



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

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



## REVISIÓN

# Morfea en la infancia: actualización

B. Aranegui\* y J. Jiménez-Reyes



Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid, España

Recibido el 22 de enero de 2017; aceptado el 25 de junio de 2017  
Disponible en Internet el 14 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Morfea;  
Infancia;  
Esclerodermia juvenil localizada;  
Esclerodermia lineal;  
Hemiatrofia facial;  
Revisión narrativa;  
Fototerapia;  
Metotrexato

### KEYWORDS

Morphea;  
Childhood;  
Localized juvenile scleroderma;  
Linear scleroderma;  
Facial hemiatrophy;  
Review literature as topic;  
Phototherapy;  
Methotrexate

**Resumen** La morfea es una enfermedad de la piel que se manifiesta en forma de inflamación y fibrosis. En niños y jóvenes, también se conoce como esclerodermia juvenil localizada. En edad infantil, afecta con mayor frecuencia al sexo femenino y la edad de comienzo se ha establecido en torno a los 5-7 años. Una clasificación reciente divide la morfea en: circunscrita (en placas), lineal, generalizada, panesclerótica y mixta. Alrededor de un 40% de los pacientes presentan manifestaciones extracutáneas.

Los tratamientos empleados en morfea infantil son: fototerapia, calcitriol oral, calcipotriol tópico, tacrolimus 0,1% tópico, metotrexato, glucocorticoides tópicos y sistémicos, mofetil micofenolato, bosentán e imiquimod 5% tópico. Diversas medidas de resultado pueden ayudar a monitorizar el tratamiento. Los estudios pronósticos son escasos, pero apuntan hacia una enfermedad con tendencia a un curso crónico o intermitente-recurrente y una frecuencia considerable de secuelas.

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

### Morphea in Childhood: An Update

**Abstract** Morphea is an inflammatory, fibrosing skin disorder. When it occurs in childhood, it is also known as *localized juvenile scleroderma*. It is more common in girls and typically appears around the age of 5 to 7 years. According to a recent classification system, morphea is divided into 5 types: circumscribed (plaque), linear, generalized, pansclerotic, and mixed. Approximately 40% of patients present extracutaneous manifestations. Childhood morphea is treated with phototherapy, oral or topical calcitriol, topical tacrolimus 0.1%, methotrexate, topical or systemic corticosteroids, mycophenolate mofetil, bosentán, and topical imiquimod 5%. A variety of measuring tools are used to monitor response to treatment. Few prognostic studies have been conducted, but findings to date suggest that the disease tends to run a chronic or intermittent-recurrent course and frequently causes sequelae.

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

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [baranegui@gmail.com](mailto:baranegui@gmail.com) (B. Aranegui).

## Introducción

La morfea es una enfermedad de la piel, que se manifiesta en forma de inflamación y fibrosis. En niños y jóvenes, también se conoce como esclerodermia juvenil localizada (*juvenile localized scleroderma*), para distinguirla de la esclerodermia sistémica juvenil (*juvenile systemic scleroderma*). Por otra parte, el término «morfea» no incluye una forma específica de denominar la enfermedad en niños y jóvenes, equivalente a la «*juvenile localized scleroderma*». En este trabajo nos referiremos a esta como morfea en la infancia.

## Epidemiología y etiopatogenia

Los estudios de incidencia y prevalencia de morfea son escasos. En Reino Unido e Irlanda, entre 2005 y 2007, se encontró una tasa de incidencia de 3,4 casos por millón de niños y por año. En el caso de la morfea lineal (ML), se encontraron 2,5 casos por millón de niños y por año<sup>1</sup>. Otro estudio realizado en el Condado de Olmsted (Minnesota, EE. UU.) encontró,

entre 1960 y 1993, una tasa de incidencia de morfea, ajustada por edad y sexo de 2,7/100.000 habitantes. La tasa de incidencia de ML fue de 0,5/100.000 habitantes. Un 34% de los pacientes con morfea y un 69% de los pacientes con ML, eran menores de 18 años en el momento del diagnóstico<sup>2</sup>.

La morfea infantil afecta con mayor frecuencia al sexo femenino, con una *ratio* mujer: hombre de 2-3:1<sup>3,4</sup>. La edad de comienzo se ha establecido en torno a los 5-7 años<sup>5,6</sup>. La edad media al diagnóstico varía entre los 7 y los 13 años<sup>3,4,6</sup>. En una serie de 750 niños con morfea, el tiempo medio de demora hasta el diagnóstico, fue de 1,6 años (mediana de 11 años, rango 0-16,7 años)<sup>3</sup>. En otra serie de 52 pacientes con ML la demora fue de 1,8 años (rango 15 días-8 años). Otros estudios han establecido una demora de 9-11 años<sup>4,5,7</sup>.

Se describen antecedentes familiares de enfermedades reumatológicas o autoinmunitarias en un 12,1%<sup>3</sup> a un 24,3%<sup>8</sup> de los casos, reduciéndose al 6<sup>3</sup>-8,8%<sup>8</sup> en familiares de primer grado. Las más frecuentes son la artritis reumatoide, la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico y las tiroiditis<sup>3,8</sup>. Entre las enfermedades cutáneas destacan la psoriasis (16,3%), el vitiligo (2,3%) y el liquen escleroso y atrófico (LEA) (0,8%)<sup>3</sup>.

**Tabla 1** Formas clínicas de morfea, según la clasificación de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS)

Subtipo (PReS) (frecuencia)*	Descripción
Morfea lineal (ML) (forma más frecuente en la infancia: 51% <sup>8</sup> -65% <sup>3</sup> )	Una o más placas lineales de localización variable: <i>ML de las extremidades o el tronco</i> : generalmente unilateral. Afecta a dermis, tejido celular subcutáneo y en ocasiones, músculo o hueso subyacentes. <i>ML del cuero cabelludo y la cara</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfea en coup de sabre (MCDS): induración lineal en la frente y/o en el cuero cabelludo, generalmente unilateral y paramedial, pudiendo afectar al músculo y al hueso subyacente. Puede extenderse inferiormente a la frente (fig. 1)</li> <li>• Síndrome de Parry-Romberg o atrofia hemifacial progresiva (SPR): pérdida de tejido que afecta a dermis, subcutis, musculatura facial y lingual e incluso la glándula parótida y el hueso, localizado en un lado de la cara, inferiormente a la frente. Con frecuencia sin cambios epidérmicos</li> </ul>
Morfea circunscrita (MC) (morfea en placas; MPL) (26% <sup>3</sup> - 37% <sup>8</sup> de morfea infantil)	Placas redondeadas u ovaladas, induradas, rodeadas por un halo violáceo, generalmente en el tronco (fig. 1 a y b) Se distinguen 2 formas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Superficial: fibrosis confinada a la dermis, aunque ocasionalmente puede afectar a la zona más superficial del tejido celular subcutáneo.</li> <li>• Profunda: extensión desde la dermis hasta el tejido celular subcutáneo, pudiendo alcanzar la fascia muscular o el músculo subyacente</li> </ul>
Morfea mixta (MM) (hasta un 15% de los pacientes <sup>3</sup> )	Combinación de 2 o más subtipos. Se propone una nomenclatura consistente en la inclusión, entre paréntesis, de los subtipos representados en el paciente, ordenados según la extensión que representen en el mismo: p.ej. morfea mixta (lineal-circunscrita) <sup>13</sup> (figs. 1 y 2)
Morfea generalizada (MG) (7% <sup>3</sup> - 8% <sup>8</sup> de morfea infantil)	Presencia de placas de morfea en número $\geq 4$ , de diámetro $>3$ cm, que van confluyendo hasta alcanzar al menos 2 de 7 sitios anatómicos (cabeza-cuello, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, parte anterior del tronco, parte posterior del tronco, extremidad inferior derecha y extremidad inferior izquierda) <sup>12,13</sup> . Algunos autores consideran necesaria una extensión mayor del 30% de la superficie cutánea <sup>8</sup>
Morfea panesclerótica (MPE) (0,27% <sup>3</sup> )	Afectación circunferencial de todo el grosor de la piel, subcutis, músculo y hueso, pudiendo localizarse en el tronco, las extremidades, la cara o cuero cabelludo y respetando las palmas y las plantas. No se afectan los órganos internos. Posibilidad de complicación con la aparición de úlceras crónicas y carcinomas epidermoides

\* Las series de pacientes más amplias disponibles<sup>3,8</sup> han calculado la frecuencia de cada subtipo en base a la clasificación clásica de morfea<sup>2</sup>.

Fuente: Zulian et al.<sup>12</sup> y Laxer et al.<sup>13</sup>.

Los factores ambientales próximos al inicio de la enfermedad se han registrado en un 13,2%<sup>8</sup>-13,3%<sup>3</sup> de los pacientes. Los más frecuentes son los mecánicos (8,9%), incluyendo los traumatismos o las picaduras de insecto<sup>3</sup>.

La etiopatogenia de la morfea es desconocida. Parece basarse en una interacción entre procesos inflamatorios, fibróticos y vasculares. Una hipótesis que explicaría la activación del proceso de fibrosis sería la transformación de fibrocitos CD34+ en miofibroblastos CD34- y el incremento de dendrocitos dérmicos XIIIa1+<sup>9</sup>. Se ha descrito la práctica desaparición de células dendríticas dérmicas CD34+ y un incremento de dendrocitos dérmicos Factor XIIIa1+ en las áreas de fibrosis en pacientes con morfea activa<sup>10</sup>.

### Presentación clínica, clasificación y manifestaciones extracutáneas

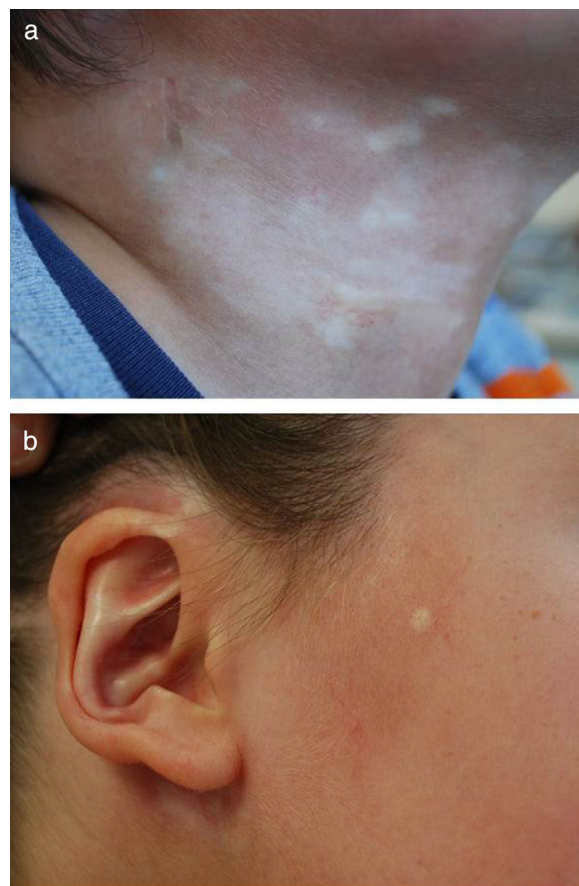
Clásicamente, la morfea se subdivide en: morfea en placas, lineal, generalizada, ampollar y profunda (incluida la subcutánea)<sup>11</sup>. La Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS) ha propuesto una clasificación más precisa y excluyente de morfea<sup>12, 13</sup> (tabla 1). Como novedad, se propone el término morfea circunscrita (MC) en lugar de morfea en placas, pudiendo a su vez dividirse en superficial y profunda (tabla 1). En este trabajo, se ha mantenido el término morfea en placas (MPL), dado que es el empleado en los estudios citados, mayoritariamente anteriores a esta clasificación.

La clasificación propuesta por la PReS incluye la morfea mixta, una forma que parece ser más frecuente de lo esperado e inclina a considerar la morfea como un espectro de manifestaciones, en las que la inflamación y la fibrosis se puede localizar en distintos niveles de profundidad (figs. 1 y 2). Esta consideración también se apoya en la superposición de la morfea en *coup de sabre* (MCDS) y el síndrome de Parry-Romberg (SPR) o atrofia hemifacial progresiva, encontrada en un 24-48% de los pacientes<sup>4,14,15</sup>. Por otra parte, la clasificación de la PReS no reconocería otros subtipos de morfea, como ocurre con las formas ampollar, profunda y subcutánea<sup>11</sup>. Clásicamente, la morfea profunda (MP) se define por un engrosamiento de toda piel hasta el tejido subcutáneo y fascia. Es una forma infrecuente, pudiendo aparecer en un 4% de los pacientes<sup>8</sup>. La morfea subcutánea se define por una afectación incipiente del tejido subcutáneo. La morfea ampollar se caracteriza por la aparición de edema y posteriormente ampollas tensas de localización subepidérmica o dérmica, debidos a obstrucción linfática por la fibrosis, pudiendo desencadenar edema en las extremidades<sup>16</sup>. La PReS propone la inclusión de estas formas en los nuevos subtipos de morfea, según sea la clínica del paciente<sup>12</sup>. Se excluirían de la clasificación la fascitis eosinofílica<sup>11</sup>, el LEA o la atrofodermia de Pasini y Pierini como extremos del espectro de la morfea<sup>17</sup>.

Hasta un 40% de los pacientes con morfea pueden presentar manifestaciones extracutáneas<sup>8</sup> (tabla 2).

### Alteraciones de laboratorio

Las alteraciones analíticas en los pacientes con morfea no se correlacionan con la actividad, curso ni el pronóstico de la enfermedad<sup>3,8</sup>. Las elevaciones de los reactantes de fase



**Figura 1** Paciente varón de 5 años con morfea mixta, circunscrita-lineal (MCDS) (clasificación de la PReS). Se muestra el componente de morfea circunscrita, con placas localizadas en a) lateral derecho del cuello y b) regiones preauricular y parotídea derechas, incluyendo afectación del pabellón auricular.



**Figura 2** Paciente varón de 5 años con morfea mixta, circunscrita-lineal (MCDS) (clasificación de la PReS). Se muestra el componente lineal de la morfea, en el lado izquierdo de la frente.

aguda son más frecuentes en las morfeas más profundas, en la ML y en la fase inflamatoria de la enfermedad, hallándose leucocitosis en el 37,5% y elevación de la velocidad de sedimentación globular en el 25% de los pacientes<sup>3</sup>. La eosinofilia periférica puede aparecer en el 62,6% de los pacientes con

**Tabla 2** Manifestaciones extracutáneas de morfea**Manifestaciones extracutáneas de morfea***Alteraciones musculoesqueléticas*

- Artralgias (16,9%)<sup>8</sup>: son las más frecuentes. Posibles en casi todos los subtipos de morfea, muy frecuentes en los pacientes con ML de las extremidades y en menor medida en los pacientes con MG y MC
- Contracturas, dismetrías y alteraciones del crecimiento<sup>8</sup>: en la ML de extremidades
- Escoliosis y asimetría torácica<sup>8</sup>

*Alteraciones neurológicas*

- Cefalea: es la más frecuente, predominando en pacientes con MCDS<sup>8</sup>
- Crisis epilépticas: pueden aparecer en la MCDS y el SPR en un 8 a 21%<sup>3,4,7</sup>
- Alteraciones en EEG: pueden aparecer en la MCDS y SPR, en forma de descargas frontales, temporales, frontotemporales y alteraciones generalizadas
- Alteraciones morfológicas en TC cerebral: deformidades óseas en forma de adelgazamiento en la región suprayacente afectada)<sup>4,18</sup>
- Alteraciones en la RM cerebral: atrofia cerebral focal, desdibujamiento de sustancias gris y blanca y alteraciones de señal en T2 bajo la piel afectada<sup>4</sup>
- Otras: ictus y neuropatías periféricas<sup>8</sup>

Nota: con menor frecuencia, los pacientes sin clínica neurológica también pueden presentar alteraciones en las pruebas complementarias cerebrales<sup>7</sup>

*Manifestaciones gastrointestinales*

- Se han descrito casos de reflujo y disfagia<sup>8</sup>

*Manifestaciones pulmonares*

- Se ha descrito disnea por enfermedad restrictiva pulmonar, en pacientes con formas profundas de morfea, MG y ML<sup>8</sup>

*Enfermedades autoinmunes concomitantes*

- Se han descrito segundas enfermedades autoinmunes en el 9,6% de los pacientes, incluyendo vitiligo, alopecia areata, psoriasis, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis juvenil y enfermedad de Crohn<sup>8</sup>

*Alteraciones oftalmológicas<sup>6</sup>*

- Se han descrito en el 3,2% de los pacientes, fundamentalmente con MCDS (66,7%)
- Alteraciones en párpados y anejos (41,7%)
- Alteraciones del segmento anterior (uveítis, epiescleritis) (29,2%)
- Otras menos frecuentes fueron: estrabismo paralítico (1 paciente), pseudopapiledema (1 paciente) y errores de refracción (2 pacientes)

*Alteraciones odontológicas*

- Se han descrito en SPR: hipoplasia maxilar y mandibular y maloclusión<sup>7</sup>

EEG: electroencefalografía; MC: morfea circunscrita; MCDS: morfea en coup de sabre; MG: morfea generalizada; ML: morfea lineal; RM: resonancia magnética; SPR: síndrome de Parry-Romberg; TC: tomografía computerizada.

MP, descendiendo al 12-18,5% de los pacientes con otras formas clínicas<sup>3,8</sup>. La creatininfosfoquinasa puede elevarse en las formas más profundas, relacionándose con mialgias y debilidad muscular<sup>3</sup>. Se pueden encontrar alteraciones en la inmunoelectroforesis de proteínas séricas, con elevación de distintas inmunoglobulinas<sup>3</sup>. Los anticuerpos antinucleares pueden detectarse hasta en un 42,3%<sup>3</sup> de los pacientes, siendo más relevantes en la ML, la morfea generalizada (MG) y en las formas profundas<sup>3,8</sup>. En el 16% de los pacientes con morfea infantil puede detectarse el factor reumatoide<sup>3</sup>.

## Tratamiento

Existen múltiples opciones terapéuticas para la morfea, incluyendo la fototerapia, glucocorticoides tópicos, calcipotriol tópico, calcitriol oral, tacrolimus tópico, glucocorticoides sistémicos, metotrexato, mofetil micofenolato, interferón gamma intralesional, ciclosporina A, D-penicilamina, imiquimod, bosentán, infliximab, etanercept, adalimumab, hidroxiclороquina y fotoféresis<sup>18,19</sup>. El

empleo de estos tratamientos con frecuencia no está sustentado por una evidencia científica suficiente, incluso en el caso de fármacos tan utilizados como los glucocorticoides tópicos<sup>19</sup>. Por otra parte, resulta llamativa la variabilidad de los tratamientos empleados en función de la especialidad (dermatología o reumatología) del médico prescriptor<sup>19</sup>. Hasta la fecha, una revisión sistemática ha analizado los estudios sobre tratamiento realizados en pacientes con morfea de cualquier edad<sup>20</sup>. En este trabajo nos referiremos a fármacos en cuyos estudios se han incluido a pacientes en edad infantil (tabla 3).

## Fototerapia

Numerosos estudios avalan el empleo de la fototerapia en la morfea, predominando los diseños abiertos, no controlados, y las series de casos. Sin embargo, la población infantil está escasamente representada, habiéndose evaluado la eficacia de UVA1 a dosis baja (LD-UVA1), UVA1 a dosis media (MD-UVA1), UVBBE y PUVA tópico en este grupo de edad.

**Tabla 3** Alternativas terapéuticas para la morfea infantil

Tratamiento	Nivel de evidencia (SIGN)
UVA1 a dosis bajas	1-
UVA1 a dosis medias	1-
UVB-BE	1-
Baño PUVA	3
PUVA oral	3
Calcitriol oral	3
Calcipotriol tópico	1-
Tacrolimus 0,1% tópico	3
Metotrexato / corticosteroides sistémicos	1+
Mofetil micofenolato	3
Bosentán	3
Imiquimod 5% tópico	3
Corrección quirúrgica	3

Niveles de evidencia: 1+ +: metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados o ensayos controlados aleatorizados con un riesgo muy bajo de sesgo; 1+: metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados, o ensayos controlados aleatorizados con un riesgo bajo de sesgo; 1-: metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados, o ensayos controlados aleatorizados con un alto riesgo de sesgo; 2+ +: revisiones sistemáticas de estudios caso-control de alta calidad, o estudios de caso-control o de cohorte de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal; 2+: estudios de caso-control o de cohortes bien llevado a cabo, con un riesgo bajo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal; 2-: estudios de caso-control o de cohortes con un alto riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal; 3: estudios no analíticos (informes de casos, series de casos); 4: opinión de expertos, consensos.

PUVA: psoraleno-ultravioleta A; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; UVA1: ultravioleta A1; UVB-BE: ultravioleta B de banda estrecha.

Únicamente hemos hallado un estudio realizado exclusivamente en niños<sup>21</sup>.

El único ensayo clínico aleatorizado (ECA) de en morfea comparó la eficacia de LD-UVA1, MD-UVA1 y UVBBE<sup>22</sup>. La evaluación de la variable principal (escala *Modified Skin Score*) no fue ciega. Se incluyeron 66 pacientes con edades entre los 5 y 73 años, que presentaban MPL, ML, MCDS, MP y MG. Los tres tratamientos redujeron con significación estadística las puntuaciones en la escala MSS, mejorando los cambios histológicos y ecográficos. MD-UVA1 resultó ser más eficaz que UVBBE, pero no se encontraron diferencias entre LD-UVA1 y MD-UVA1, ni entre LD-UVA1 y UVBBE.

En población exclusivamente infantil, un estudio prospectivo abierto evaluó la eficacia de LD-UVA1 (20 J/cm<sup>2</sup>) en 19 pacientes con MPL, ML, SPR y MP<sup>21</sup>. Además, los pacientes se aplicaban calcipotriol 0,005% 2 veces al día. Se observó una reducción estadísticamente significativa de la puntuación en la escala MSS de un 67,1% tras el tratamiento. Dos niños presentaron irritación cutánea leve, atribuida al calcipotriol.

Un estudio controlado intrapaciente comparó MD-UVA1 y LD-UVA1 en pacientes con MPL<sup>23</sup>. Únicamente

se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis de UVA1 en la ecografía.

El tratamiento con baño-PUVA (8-metoxipsoraleno) se ha empleado en un estudio prospectivo abierto, no controlado. Se incluyeron pacientes de 9 a 72 años con MPL, ML y MG. Se halló mejoría en 13/17 pacientes<sup>24</sup>, medida por una escala clínica, los cambios ecográficos y los cambios histológicos.

Finalmente, se han documentado casos anecdóticos de morfea panesclerótica de la infancia (MPE) tratados con PUVA oral<sup>25,26</sup> y con UVA<sup>27</sup>.

## Derivados de vitamina D

El calcipotriol se ha empleado por vía tópica en un estudio previamente mencionado, en asociación con LD-UVA1<sup>21</sup>.

En edad pediátrica, un estudio prospectivo abierto, no controlado, evaluó la eficacia de calcitriol oral (1,25-dihidroxicolecalciferol) en 7 niños con ML<sup>28</sup>, de los cuales 5 experimentaron mejoría de acuerdo a una escala clínica propia. No se registraron efectos adversos. El calcitriol oral no demostró mayor eficacia que el placebo, en un ECA ciego realizado en 27 adultos<sup>29</sup>.

## Inmunomoduladores tópicos

El tacrolimus 0,1% se ha empleado en adultos en varios estudios de pequeño tamaño<sup>30,31</sup>, presentando buenos resultados. Se ha publicado un caso de morfea ampollar infantil sin respuesta a tacrolimus 0,1%<sup>16</sup>.

En un estudio abierto, 9 niños con MPL fueron tratados con imiquimod crema 5% durante 9 meses. Imiquimod redujo la puntuación media en la escala visual analógica (VAS) y el grosor de la dermis en la ecografía de alta resolución. Sin embargo, la reducción en la escala de Despigmentación, Indurción, Eritema y Telangiectasias (DIET) no resultó estadísticamente significativa. Un paciente presentó una ulceración que precisó la suspensión del tratamiento<sup>32</sup>.

## Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un fármaco frecuentemente empleado para tratar diversas formas de morfea infantil. La dosis habitual es 10 a 15 mg/m<sup>2</sup> semanales, vía oral o subcutánea<sup>33-35</sup> (0,3-0,6 mg/kg)<sup>36</sup>. Se asocian suplementos de ácido fólico, y durante las primeras semanas, una fase de inducción con corticoterapia sistémica, generalmente en bolos intravenosos de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/d (régimen *pulsed intravenous corticosteroids plus methotrexate* [PCMT])<sup>6,33,35,36</sup>. Adicionalmente, se puede añadir prednisona oral<sup>33</sup>. La asociación de MTX y corticoterapia parece ser más beneficiosa que cada fármaco por separado<sup>6</sup>. La duración del tratamiento varía según los estudios, llegando a mantenerse durante varios años<sup>6,34,37</sup>. En una revisión retrospectiva, 34 pacientes con MC fueron tratados con el régimen PCMT, manteniendo el tratamiento con MTX durante 1-3 años. Con esta pauta, en el 94% de los pacientes cesó la progresión de la enfermedad, y 24 pacientes (71%) no presentaban signos de enfermedad activa al finalizar el seguimiento (0,2-7 años)<sup>33</sup>. Tras 20 ± 12 meses

de inactividad, se suspendió MTX a 16 pacientes (47%), de los que 7 (44%) sufrieron recidiva<sup>33</sup>.

En 2011 se publicó un ECA doble-ciego, evaluando la eficacia de MTX 15 mg/m<sup>2</sup> por vía oral frente a placebo<sup>34</sup>. El tratamiento se mantuvo durante 12 meses o más, hasta fracaso del mismo. Adicionalmente, ambos grupos recibieron 1 mg/kg/día de prednisona durante los primeros 3 meses. Se seleccionó una lesión diana para su evaluación mediante termografía y mediante un sistema de puntuación informatizado (*skin score rate* [SSR]). Se consideró una respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que cumplieran 3 criterios: 1) reducción de la temperatura en la termografía  $\geq 10\%$ , 2) SSR  $\leq 1$  y 3) ausencia de nuevas lesiones. Se consideró como recidiva el incumplimiento de al menos uno de los anteriores criterios. Se incluyeron 70 pacientes de entre 6 y 17 años, con diversos subtipos de morfea (44 ML, 18 MG y 8 MM). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la termografía y en el SSR entre ambos grupos, pero no en la aparición de nuevas lesiones. De los pacientes que finalizaron el tratamiento a los 12 meses, 46% presentaron recidiva de la morfea, de los cuales el 32,6% se encontraban en el grupo de MTX y el 70,8% en el grupo placebo ( $p < 0,005$ ). Los efectos adversos fueron leves y no precisaron ninguna suspensión del tratamiento. Posteriormente, 65 pacientes fueron tratados en una fase abierta con 15 mg/m<sup>2</sup> de MTX durante 12 meses, seguidos de MTX en pauta descendente<sup>37</sup>, aplicando los mismos criterios de respuesta. Se alcanzó una remisión clínica en 35/65 pacientes, mantenida durante 25,6 meses (mediana 24 meses, rango 6-48 meses). En 10/65 pacientes no hubo respuesta al tratamiento, en 8/65 aparecieron recidivas antes de alcanzar los 12 meses de MTX, en 5/65 aparecieron recidivas al iniciar la pauta descendente de MTX y 7/65 pacientes fueron pérdidas del estudio.

### Mofetil micofenolato

A pesar de la escasa evidencia científica existente, el mofetil micofenolato es frecuentemente empleado por los reumatólogos para tratar la morfea<sup>19</sup>. En una serie de 10 pacientes con morfea infantil se asoció mofetil micofenolato a casos refractarios al régimen PCMT, pasados al menos 4 meses desde el inicio del tratamiento<sup>38</sup>. Se registraron la mejoría clínica subjetiva y los cambios en la termografía. Ningún paciente desarrolló nuevas lesiones durante el tratamiento, en 9/10 se evidenció una reducción del endurecimiento y en 7/10 disminuyó el eritema de las lesiones.

Miscelánea: otros tratamientos publicados son el bosentan en MPE<sup>39</sup> y la corrección quirúrgica de MCDS con técnicas como la escisión simple<sup>40</sup>, el injerto dermograso<sup>41</sup> o el relleno profundo con un biomaterial de hidroxiapatita sódica<sup>42</sup>.

### Monitorización del tratamiento (medidas de resultado)

La morfea es una enfermedad infrecuente, por lo que el empleo de medidas de resultado estandarizadas y validadas puede ser de utilidad para evaluar y comparar la eficacia de los tratamientos<sup>43</sup>. Una encuesta realizada a dermatólogos pediátricos y reumatólogos pediátricos en el Reino Unido mostró que no siempre se utiliza la herramienta de

monitorización que se considera más adecuada, existiendo una gran variabilidad en el empleo de las mismas, según la especialidad del médico<sup>19</sup>.

- Escalas clínicas

Numerosos estudios terapéuticos de morfea utilizan escalas clínicas, si bien son escasamente tenidas en cuenta en la práctica diaria<sup>19</sup>. Las escalas más recientes han sido validadas. Dos de las más empleadas son la *Modified Skin Score* (MSS)<sup>22,35,44,45</sup> y la *Modified Rodnan Skin Score* (MRSS)<sup>19,46</sup> (tabla 4).

Se ha elaborado una escala clínica (SSR) que emplea un método computarizado (*Computerized Skin Score* [CSS])<sup>47</sup>. Aplicando un apósito sobre las lesiones de morfea y pintando en diferentes colores las zonas activas e inactivas, un programa informático discrimina los colores y calcula el área total, el área de actividad, el área de inactividad en las lesiones y la superficie corporal afecta<sup>47</sup>. El CSS se ha empleado en el único ECA, hasta la fecha, que evalúa la eficacia del tratamiento con MTX<sup>34,37</sup>.

El índice *Localized Scleroderma Skin Severity Index* (LoSSI) y el *Physician Global Assessment of disease Activity* (PGA-A) evalúan la morfea durante la fase inflamatoria<sup>48</sup>. El LoSSI modificado (mLoSSI) no tiene en cuenta la superficie afecta, resultando en una mayor concordancia inter- e intraobservador<sup>49</sup>. Posteriormente, se han desarrollado herramientas para determinar el daño residual (*Localized Scleroderma Damage Index* –LoSDI– y *Physician Global Assessment of disease Damage* –PGA-D–). Combinando mLoSSI, PGA-D y LoSDI se conforma la herramienta *Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool* (LoSCAT)<sup>50</sup>, que determina tanto la actividad de la morfea como su daño residual. Existe una guía con fotografías de las lesiones en sus distintos grados, para mejorar su empleo<sup>51</sup>. El LoSCAT ha sido evaluado en una población pediátrica, evidenciando concretamente mLoSSI y PGA-A ser dos medidas válidas de la actividad de la morfea<sup>52</sup>.

La escala VAS evalúa la evolución de las lesiones de morfea, tanto por el paciente como por el investigador<sup>22,49,50</sup>. Por último, la escala DIET<sup>53,54</sup> ha mostrado buena correlación con las escalas VAS, LoSSI y la ecografía de alta resolución (13-MHz)<sup>32,55</sup>.

- Escalas de calidad de vida

Los estudios acerca de la calidad de vida en pacientes con morfea en edad infantil son escasos. Un estudio de cohorte transversal, aplicando las escalas *Child Health Assessment Questionnaire*, *Child Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), *Child Quality of Life Questionnaire* y *Child Health Questionnaire* (CHQ-PF50), encontró un efecto moderado de la morfea en la calidad de vida de los pacientes<sup>56</sup>.

- Parámetros de laboratorio

Los pacientes con morfea pueden presentar diversas alteraciones analíticas, si bien estas no parecen correlacionarse con la actividad, curso ni pronóstico de la enfermedad<sup>3,8</sup>. Diversas moléculas proinflamatorias se detectan en la morfea activa, correlacionándose con el número de lesiones activas y áreas afectas, pero aun sin utilidad práctica para la monitorización de los pacientes<sup>43</sup>.

Tabla 4 Escalas clínicas de valoración de la morfea

Autores	Escala	Descripción	Ventajas/ inconvenientes	Validación	
Seyger 1997 <sup>45</sup>	MSS ( <i>Modified Skin Score</i> )	Se divide el cuerpo en 7 regiones anatómicas y se puntúan de 0 a 3 el engrosamiento cutáneo y el porcentaje de afectación de cada región. (puntuación 0-42)	Puede no discriminar lesiones activas de inactivas, al medir solo el engrosamiento. Mide el área afecta sin relacionarla con la superficie corporal (poco útil en niños). Baja correlación con durómetro (por la inclusión del área afecta en el MSS)	MSS vs. durómetro Evaluación de: Engrosamiento (0-3) % de área afectado: 0 (0%), 1 (<33%), 2 (33-67%), 3(>67%)	MSS: Variabilidad interobservador 2,2% Variabilidad intraobservador 0,0% Durómetro: Variabilidad interobservador 0,5% Variabilidad intraobservador 0. Correlación entre MSS total y durómetro: 0,5
Porta 2014 <sup>46</sup>	MRSS ( <i>Modified Rodnan Skin Score</i> )	Evalúa el engrosamiento en 17 regiones anatómicas, puntuándolo de 0 a 3	Puede no discriminar lesiones activas de inactivas, al medir solo el engrosamiento. Sobredimensiona la afectación de manos y dedos (para ES). Mide el área afecta sin relacionarla con superficie corporal (poco útil en niños). Buena concordancia con ECO	mRSS vs. ecografía (18 MHz) Evaluación de: engrosamiento	Concordancia: CI 0,8889; KW 0,783
Zulian 2007 <sup>47</sup>	CSS ( <i>Computerized Skin Score</i> )	Evalúa área total afecta, área de lesión activa y área de lesión inactiva	Permite el cálculo de la superficie corporal afecta (útil en niños). Programa informático específico. Poco útil para lesiones con bordes mal definidos o muy extensas. Discriminar entre lesiones activas e inactivas es en ocasiones dificultoso	Evaluación de: área de actividad y área de induración	Concordancia interobservador 95% Concordancia intraobservador 91-93%. CI para el área indurada en los expertos 0,97 y en los residentes 0,91-0,94

Tabla 4 (continuación)

Autores	Escala	Descripción	Ventajas/ inconvenientes	Validación	
Arkachaisri 2008 <sup>48</sup>	LoSSI ( <i>Localized Scleroderma Skin Severity Index</i> )	Puntúa de 0 a 3: extensión, eritema, engrosamiento y nuevas lesiones, en 14 áreas anatómicas	Utilidad para la evaluación de la morfea durante la fase incipiente, inflamatoria	LoSSI PhysGA-A PtGA	Acuerdo interobservador LoSSI: 95,56% (KW 0,83). Acuerdo intraobservador: 93,65%, 88,89% (KW 0,83, 0,66) Correlación* de LoSSI con PhyGA 0,44 Correlación entre PhyGA / PtGA: 0,27 (95% CI: 0,0-0,64).
Arkachaisri 2009 <sup>49</sup>	mLoSSI ( <i>modified LoSSI</i> )	Similar a LoSSI, sin tener en cuenta la superficie afecta	Utilidad para la evaluación de la morfea durante la fase incipiente, inflamatoria. La superficie afecta se elimina para incrementar el grado de acuerdo interobservador	mLoSSI PhysGA-A PtGA CDLQI	mLoSSI: Acuerdo interobservador: CI 0,8 Acuerdo intraobservador: rs 0,77 PhysGA: interobservador: CI 0,90 PtGA: interobservador: CI 0,63
Arkachaisri 2010 <sup>50</sup>	LoSDI ( <i>Localized Scleroderma Damage Index</i> )	Presencia de: atrofia dermis, atrofia subcutánea, despigmentación. Puntuación de 0 a 3, en 18 áreas anatómicas	Utilidad para la evaluación del daño producido por la morfea	LoSDI PhysGA-Damage PtGA	LoSDI: Acuerdo interobservador: CI 0,99 Acuerdo intraobservador: rs = 0,96. PhysGA-D: Acuerdo interobservador: KW 0,90 Acuerdo intraobservador: rs = 0,89 Correlación* LoSDI con PGA-D: 0,58 Correlación PhysGA-D y PtGA: 0,42 y 0,46
Pope 2011 <sup>32</sup>	DIET ( <i>Dyspigmentation, Induration, Erythema and Telangiectasia</i> )	Presencia de: Despigmentación Induración Eritema Telangiectasias	Puede no discriminar lesiones activas que se vuelvan residuales. Buena correlación con la ecografía de alta resolución (13-MHz) y LoSSI	DIET VAS	DIET: acuerdo interobservador: CI 0,75 VAS: acuerdo interobservador: CI 0,59 VAS: Concordancia entre padres e investigadores: CI 0,5

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; CI: coeficiente de correlación intraclass; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ES: esclerosis sistémica; PhysGA: physician global assessment of disease activity; PtGA: patient global assessment of disease severity; Rs: coeficiente de correlación.

\* Coeficiente de correlación de Spearman.

#### ● Ultrasonidos

Múltiples estudios han incluido la ecografía de alta resolución entre sus medidas de resultado<sup>21-24,57</sup>. Una sonda de 20 MHz permite estudiar la dermis de las lesiones de morfea. Para evaluar el tejido celular subcutáneo, la fascia y

el plano muscular, puede ser preciso emplear longitudes de onda de 8-15 MHz<sup>58</sup>. Con sondas lineales de 7-15 MHz, se ha obtenido una sensibilidad y una especificidad para el diagnóstico ecográfico de la morfea del 100% y del 98,8%, respectivamente<sup>59,60</sup>. El aumento de la ecogenicidad en el



plano subcutáneo y el incremento en el flujo vascular con Doppler fueron las medidas más exactas de la actividad (sensibilidad y especificidad del 100% para cada variable, con respecto al estudio histológico)<sup>60</sup>. Debe considerarse que las determinaciones ecográficas están sujetas a diferencias entre los equipos empleados y la subjetividad del ecografista. Para evitar estos factores, se han desarrollado protocolos, como la *Ultrasound Disease Activity*<sup>58</sup>.

- Termografía

La termografía ha sido empleada como medida de resultado en múltiples estudios<sup>33,34,38</sup>. Una lesión se define como activa en termografía cuando se detecta un área con una temperatura  $\geq 0,5^{\circ}\text{C}$  con respecto a la piel circundante y la piel contralateral<sup>61</sup>. Varios estudios le atribuyen una sensibilidad del 80-92% y una especificidad del 68-77% para detectar lesiones activas<sup>62,63</sup>. Su especificidad parece estar limitada por lesiones antiguas y esclerosadas, que pueden aparecer como «calientes», especialmente en zonas con atrofia del tejido celular subcutáneo o en regiones donde este es escaso, como la cara o el cráneo<sup>62,63</sup>. Un estudio eleva la sensibilidad de la termografía al 100% y su especificidad al 80% cuando se emplea en regiones sin atrofia importante del tejido celular subcutáneo y en asociación con la evaluación clínica<sup>64</sup>.

- Resonancia magnética

La resonancia magnética puede detectar el engrosamiento de la dermis en las fases activas de la enfermedad. El cambio se observa en dermis, fascia o músculo como una señal hipointensa en T1, sin realce con contraste. Si hay afectación ósea, la señal se detecta en T2 y en T1 con contraste. Las alteraciones se han observado en pacientes con MP, ML, MG y MPE, con y sin sospecha clínica de afectación musculoesquelética<sup>65,66</sup>. No obstante, se trata de una prueba de imagen cara, con una pobre resolución para la dermis, por lo que parece razonable limitar su uso en pacientes con formas graves de morfea.

- Mediciones con cutómetro y durómetro

Un cutómetro es un aparato que mide la elasticidad y relajación de la piel. Si bien se han empleado como medidas de resultado en varios estudios<sup>67,68</sup>, la cutometría no ha sido validada en la morfea.

Un durómetro es un aparato que mide la firmeza de la piel. Las mediciones con durómetro han presentado una buena concordancia inter- e intraobservador, incluso en observadores con distintos grados de formación, en pacientes con morfea infantil<sup>69</sup>. Además, permite discriminar entre lesiones activas e inactivas y detectar el cambio en las lesiones a lo largo del tiempo. Sin embargo, ha presentado una correlación moderada con las escalas MRSS, LoSSI y *Modified Skin Score*<sup>45,69</sup>, y una correlación débil con la escala mLoSDI<sup>69</sup>.

## Pronóstico

Si bien los estudios pronósticos de morfea son escasos, especialmente a largo plazo, parece tratarse de una enfermedad con tendencia a un curso crónico o intermitente-recurrente y con una frecuencia considerable de secuelas. A corto y medio plazo, el tratamiento sistémico con MTX y/o corticoterapia parece detener o mejorar la morfea<sup>6,33,34,37</sup>. Sin embargo, la tasa de recurrencia varía entre el 28-46%, tras

un máximo de 20 meses del cese del tratamiento<sup>33,34,70</sup>. A largo plazo, la actividad de la morfea puede persistir en el 28-89% de los pacientes<sup>6,71</sup>. En el caso de la ML, tras un periodo de seguimiento máximo de 20 años, en una encuesta realizada a pacientes, todos excepto uno refirieron tener cambios residuales, el 66% refirieron secuelas estéticas, el 38% señalaron tener una limitación funcional y el 51% consideraron que los tratamientos recibidos habían sido efectivos<sup>6</sup>. Por último, los adultos con morfea de inicio en edad infantil pueden presentar una disminución en la calidad de vida y un incremento de cuadros autoinmunes<sup>71</sup>.

## Conclusiones

La morfea es un espectro de variantes clínicas con un potencial importante de secuelas a largo plazo, por lo que un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado son obligados.

A pesar de su escaso uso en la práctica habitual, las herramientas para determinar la actividad de la morfea pueden ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. Las escalas clínicas existentes parecen reflejar objetivamente el estado de la enfermedad y correlacionarse unas con otras, pero pueden consumir más tiempo del disponible en la práctica diaria. La ecografía de alta resolución posee elevada sensibilidad y elevada especificidad, pero requiere de tiempo, equipamiento y formación.

Los tratamientos que mayor grado de evidencia tienen en edad pediátrica, en base a estudios epidemiológicos, son la fototerapia y el régimen PCMT. Los estudios realizados con fototerapia han empleado fundamentalmente LD-UVA1, de escasa disponibilidad en nuestro medio. Sin embargo, un estudio no ha encontrado diferencias entre LD-UVA1 y UVBBE. Por otra parte, la evolución a largo plazo de los pacientes tratados con fototerapia no ha sido documentada.

Finalmente, el régimen PCMT resulta eficaz en el control de la morfea a corto y medio plazo. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad de largo curso, con brotes intermitentes y periodos de remisión, serían necesarias nuevas estrategias de tratamiento y estudios de seguimiento a largo plazo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res.* 2010;62:213-8.
2. 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.
3. 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.
4. Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:257-63.

5. Weibel L, Laguda B, Atherton D, Harper JI. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. *Br J Dermatol.* 2011;165:1308–13.
6. Piram M, McCuaig CC, Saint-Cyr C, Marcoux D, Hatami A, Haddad E, et al. Short- and long-term outcome of linear morphoea in children. *Br J Dermatol.* 2013;169:1265–71.
7. 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.
8. 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.
9. Zulian F, Cuffaro G, Sperotto F. Scleroderma in children: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:643–50.
10. Sung JJ, Chen TS, Gilliam AC, McCalmont TH, Gilliam AE. Clinicohistopathological correlations in juvenile localized scleroderma: studies on a subset of children with hypopigmented juvenile localized scleroderma due to loss of epidermal melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:364–73.
11. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc.* 1995;70:1068–76.
12. Zulian F, Martini G. Preliminary classification criteria for juvenile systemic sclerosis. En: Zulian F, Ruperto N, editores. *Proceedings of the II Workshop on nomenclature and diagnostic criteria for Juvenile Scleroderma Syndromes*; 3-6 June 2004; Padua. Padua: Associazione Il Volo; 2005. p. 5–16.
13. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:606–13.
14. Falanga V, Medsger TA Jr, Reichlin M, Rodnan GP. Linear scleroderma. Clinical spectrum, prognosis, and laboratory abnormalities. *Ann Intern Med.* 1986;104:849–57.
15. Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, von Rothenburg T, Altmeyer P, Kreuter A. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:227–33.
16. Fiala KH, Wells MJ, Mullinax KA, Stetson CL, Paulger BR. Linear morphea presenting as acquired unilateral edema. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:147–50.
17. Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:239–55.
18. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:231–42.
19. Hawley DP, Pain CE, Baildam EM, Murphy R, Taylor AE, Foster HE. United Kingdom survey of current management of juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1849–54.
20. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:925–41.
21. 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.* 2001;18:241–5.
22. Kreuter A, Hyun J, Stucker 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.
23. Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Honigsmann 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.
24. 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.
25. Scharffetter-Kochanek K, Goldermann R, Lehmann P, Holzle E, Goerz G. PUVA therapy in disabling pansclerotic morphoea of children. *Br J Dermatol.* 1995;132:830–1.
26. Todd DJ, Askari A, Ektaish E. PUVA therapy for disabling pansclerotic morphoea of children. *Br J Dermatol.* 1998;138:201–2.
27. Yildirim M, Baysal V, Aridogan BC, Kesici D, Erturan I. Pansclerotic morphea treated with UVA: a case report. *J Dermatol.* 2003;30:625–7.
28. Elst EF, Van Suijlekom-Smit LW, Oranje AP. Treatment of linear scleroderma with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) in seven children. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:53–8.
29. 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 scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1017–23.
30. Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol.* 2005;152:180–2.
31. Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Stratigos A, Nicolaidou E, et al. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol.* 2008;35:712–8.
32. Pope E, Doria AS, Theriault M, Mohanta A, Laxer RM. Topical imiquimod 5% cream for pediatric plaque morphea: a prospective, multiple-baseline, open-label pilot study. *Dermatology.* 2011;223:363–9.
33. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol.* 2006;155:1013–20.
34. Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F, Patrizi A, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1998–2006.
35. 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.
36. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr.* 2000;136:91–5.
37. Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, Belloni-Fortina A, Cutrone M, Alessio M, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1151–6.
38. 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.
39. Roldan R, Morote G, Castro MC, Miranda MD, Moreno JC, Collantes E. Efficacy of bosentan in treatment of unresponsive cutaneous ulceration in disabling pansclerotic morphea in children. *J Rheumatol.* 2006;33:2538–40.
40. Dirschka T, Jackowski J, Bierhoff E, Folster-Holst R. Surgical correction of scleroderma en coup de sabre. *Hautarzt.* 2007;58:611–4.
41. Barin EZ, Cinal H, Cakmak MA, Tan O. Treatment of Linear Scleroderma (en Coup de Sabre) With Dermal Fat Grafting. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:269–71.
42. Hwang DY, Paik HW, Byeon JH. Correction of facial linear scleroderma 'coup de sabre' with BoneSource. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:e25–8.
43. Lis-Swiety A, Janicka I, Skrzypek-Salamon A, Brzezinska-Wcislo L. A systematic review of tools for determining activity of localized scleroderma in paediatric and adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:30–7.

44. Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39 2 Pt 1:220–5.
45. Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM. Reliability of two methods to assess morphea: skin scoring and the use of a durometer. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:793–6.
46. Porta F, Kaloudi O, Garzitto A, Prignano F, Nacci F, Falcini F, et al. High frequency ultrasound can detect improvement of lesions in juvenile localized scleroderma. *Mod Rheumatol.* 2014;24:869–73.
47. Zulian F, Meneghesso D, Grisan E, Vittadello F, Belloni Fortina A, Pigozzi B, et al. A new computerized method for the assessment of skin lesions in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:856–60.
48. Arkachaisri T, Pino S. Localized scleroderma severity index and global assessments: a pilot study of outcome instruments. *J Rheumatol.* 2008;35:650–7.
49. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S, O’Neil KM, Pope E, Higgins GC, et al. The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures. *J Rheumatol.* 2009;36:2819–29.
50. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Torok KS, Medsger TA Jr. Development and initial validation of the localized scleroderma skin damage index and physician global assessment of disease damage: a proof-of-concept study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:373–81.
51. Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1175–85.
52. Kelsey CE, Torok KS. The localized scleroderma cutaneous assessment tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:214–20.
53. 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.
54. Dytoc M, Wat H, Cheung-Lee M, Sawyer D, Ackerman T, Fiorillo L. Evaluation of the efficacy and safety of topical imiquimod 5% for plaque-type morphea: a multicenter, prospective, vehicle-controlled trial. *J Cutan Med Surg.* 2015;19:132–9.
55. Garcia-Romero MT, Laxer R, Pope E. Correlation of clinical tools to determine activity of localized scleroderma in paediatric patients. *Br J Dermatol.* 2016;174:408–10.
56. Baidam EM, Ennis H, Foster HE, Shaw L, Chieng AS, Kelly J, et al. Influence of childhood scleroderma on physical function and quality of life. *J Rheumatol.* 2011;38:167–73.
57. 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.
58. Li SC, Liebling MS, Haines KA, Weiss JE, Prann A. Initial evaluation of an ultrasound measure for assessing the activity of skin lesions in juvenile localized scleroderma. *J Rheumatol.* 2011;38:167–73.
59. Wortsman X, Wortsman J. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:247–56.
60. Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreno L. Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:942–8.
61. Howell KJ, Lavorato A, Visentin MT, Smith RE, Schaefer G, Jones CD, et al. Validation of a protocol for the assessment of skin temperature and blood flow in childhood localised scleroderma. *Skin Res Technol.* 2009;15:346–56.
62. Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, Rudiger A, Denton CP, Zulian F, et al. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3489–95.
63. Martini G, Murray KJ, Howell KJ, Harper J, Atherton D, Woo P, et al. Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1178–82.
64. Birdi N, Shore A, Rush P, Laxer RM, Silverman ED, Krafchik B. Childhood linear scleroderma: a possible role of thermography for evaluation. *J Rheumatol.* 1992;19:968–73.
65. Horger M, Fierlbeck G, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribachev N, Wehrmann M, Claussen CD, et al. MRI findings in deep and generalized morphea (localized scleroderma). *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:32–9.
66. Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, Schmalzing M, Kummerle-Deschner J, Claussen CD, et al. Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology.* 2011;260:817–24.
67. 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.
68. 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.
69. Poff S, Li SC, Kelsey CE, Foeldvari I, Torok KS. Durometry as an outcome measure in juvenile localized scleroderma. *Br J Dermatol.* 2016;174:228–30.
70. Mirsky L, Chakkittakandiyil A, Laxer RM, O’Brien C, Pope E. Relapse after systemic treatment in paediatric morphea. *Br J Dermatol.* 2012;166:443–5.
71. Saxton-Daniels S, Jacobe HT. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol.* 2010;146:1044–5.