeman JB, de Jong EM. Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *Br J Dermatol.* 2009;160:1075-82.
92. Joly P, Bamberger N, Crickx B, Belaich S. Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol.* 1994;130:663-4.
93. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:670-4.
94. El-Mofty M, Mostafa W, Esmat S, Youssef R, Bousseila M, Nagi N, et al. Suggested mechanisms of action of UVA phototherapy in morphea: a molecular study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:93-100.
95. Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M. Treatment of localized scleroderma by UVA1 phototherapy. *Lancet.* 1995;346:1166.
96. Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S, et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:938-44.
97. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, von Kobyletzki G, Freitag M, et al. Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:21-6.
98. Gruss CJ, von Kobyletzki G, Behrens-Williams SC, Lininger J, Reuther T, Kerscher M, et al. Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2001;17:149-55.
99. De Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD. Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method. *Dermatology.* 2003;207:298-301.
100. Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:786-91.
101. Andres C, Kollmar A, Mempel M, Hein R, Ring J, Eberlein B. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol.* 2010;162:445-7.
102. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Jansen T, Hoffmann M, Hoffmann K, et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol.* 2011;18:241-5.
103. Kreuter A, Gambichler T. UV-A1 phototherapy for sclerotic skin diseases: implications for optimizing patient selection and management. *Arch Dermatol.* 2008;144:912-6.
104. Wang F, Garza LA, Cho S, Kafi R, Hammerberg C, Quan T, et al. Effect of increased pigmentation on the antifibrotic response of human skin to UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol.* 2008;144:851-8.
105. Kerscher M, Meurer M, Sander C, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, et al. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol.* 1996;132:1280-2.
106. El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, Bousseila M, Nada H, Youssef R, et al. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:148-56.
107. Usmani N, Murphy A, Veale D, Goulden V, Goodfield M. Photochemotherapy for localized morphea: effect on clinical and molecular markers. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:698-704.

108. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:440–7.
109. Crespo MP, Mas IB, Díaz JM, Costa AL, Nortes IB. Rapid response to cyclosporine and maintenance with methotrexate in linear scleroderma in a young girl. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:118–20.
110. Neustadter JH, Samarin F, Carlson KR, Girardi M. Extracorporeal photochemotherapy for generalized deep morphea. *Arch Dermatol.* 2009;145:127–30.
111. Schlaak M, Friedlein H, Kauer F, Renner R, Rogalski C, Simon JC. Successful therapy of a patient with therapy recalcitrant generalized bullous scleroderma by extracorporeal photopheresis and mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:631–3.
112. Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP, Zulian F. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1410–3.
113. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schultz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1595–9.
114. Diab M, Coloe JR, Magro C, Bechtel MA. Treatment of recalcitrant generalized morphea with infliximab. *Arch Dermatol.* 2010;146:601–4.
115. Moinzadeh P, Krieg T, Hunzelmann N. Imatinib treatment of generalized localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:102–4.
116. Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:181–7.
117. Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol.* 2005;153:815–20.
118. Campione E, Paternò EJ, Diluvio L, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Localized morphea treated with imiquimod 5% and dermoscopic assessment of effectiveness. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:10–3.
119. Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol.* 2007;157:615–8.
120. Batchelor R, Lamb S, Goulden V, Stables G, Goodfield M, Merchant W. Photodynamic therapy for the treatment of morphea. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:661–3.
121. Saxton-Daniels S, Jacobe HT. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol.* 2010;146:1044–5.