

DOI:10.4464/MD.2012.40.1.5003

Morfeas en la infancia: estudio retrospectivo

*Morphea in childhood: a retrospective study***MºL Martínez Martínez¹, JM Azaña Defez¹, M.^a Rodríguez Vázquez¹, C. Faura Berruga¹, MºT López Villaescusa¹, L. Iñiguez de Onzoño²**¹Servicio de Dermatología. ²Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. España.**Correspondencia:**

María Luisa Martínez Martínez
 Servicio de Dermatología
 Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
 C/ Hermanos Falcó, 37
 02006 Albacete. España
 e-mail: mlmartinezm@sescam.jccm.es

Resumen

La morfea es una enfermedad infrecuente, cuya prevalencia no está bien establecida. Nuestro objetivo es determinar las características de los pacientes pediátricos diagnosticados de morfea en nuestro servicio.

Método: Estudio observacional retrospectivo. Registro de los pacientes pediátricos con diagnóstico clínico e histológico de morfea desde enero de 1996 hasta abril de 2010.

Resultados: Trece pacientes en edad pediátrica fueron diagnosticados clínica e histológicamente de morfea, 9 mujeres y 4 hombres, con una media de edad de 12,6 años. El tiempo transcurrido desde el primer signo de morfea hasta el diagnóstico fue de 5,69 meses. La forma clínica más frecuente fue la morfea en placas (61,54%), seguida de generalizada (23,07%) y la lineal (15,38%). Fueron hallados ANA+ en 38,46% y eosinofilia en 23,07% de los pacientes. Se observaron manifestaciones extracutáneas en cuatro pacientes (30,77%); tres casos (23,07%) se acompañaron de clínica neurológica, y dos de enfermedades autoinmunes (15,38%). La evolución de las lesiones fue hacia la resolución en todos los casos, excepto en 3 pacientes (23,08%) que presentaron persistencia de las mismas con episodios de exacerbación.

Discusión y conclusiones: La morfea en la infancia no siempre presenta una evolución benigna hacia la resolución completa. La mayoría de casos presentan una afectación leve y autolimitada, sin embargo este trastorno puede causar una discapacidad funcional permanente y afectación extracutánea.

(MºL Martínez Martínez, JM Azaña Defez, M.^a Rodríguez Vázquez, C. Faura Berruga, MºT López Villaescusa, L. Iñiguez de Onzoño. Morfeas en la infancia: estudio retrospectivo. Med Cutan Iber Lat Am 2012;40(1):11-17)

Palabras clave: Morfea, escleroderma localizada.

Summary

Morphea is an uncommon disease, whose prevalence is not well established. The aim of our study was to determine the clinical features of morphea in pediatric patients diagnosed in our department.

Methods: We retrospectively analyzed pediatric patients with clinical and histological diagnosis of morphea from January 1996 to April 2010.

Results: Thirteen pediatric patients were diagnosed clinically and histologically of morphea, 9 women and 4 men. The mean age was 12,6 years. The time from the first sign of morphea to diagnosis was 5,69 months. The most frequent clinical presentation was plaque morphea (61,54%), followed by generalized (23,07%) and linear (15,38%). ANA were found in 38,46% and eosinophilia in 23,07% of patients. Extracutaneous manifestations were observed in four patients (30,77%); three cases (23,07%) were accompanied by neurological symptoms, and two of autoimmune diseases (15,38%). The outcome was good except in 3 patients (23,08%) who presented persistence of the disease with episodes of exacerbation.

Conclusions: Morphea in childhood does not always have a benign course to complete resolution. Most patients have a mild and self-limited outcome, but this disorder can cause permanent disability and noncutaneous manifestations.

Key words: Morphea, localized scleroderma.

La morfea es una patología infrecuente, con una incidencia de 0,4-2,7 por 100.000 personas[1-3]. Predomina en el sexo femenino y en la raza blanca, con una prevalencia similar en niños y adultos[4-6]. Representa la forma más frecuente de esclerosis en la infancia[7], suponiendo aproximadamente el 0,2% de las derivaciones a las consultas de dermatología pediátrica[8-10]. Se caracteriza por una esclerosis localizada a nivel cutáneo, aunque ocasionalmente puede extenderse a tejido subcutáneo, músculo, hueso, e incluso al sistema nervioso central cuando afecta a región facial o cuero cabelludo. La morfea se puede clasificar según su presentación clínica en cinco variantes: morfea en placa (incluyendo las variantes en placa, guttata, atrofoderma de Pasini y Pierini, queleoidea y liquen escleroso y atrófico), morfea generalizada (más de 4 placas mayores de 3 cm y/o afectación de 2 o más regiones anatómicas, respetando cara y manos)[1], morfea ampollosa, morfea lineal (lineal, *coup de sabre* y hemiatrofia facial progresiva de Parry-Romberg) y morfea profunda (profunda, subcutánea, fascitis eosinofílica y panesclerótica)[11].

El objetivo de nuestro estudio fue determinar las características de los pacientes pediátricos con morfea atendidos en nuestro servicio durante un período de 14 años.



Figura 1. Morfea en placa. Placa brillante de coloración nacada en abdomen.

Material y método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de los pacientes pediátricos (0-18 años) valorados en el servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Albacete desde Enero de 1996 hasta Abril de 2010, con diagnóstico clínico e histológico de morfea de acuerdo con la clasificación de la Clínica Mayo[11]. El listado de los pacientes que cumplían estas características fue obtenido de la base de datos de diagnósticos histológicos del servicio de Anatomía Patológica, por lo que aquellos casos con diagnóstico clínico sin confirmación histológica no fueron incluidos. Los pacientes con criterios compatibles con esclerosis sistémica fueron excluidos. Las variables analizadas se obtuvieron de las historias clínicas de cada uno de los pacientes y fueron: sexo, nacionalidad, edad al inicio de la enfermedad, variante clínica de morfea, distribución de las lesiones, síntomas asociados, manifestaciones extracutáneas, hallazgos histopatológicos, historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes, posibles factores desencadenantes, resultados de laboratorio (hemograma, VSG, PCR, bioquímica, TSH, autoinmunidad y serología de *Borrelia burgdorferi*), tratamiento, curso clínico y tiempo de seguimiento.

Resultados

Trece pacientes en edad pediátrica fueron diagnosticados clínica e histológicamente de morfea durante el período de tiempo estudiado, lo que suponía el 6,5% del total de morfeas en todas las edades. La muestra estaba formada por 9 mujeres (69,23%) y 4 hombres (30,77%), cuyas características se describen en la Tabla 1. La media de edad al diagnóstico fue de 12,6 años (rango 5-18 años, DS ± 3,82). El tiempo transcurrido desde el primer signo de morfea hasta el diagnóstico fue de 5,69 meses (rango 1-18 meses, DS ± 5,72). El tiempo medio de seguimiento fue de 7,13 años (rango 0,66-14 años, DS ± 5,38). La forma clínica más frecuente fue la morfea en placas (61,54%) (Figura 1), seguida de generalizada (23,07%) y la lineal (15,38%). Este último grupo estaba formado por una paciente con una morfea lineal en miembro superior derecho (Figura 2) y un paciente con una morfea en *coup de sabre* (Figura 3). La localización predominante de las lesiones fue en tronco, siendo todas unilaterales excepto en un caso que fue bilateral. Dos pacientes (15,38%) referían síntomas de prurito, el resto fueron asintomáticos. Ningún paciente tenía antecedentes familiares ni personales de enfermedades autoinmunes.

En una paciente (7,69%) se detectó como posible desencadenante asociado al inicio de una morfea lineal una quemadura solar en la zona afecta. En ninguno de los trece pacientes fue positiva la serología para *Borrelia burgdorferi*.

Tabla 1. Características de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad (años)	Localización	Distribución	Síntomas	Farmacéutica	Desencajante	Tiempo de evolución	Manifestaciones extracutáneas/ otros Dx	Enfermedades autoinmunes	Pruebas complementarias	Tratamiento	Tiempo seguimiento	Di con el seguimiento	
1	Varón	5	Abdomen	Unilateral	Purito	Morfea en placas	No	3 meses	No	No	Corticode top.	5 años. Mejoría	Colesteatoma		
2	Varón	7	Región frontal	Unilateral	No	Morfea en cup desable	No	2 meses	Crisis epilepticas	No	Prednisona oral Cloriquina oral	14 años. Persistencia	Rinoconjuntivitis alérgica		
3	Mujer	18	Espalda	Unilateral	No	Morfea en placas	No	1 mes	No	No	Calcipotriol top.	2 años. Mejoría			
4	Mujer	15	MSD	Unilateral	No	Morfea lineal	Quemadura solar	1,5 años	No	No	Hidroxicloroquina oral Corticode top.	13 años. Remisión-exacerbación			
5	Mujer	16	Muslo izquierdo	Unilateral	No	Morfea en placas	No	1 año	No	No	Lipodistrofia segmentaria dermatónica 25-26 ANA 1/160 Eosinofilia 6%				
6	Mujer	16	MNSS	Bilateral	No	Morfea en placas	No	2 meses	Retrasmental	Vitíigo	Cloriquina oral Corticode top. PUVA	11 años. Mejoría			
7	Mujer	13	Torso	Unilateral	No	Morfea en placas	No	3 meses	No	No	ANAL 1/60 Eosinofilia 5,9% IgG 366 Antiperiodidas 232 TSH 7,34	Corticode top.	13 años. Mejoría		
8	Mujer	12	Hemicráneo Muñeca Cuello	Bilateral	No	Morfea Generalizada	No	5 meses	Infiltración a las proteínas de la vaca	No	ANAL 640 Eosinofilia 4,3% Cs 82	Hidroxicloroquina oral Corticode top. PUVA	5 años. Mejoría		
9	Varón	9	Espalda	Unilateral	No	Morfea en placa	No	1 mes	No	No	ANAL 180	Calcipotriol tópico			
10	Varón	15	Muslo izquierdo	Unilateral	No	Morfea en placa	No	1 año	No	No	Corticode top.	2 años. Mejoría			
11	Mujer	12	Espalda	Unilateral	No	Morfea en placa	No	1 mes	Migrañas	No	Normal	Corticode top.	HTA		
12	Mujer	11	Torso Miembros	Bilateral	No	Morfea Generalizada	No	2 meses	Colitis ulcerosa	No	Normal	Pimecolimus top. Corticode top.	1 año. Mejoría		
13	Mujer	15	Torso Avías	Bilateral	Purito	Morfea Generalizada	No	1 año	No	No	Corticode top.	8 meses. Mejoría			
												Corticode top.	13 años. Persistencia	No	



Figura 2. Morfea lineal en miembro superior derecho.

Ningún paciente mostró elevación de los reactantes de fase aguda. El hallazgo de eosinofilia ($n.º$ eosinófilos $> 0,45 \times 10^3/\text{mcl}^3$) no atribuible a otras causas fue encontrado en tres pacientes (23,07%), dos con morfea en placas y uno con una morfea lineal.

Fueron hallados ANA+ en cinco pacientes (38,46%), tres con morfea en placas (ANA: 1/160, 1/640 y 1/80 respectivamente), una morfea lineal (ANA: 1/160) y una morfea generalizada (ANA: 1/40). Ningún paciente presentó positividad para anticuerpos anti-ssDNA, anticuerpos frente a topoisomerasa I (Scl-70), anticuerpos anticentrómero, anti-cardiolipina ni frente a ARN polimerasas I y III. En una paciente fueron positivos los anticuerpos antiperoxidasa sin acompañarse de manifestaciones clínicas. En ningún caso se detectó elevación del factor reumatoide.

Se observaron manifestaciones extracutáneas en cuatro pacientes (30,77%). Tres casos (23,07%) se acompañaron de clínica neurológica, consistentes en crisis epilépticas en una morfea *coup de sabre* junto con migrañas y retraso mental en dos pacientes con morfea en placas. En todos los casos con clínica neurológica los estudios de imagen fueron normales. Se diagnosticaron enfermedades autoinmunes en dos pacientes (15,38%), vitíligo en un paciente con retraso mental y morfea en placas, y colitis ulcerosa en una paciente con morfea generalizada. En el periodo de seguimiento ningún paciente desarrolló síntomas o signos compatibles con esclerosis sistémica.

Un 61,54% de pacientes recibió tratamiento tópico, incluyendo corticoides, calcipotriol y pimecrolimus. El tratamiento sistémico en exclusiva solo fue pautado en un paciente con morfea en *coup de sabre* (7,69%), administrando prednisona oral y cloroquina oral en diferentes momentos evolutivos. En el 30,77% de los casos se adminis-



Figura 3. Morfea en coup de sabre.

tró un tratamiento combinado, tópico más oral, utilizando en dos pacientes además tratamiento con fototerapia (PUVA).

Se produjo la resolución de las lesiones durante el tiempo de seguimiento en un 76,92% de los casos, en un periodo de tiempo medio de 5,27 años (rango 0,66-13 años, $\pm DS 4,68$). Tres del total de pacientes (23,08%) presentaron persistencia del cuadro clínico con episodios de exacerbación. Los casos que no presentaron una evolución benigna (progresión clínica de las lesiones tanto en número como en eritema e induración) correspondían a una morfea lineal en miembro superior derecho, una morfea en *coup de sabre* y una morfea generalizada. El paciente número 2 era un varón de 7 años con una morfea en *coup de sabre* a nivel frontal, con diagnóstico de crisis epilépticas durante el seguimiento y sin acompañarse de enfermedades autoinmunes o alteraciones en las pruebas complementarias. La paciente número 4 se trataba de una mujer de 15 años de edad con una morfea lineal en miembro superior derecho sin clínica extracutánea asociada, pero con ANA positivo 1/160 y eosinofilia del 6% mantenida en el tiempo sin causa aparente que la justificara. Por último, la paciente número 13 era una mujer de 15 años con una morfea generalizada, siendo las pruebas complementarias normales o negativas y sin acompañarse de enfermedades autoinmunes u otras manifestaciones sistémicas.

Comentario

La morfea es una patología poco común tanto en la edad adulta como en la infancia con un predominio femenino ampliamente descrito en la literatura, al igual que ocurre con nuestro estudio[4, 5, 12, 13]. Aproximadamente el 90% de los niños diagnosticados de morfea tienen entre 2 y 14 años[1], estando nuestra media de edad dentro de este

rango y de acuerdo a lo descrito previamente en otras series[14, 15]. Aproximadamente entre un 20-30% de las casos de morfea se inician en la infancia[14].

En una serie de 26 pacientes pediátricos publicada recientemente se describe un predominio de la variante lineal de morfea (69,2%), seguido de las formas en placa (11,5%), generalizada (3,8%) y profunda (3,8%)[12]. La variante clínica más frecuente en nuestros pacientes fue la morfea en placas (61,54%), dato descrito en otro estudio previo[15]. Sin embargo, esta forma de morfea es definida en la literatura como el subtipo más frecuente en adultos, mientras la forma lineal se describe como la predominante en la infancia[4, 5, 13-15]. Una posible teoría que explique este aumento de la variante en placas en la infancia, podría ser la inclusión en nuestro estudio de únicamente los casos de morfea con diagnóstico clínico e histológico. Dado que el diagnóstico de morfea es clínico, la biopsia se obtendría solo en los casos dudosos, que podrían corresponder a las formas en placas en sus estadios iniciales, ya que las lineales presentan un aspecto más característico. De igual modo, la morfea generalizada, una rara variante de morfea que aparece en el 7-9% de pacientes[4, 5], se presentaría en nuestra serie con mayor frecuencia de la esperada.

En la literatura se describen múltiples posibles desencadenantes asociados al inicio de la morfea, tales como antecedentes traumáticos[4, 5], vacunaciones[16], radioterapia[17], fármacos (bleomicina, D-penicilamina, bromocriptina, ibuprofeno o pentazocina)[18, 19], y agentes infecciosos como *Borrelia burgdorferi*[20]. Ninguno de nuestros pacientes presentó serología positiva para *Borrelia*. Solo uno de los trece pacientes refirió como posible desencadenante, una quemadura solar 6 meses antes de la aparición de una morfea lineal en la misma localización.

Los pacientes con morfea presentan ANA positivos entre un 20-80% de los casos, aunque no parecen correlacionarse con la actividad o severidad de la enfermedad[4, 6, 21, 22]. Un 38,46% de nuestros pacientes presentaron ANA positivo, cifra similar a la observada en otras series pediátricas[5, 14]. No fueron hallados anticuerpos antihistona, cuya presencia parece ser más prevalente en morfeas de inicio en la infancia[21]. Según un estudio previo en un 76% de morfeas y un 85% del subtipo generalizada se detecta el anticuerpo antitopoisomerasa II alpha, el cual parece ser más frecuente en los pacientes con morfea que en pacientes con otras enfermedades autoinmunes[23]. No se observaron elevaciones del factor reumatoide en nuestra serie, quizás en relación con la ausencia de clínica articular, con la que se ha observado mayor asociación[5]. Nuestros pacientes presentaron un porcentaje discretamente mayor de eosinofilia (23,07%) en sangre periférica que el documentado en estudios previos (18%)[4].

Las manifestaciones extracutáneas no son raras en los pacientes con morfea. En estudios previos la prevalencia de afectación extracutánea varía entre 22,4%[5, 24] a 78%[14]. En un estudio retrospectivo realizado sobre 750 pacientes pediátricos con morfea, la manifestación más frecuente fue la articular, recogida en un 10% de los casos, seguida de la neurológica (4,4%), oftalmológica (2,1%), vascular (2,4%), autoinmune (1,7%), gastrointestinal (1,6%), respiratoria (0,7%), cardíaca (0,3%) y renal (0,3%)[24]. Nuestros pacientes han presentado manifestaciones extracutáneas en un 30,77% de los casos. En nuestro estudio hemos documentado un 23,07% de manifestaciones neurológicas, frecuencia superior a la observada en la revisión anteriormente citada, pero en concordancia con la comunicada en otros estudios (30,8%)[12]. Algunos autores encuentran una correlación positiva entre la afectación oftalmológica y neurológica en pacientes pediátricos con morfea[25]. Dado que la afectación del sistema nervioso central se produce con mayor frecuencia en pacientes pediátricos con formas lineales afectando cabeza y cuello, estos niños deberían seguir controles oftalmológicos cada 3-4 meses en los primeros 3 años con el fin de detectar posibles complicaciones oculares asintomáticas, entre otras uveítis anterior, episcleritis, glaucoma, xeroftalmia, queratitis y estrabismo[5, 25]. En nuestros pacientes no se observaron alteraciones oculares acompañantes. Respecto a las manifestaciones autoinmunes, éstas se diagnosticaron en 2 casos (15,38%), porcentaje superior al observado en otras series (9,6%)[4], sin embargo se debe de tener en cuenta que se trata de patologías frecuentes en la población general. Ninguno de nuestros pacientes presentó fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, alteraciones en la capilaroscopia ni otros hallazgos sugestivos de esclerosis sistémica. En el periodo de seguimiento ningún paciente desarrolló esta entidad, que aunque muy infrecuente, ha sido descrita su evolución en la literatura[26].

Pese a que ninguno de los pacientes valorados refería antecedentes familiares de autoinmunidad, los estudios afirman que la prevalencia de enfermedades autoinmunes en los familiares de pacientes con morfea parece estar aumentada tanto en adultos (10,6%) como en niños (12-23,8%) respecto a la población general[5, 6].

La tendencia de la morfea a la resolución espontánea en muchos casos, así como la escasa frecuencia de esta entidad y la no existencia de un marcador de actividad de la enfermedad, clínico, analítico, o de técnicas de imagen (ultrasonografía, termografía) universalmente aceptado, conllevan la ausencia de protocolos de tratamiento establecidos. El tratamiento tópico está indicado en aquellos pacientes con morfea en placas sin afectación articular y sin deformidad antiestética o funcional. Entre las opciones dis-

ponibles encontramos el tacrolimus junto con calcipotriol más betametasona e imiquimod[27-30]. La fototerapia constituiría una opción a valorar en los pacientes con morfea generalizada sin afectación articular previa a plantear tratamiento sistémico[27, 31, 32]. En los casos de enfermedad progresiva, morfea lineal a nivel facial o articular, falta de respuesta a tratamiento tópico o afectación subcutánea, muscular, ósea, articular, u otras manifestaciones extracutáneas, estaría indicado el tratamiento sistémico. El principal fármaco en este grupo sería el metotrexato junto con corticoides sistémicos[33-36]. Otras opciones terapéuticas incluirían la fototerapia y el micofenolato mofetilo[27, 37]. En nuestra serie de pacientes destaca el uso de antipalúdicos orales, al no ser actualmente el tratamiento de elección ante morfeas que precisan tratamiento sistémico. Los antipalúdicos orales han sido utilizados con éxito en estudios previos[4] y en nuestra experiencia se acompañaron de la mejoría de las lesiones en 3 de los 5 casos en los que fue utilizado. La utilización de antipalúdicos en lugar de metotrexato, tratamiento que consideramos de elección actualmente, reflejaría la tendencia terapéutica en el momento temporal en el que fueron diagnosticados los pacientes, constituyendo una limitación de los estudios retrospectivos.

Un 23,08% de pacientes mostraron persistencia del cuadro clínico, con episodios de recaídas. Según las series, los pacientes con morfeas presentan un porcentaje de reso-

lución de aproximadamente la mitad de los casos[4]. Sin embargo, un reciente estudio sobre pacientes con morfea de inicio en la infancia informa sobre la persistencia de esta entidad en un 89% de los casos, destacando con ello la naturaleza crónica de esta entidad en muchos de los pacientes afectos[14].

Los datos obtenidos en nuestro trabajo deben ser valorados teniendo en cuenta las limitaciones de éste, entre otras el tratarse de un estudio retrospectivo, el relativo escaso número de pacientes y la ausencia de un tratamiento y seguimiento estandarizado. Por otra parte, consideramos que el número de pacientes diagnosticados de morfea podría ser mayor que el obtenido, constituyendo esto otra limitación a tener en cuenta, dado que únicamente se han tenido en cuenta los casos con diagnóstico histológico, al ser una patología de diagnóstico clínico en la que no siempre se realiza biopsia para estudio histopatológico.

Conclusiones

La morfea es una entidad infrecuente en la infancia, cuyas manifestaciones extracutáneas no son raras. Esta patología no siempre presenta una evolución favorable hacia la resolución completa. Aunque la mayoría de casos presentan una expresión clínica leve y autolimitada, este trastorno puede causar discapacidad funcional permanente y afectación extracutánea.

Bibliografía

1. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 217-28.
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. Murray KJ, Laxer RM. Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 603-24.
4. 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.
5. Julian 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.
6. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobson HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol* 2009; 145: 545-50.
7. Laguna Argente C, García-Melgares Linares ML, Febrer Bosch I. Morfea infantil. *Piel* 2009; 24: 28-34.
8. Horn C, Ilowite NT. Other rheumatic diseases in adolescence: dermatomyositis, scleroderma, overlap syndromes, systemic vasculitis, and panniculitis. *Adolesc Med* 1998; 9: 69-83.
9. Isenberg DA, Black C. ABC of rheumatology: Raynaud's phenomenon, scleroderma, and overlap syndromes. *BMJ* 1995; 310: 795-8.
10. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA Jr. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: a twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 441-5.
11. Peterson LS, Nelson AM, Su WPD. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1068-76.
12. Beltramelli M, Vercellesi P, Frasin A, Gelmetti C, Corona F. Localized Severe Sclero- derma: A Retrospective Study of 26 Pediatric Patients. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 476-80.
13. Toledano C, Rabhi S, Kettaneh A, Fabre B, Fardet L, Tieb KP et al. Localized scleroderma: a series of 52 patients. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 331-6.
14. Saxton-Daniels S, Jacobson HT. An Evaluation of Long-term Outcomes in Adults with Pediatric Onset Morphea. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1044-5.
15. Marzano AV, Menni S, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, Caputo R. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 171-6.
16. Torrelo A, Suárez J, Colmenero I, Azorin D, Perera A, Zambrano A. Deep morphea after vaccination in two young children. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 484-7.
17. Herrmann T, Gunther C, Csere P. Localized morphea—a rare but significant secondary complication following breast cancer radiotherapy. Case report and review of the literature on radiation reaction among patients

- with scleroderma/morphea. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 603-7.
18. Peroni A, Zini A, Braga V, Colato C, Adami S, Girolomoni G. Druginduced morphea: report of a case induced by bicalutamide and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 125-9.
 19. Kraigher O, Brenner S, Tur E. Anti-double-stranded DNA positive unilateral generalized morphea in an adult, possibly exacerbated by ibuprofen. *Arch Dermatol* 2009; 145: 844-6.
 20. Prinz JC, Kutasi Z, Weisenseel P, Poto L, Battayani Z, Ruzicka T. "Borrelia-associated early-onset morphea": a particular type of scleroderma in childhood and adolescence with high titer antinuclear antibodies? Results of a cohort analysis and presentation of three cases. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 248-55.
 21. Arkachaisri T, Fertig N, Pino S, Medsger TA Jr. Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood- and adult-onset linear scleroderma. A single-center study. *J Rheumatol* 2008; 35: 2439-44.
 22. Takehara K, Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 274-9.
 23. Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Anti-DNA topoisomerase II alpha autoantibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 227-32.
 24. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J et al. Localized sclero- derma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2873-81.
 25. Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vittadello F et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1311-4.
 26. Birdi N, Laxer RM, Thorner P, Fritzler MJ, Silverman ED. Localized scleroderma progressing to systemic disease: Case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 410-5.
 27. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 231-42.
 28. Dytooc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 615-8.
 29. Dytooc 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Cox D, O'Regan G, Collins S, Byrne A, Irvine A, Watson R. Juvenile localised scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. *Ir J Med Sci* 2008; 177: 343-6.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.