

Esclerodermia localizada

Clara Giménez-Roca

Servicio de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Giménez Roca C. Esclerodermia localizada. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:163-171.



RESUMEN

La esclerodermia localizada (EL) o morfea incluye diferentes enfermedades escleróticas de la piel. Su variabilidad clínica abarca desde subtipos leves que provocan escasos problemas estéticos hasta subtipos agresivos que dan lugar a complicaciones graves (contracturas importantes o discrepancia de miembros). En la infancia, también se conoce como esclerodermia juvenil localizada. Suele debutar en torno a los 6-9 años y existe un cierto predominio del sexo femenino. Su etiología no es bien conocida, pero se cree que comparte características con la esclerosis sistémica. La clasificación más utilizada incluye cinco subtipos de EL: circunscrita, lineal, mixta, generalizada y panesclerótica. El subtipo más frecuente en la edad pediátrica es la EL lineal. Hasta un 50% de los pacientes pueden presentar manifestaciones extracutáneas, siendo las musculoesqueléticas las más comunes. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, reservándose la biopsia para diferenciar otras entidades o para determinar signos de actividad. Disponemos de diferentes métodos para monitorizar la enfermedad y son importantes para realizar un correcto seguimiento de estos pacientes. Para el manejo de la esclerodermia juvenil localizada se emplean diferentes tratamientos tópicos (calcipotriol, tacrolimus, imiquimod y glucocorticoides) y sistémicos (metotrexato, glucocorticoides y micofenolato mofetilo). La fototerapia también es una opción terapéutica. El curso de la enfermedad suele ser autolimitado, pero un cierto porcentaje de pacientes presenta un curso crónico y recurrente. La EL que debuta en la edad pediátrica suelen acumular un mayor número de secuelas.

Palabras clave: esclerodermia juvenil localizada; esclerodermia localizada; morfea; infancia; esclerodermia lineal; metotrexato.

Localized scleroderma

ABSTRACT

Localized scleroderma (LS) or morphea is an umbrella term encompassing different sclerotic skin diseases. Its clinical spectrum ranges from mild subtypes with few aesthetic problems to aggressive subtypes with severe complications (important joint contractures or limb length discrepancies). When it occurs in childhood, it is also known as localized juvenile scleroderma. It usually has onset at age 6 to 9 years and is more common in girls. Its aetiology is not well known, but it seems to share features with systemic sclerosis. The most widely used classification includes five subtypes of LS: circumscribed, linear, mixed, generalized and pansclerotic. In the paediatric population, the most frequent subtype is linear LS. Up to 50% of patients have extracutaneous manifestations, most commonly musculoskeletal. The diagnosis is based on clinical findings, and biopsy is reserved for differential diagnosis or to assess disease activity. Different methods are available to monitor the disease, and they are important for the appropriate followup of these patients. The management of localized juvenile scleroderma includes different topical agents (calcipotriol, tacrolimus, imiquimod and corticosteroids) and systemic agents (methotrexate, corticosteroids and mycophenolate mofetil). Phototherapy is another treatment option. The disease is usually self-limiting, but some patients have chronic and recurrent courses. Paediatric patients tend to develop a greater number of sequelae.

Key words: localized juvenile scleroderma; localized scleroderma; morphea; childhood; linear scleroderma; methotrexate.

1. CONCEPTO DE ESCLERODERMIA

El término esclerodermia está compuesto por los términos griegos *skleros* y *dermis*, que significan piel dura. Se caracteriza por un aumento en la producción de colágeno que da lugar a fibrosis de la piel y de otros órganos. Puede asociar atrofia del tejido subcutáneo o de los tejidos profundos.

Las esclerodermias se clasifican en:

- **Esclerodermia localizada** (también conocida como morfea): esclerodermia que afecta exclusivamente a la piel sin afectar a órganos internos.
- **Esclerodermia sistémica:** esclerodermia que afecta a la piel y a órganos internos.
- **Síndromes esclerodermiformes:** diferentes enfermedades que se caracterizan por presentar piel dura como en la esclerodermia, pero que tienen una etiopatogenia diferente.
- **Síndromes de overlap:** esclerodermias asociadas a otras enfermedades autoinmunes.
- La **esclerodermia localizada** (EL) es aquella enfermedad en la que existe un endurecimiento de la piel, pero la afectación de órganos internos es infrecuente. En la infancia

también se conoce como esclerodermia juvenil localizada.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la esclerodermia juvenil localizada se estima entre 0,34 a 2,7 casos por 100 000 al año¹ y es la forma de esclerodermia más frecuente en la infancia. Generalmente debuta entre los 6-9 años¹⁻³, a pesar de que puede aparecer desde los primeros años hasta la edad adulta. Suele existir un retraso en el diagnóstico con una media de 12-18 meses^{2,3}. Predomina en el sexo femenino (2-3:1) y es más frecuente en la raza caucásica¹⁻³.

3. PATOGENIA

La etiopatogenia es desconocida, pero comparte varias características con la esclerodermia sistémica. Se cree que existe una interacción entre individuos genéticamente predispuestos y factores ambientales que da lugar a una inflamación local, seguida de un aumento de la producción de colágeno que, finalmente, se deposita en la piel.

Las respuestas mediadas por los linfocitos Th-1 y Th-17 son características de las fases iniciales de la enfermedad, mientras que las respuestas mediadas por los Th-2 parecen relacionarse con la fase de daño y fibrosis⁴.

No se ha descrito ninguna mutación genética relacionada, pero se han descrito antecedentes familiares de enfermedades reumatológicas y autoinmunitarias en un 12,1-24,3% de los pacientes^{2,3}.

Parece que la presencia de factores ambientales (mecánicos, farmacológicos o infecciosos)

próximos al inicio de la enfermedad podría tener una relación con el debut, siendo los mecánicos (traumatismo accidental, picadura de insecto o vacuna) los más prevalentes^{2,3}.

4. CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Desde la primera clasificación propuesta por Peterson *et al.*, se han propuesto diferentes clasificaciones. La más utilizada y aceptada en reumatología pediátrica ha sido la propuesta por M. Laxer *et al.* (**Tabla 1**)⁵, ya que excluye diagnósticos dudosos como los síndromes esclerodermiformes (atrofodermia de Pasini y Pierini, liquen escleroatrófico y la fascitis eosinofílica) e incluye el subtipo de esclerodermia mixta (muy frecuente en la edad pediátrica)². Pero aún no existen unos criterios uniformes para clasificar la esclerodermia localizada.

El subtipo más frecuente en la población pediátrica es la esclerodermia lineal (41,8-66,7%), seguido de la morfea circunscrita (15-37%), de la mixta (3-23%) y de la generalizada (6,6-11%)⁴. La morfea panesclerótica es muy rara, pero a la vez muy agresiva (**Figura 1**)^{4,5}.

En las fases iniciales, las lesiones cutáneas presentan una fase inflamatoria que se traduce con placas eritematosas o violáceas con una textura de la piel normal o prácticamente normal. A medida que avanza la enfermedad la fibrosis progresa y las lesiones se muestran más induradas, con un área central de color blanco-amarillento o nacarado, brillante y con un margen eritematoso o violáceo llamado *lilac ring*. Más adelante los signos de daño se hacen más evidentes, incluyendo cambios post-inflamatorios de la pigmentación de la piel (hiperpigmentación o

Tabla 1. Clasificación preliminar de la esclerodermia localizada juvenil adaptada de Laxer y Zulian (2006)⁵

Tipo	Subtipo	Descripción
Morfea circunscrita	Superficial	Placas redondeadas u ovaladas, induradas, rodeadas de un halo violáceo (<i>lilac ring</i>). Están confinadas en la dermis o epidermis, aunque ocasionalmente pueden afectar a la zona más superficial del tejido celular subcutáneo. Pueden ser únicas o múltiples
	Profunda	Placas profundas, redondeadas u ovaladas, induradas, que afectan al tejido celular subcutáneo, pudiendo alcanzar la fascia muscular o el músculo subyacente. Pueden ser únicas o múltiples
Esclerodermia lineal	Tronco/ extremidades	Induración lineal, generalmente unilateral. Afecta a dermis y tejido celular subcutáneo y en ocasiones, músculo o hueso subyacentes
	Cabeza	Morfea en <i>coup de sabre</i> (MCS): induración lineal en la frente o cuero cabelludo, generalmente unilateral y paramedial, pudiendo afectar el músculo y el hueso subyacentes Síndrome de Parry-Romberg (SPR) o atrofia hemifacial progresiva: pérdida de tejido que afecta a la dermis, subcutis, musculatura facial y lingual e incluso glándula parotídea y el hueso, localizado en un lado de la cara, inferiormente a la frente. Con frecuencia sin cambios epidérmicos
Morfea generalizada		Presencia de placas de morfea en número ≥ 4 , de >3 cm de diámetro, que van confluyendo hasta alcanzar al menos 2 de los 7 sitios anatómicos (cabeza-cuello, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, parte anterior del tronco, parte posterior del tronco, extremidad inferior derecha, extremidad inferior izquierda)
Morfea panesclerótica		Afectación circunferencial de todo el grosor de la piel, subcutis, músculo y hueso, pudiendo localizarse en el tronco, las extremidades, la cara o el cuero cabelludo y respetando las palmas y las plantas. No se afectan órganos internos
Morfea mixta		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)

Figura 1. Subtipos de esclerodermia localizada: morfea circunscrita (a), lineal de extremidades (b), morfea en coup de sabre (c), síndrome de Parry-Romberg (d), morfea generalizada (e) y morfea panesclerótica (f)⁵



hipopigmentación), atrofia de la epidermis (piel brillante con visualización de los vasos venosos), atrofia de la dermis (pérdida de folículos pilosos, estructuras anexiales y áreas atróficas con depresión central), pérdida de tejido subcutáneo y adelgazamiento progresivo de la piel. Las lesiones de la cabeza del subtipo morfea en Coup de Sabre (MCS) pueden acompañarse de alopecia en el cuero cabelludo o en los anejos (pestañas, cejas...) y las del subtipo síndrome de Parry-Romberg (SPR) asocian una atrofia subcutánea, generalmente, sin cambios en la piel superficial.

5. MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS

Un 20-40% de los pacientes presentan manifestaciones extracutáneas^{3,6}. Pueden aparecer en cualquier subtipo, pero algunos tienen más riesgo de presentarlas. Suelen encontrarse en el lugar anatómico de la lesión, pero hasta en un 25% de los casos están en zonas alejadas⁶.

Las manifestaciones musculoesqueléticas son las más frecuentes e incluyen, sobre todo, artalgias y artritis no erosiva^{5,6}. En menor medida, también se han observado contracturas, dismetrías y escoliosis. Se suelen asociar a pacientes con esclerodermia lineal de extremidades y con morfeas panescleróticas, pero pueden aparecer en cualquier subtipo. También se han descrito casos de miositis y atrofia muscular. Es importante realizar una exploración articular y muscular al diagnóstico y durante el seguimiento a los pacientes con EL. Los defectos pueden llegar a ser muy desfigurantes, sobre todo en pacientes con dismetrías de miembros inferiores (**Figura 2**) y con atrofia hemifacial⁶.

Los subtipos que afectan a la cabeza se relacionan con problemas neurológicos, oculares

Figura 2. Atrofia cutánea y subcutánea de extremidad inferior derecha con disimetría de miembros inferiores en paciente con morfea lineal que evolucionó a panesclerótica^{5,6}



y odontológicos. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son la cefalea y las convulsiones⁶. Otras manifestaciones descritas son problemas neuropsiquiátricos, neurocognitivos y parálisis de nervios craneales. Estos pacientes pueden presentar alteraciones en la resonancia magnética con diferente traducción clínica. Por ese motivo, en aquellos pacientes con lesiones que afectan a la cara o la cabeza, o con síntomas neurológicos, se recomienda realizar una resonancia magnética con contraste. Las manifestaciones oculares más prevalentes son la uveítis, la episcleritis y las alteraciones de los párpados y anejos oculares^{4,6}. Con menor frecuencia se han descrito casos de estrabismo paralítico, queratitis, glaucoma, enftalmos, hemianopsia y papiledema. Dado que algunos de estos defectos oculares pueden ser asintomáticos, los pacientes que presen-

tan estos subtipos de EL deberían realizar controles oftalmológicos de forma periódica. Las manifestaciones maxilofaciales se observan en aquellos pacientes que presentan subtipos en los que se ve afectada la cara. Las más frecuentes son los problemas de maloclusión y la hipoplasia mandibular o maxilar⁴. También se recomiendan controles periódicos con odontología o maxilofacial en estos pacientes.

La manifestación vascular más frecuente es el fenómeno de Raynaud y suele ir asociado a otras manifestaciones extracutáneas⁶.

Las manifestaciones gastrointestinales, pulmonares, cardíacas y renales son poco frecuentes en la EL⁴.

6. DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos. La biopsia cutánea no se debe realizar de rutina, aunque a veces es necesaria para diferenciar una EL de otras condiciones o para determinar si hay signos de actividad⁴.

La biopsia se debe realizar con un *punch*. Aportará más información si se realiza en una lesión activa o inflamatoria (borde eritematoso) y, si se trata de una lesión profunda, se debe llegar al tejido subcutáneo. Las lesiones inflamatorias se caracterizan por presentar infiltrados perivasculares y perianexiales con predominio linfocitario y, raramente, células plasmáticas y eosinófilos en la dermis reticular. Se puede observar una dermis edematosa, con fibras de colágeno dañadas y haces de colágeno engrosados. En lesiones más avanzadas, el infiltrado inflamatorio puede ser mínimo o ausente y

progresivamente es sustituido por abundantes haces de colágeno. Los anejos cutáneos se ven atrofiados, el tejido subcutáneo atrapado en la dermis por las fibras de colágeno y las paredes de los vasos sanguíneos engrosadas.

No existen hallazgos de laboratorio característicos. Algunos pacientes presentan autoanticuerpos, pero no se relacionan con la actividad, el curso ni el pronóstico de la enfermedad. Se puede observar aumento de los reactantes de fase aguda, eosinofilia y aumento de la creatinina quinasa en los pacientes con subtipos más severos y extensos.

Disponemos de métodos para monitorizar la evolución de la enfermedad y son esenciales para realizar un correcto seguimiento de estos pacientes. Es importante evaluar los signos de actividad periódicamente, ya que el tratamiento inmunosupresor es efectivo en esta fase y no en la fase esclerótica. Asimismo, la especificidad de los signos clínicos de actividad es escasa y parece que no existe un signo patognomónico. Así que es importante valorar diferentes características de una misma lesión para realizar una monitorización clínica correcta. Por otro lado, los signos de daño no indican inactividad clínica, ya que pueden coexistir con los signos de actividad⁷.

Una herramienta clínica validada en población pediátrica y recomendada para valorar la afectación cutánea en la esclerodermia localizada es Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT)⁸. Incluye una escala para valorar la actividad (modified Localized Scleroderma Severity Index [mLoSSI]) y otra, para valorar el daño (Localized scleroderma Skin Damage Index [LoSDI]) en 18 partes anatómicas diferentes. El mLoSSI evalúa la evolución de la enfermedad, el eritema y el endu-

recimiento de la piel; mientras que el mLoSDI evalúa la atrofia cutánea y subcutánea, y los cambios de pigmentación de la piel. También incluye la valoración global de la actividad y del daño por parte del médico (PGA-A y PGA-D). Presenta buena correlación inter- e intraindividual por parte del investigador.

Existen otras escalas clínicas como el modified Rodnan Skin Score (mRSS) y el Dyspigmentation, Induration, Erythema and Telangiectasia (DIET).

Por otro lado, disponemos de otros métodos de monitorización con diferentes grados de evidencia científica⁴:

- Computerized Skin Score (CSS): se trata de un sistema informatizado que mide la lesión y estima su extensión respecto la superficie corporal total.
- El durómetro es un instrumento que mide la firmeza de la piel, pero su uso se ve limitado por algunos tipos de lesión.
- La resonancia magnética puede mostrar un engrosamiento de la dermis profunda en lesiones activas y afectación muscular o articular en pacientes seleccionados, pero no es un método preciso para valorar la afectación cutánea superficial.
- La ecografía de alta resolución puede valorar signos de actividad en capas superficiales e intermedias a través de la ecogenicidad (indica presencia de fibrosis), del incremento del flujo vascular (se relaciona con la inflamación) y de la pérdida de tejido subcutáneo. Se ve limitada porque es un método que depende del operador y por la falta de escalas estandarizadas.

- La termografía es una técnica que nos permite evaluar de forma sensible las lesiones más activas (calientes) a través de radiación infrarroja, pero presenta una especificidad limitada para las lesiones faciales, las del cuero cabelludo y las más atróficas.

7. TRATAMIENTO

No existen guías clínicas estandarizadas para el tratamiento de la esclerodermia juvenil localizada. Existe una amplia variabilidad terapéutica. Los reumatólogos pediátricos apuestan por tratamientos inmunosupresores sistémicos en aquellos pacientes con EL moderada-grave, que incluiría la mayoría de pacientes con la excepción de las morfeas circunscritas superficiales. Mientras que los dermatólogos están más a favor de los tratamientos tópicos y de la fototerapia, limitando el uso de los tratamientos sistémicos para aquellos pacientes con afectación más grave.

La morfea circunscrita superficial que no presenta riesgo de afectación articular ni estético se trata exclusivamente con tratamiento tópico. Disponemos de diferentes opciones: el calcipotriol al 0,005%, los corticoides, los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus al 0,1%) y el imiquimod al 5%⁴.

Para el resto de subtipos se recomienda el tratamiento sistémico. Un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo mostró que el metotrexato (MTX) asociado a corticosteroides sistémicos durante los primeros 3-4 meses de tratamiento es eficaz y seguro en la EL⁹. No hay un consenso en las pautas terapéuticas existiendo múltiples variaciones en la forma de administración y en la dosis uti-

lizada. El grupo Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) presentó tres pautas de tratamiento basadas en el uso de MTX con o sin corticosteroides sistémicos¹⁰. La dosis más aceptada de MTX es de 15 mg/m²/semana (máximo 25 mg) y las de corticoides sistémicos 1-2 mg/kg/d durante 2-3 meses con descenso progresivo posterior, o *bolus* de metilprednisolona por vía endovenosa a 15-30 mg/kg (máximo 1 gramo), 3 días consecutivos, que pueden repetirse mensualmente en función de la gravedad y respuesta. La duración óptima del tratamiento tampoco está definida, pero se recomienda mantenerlo un mínimo de dos años desde la inactividad clínica para asegurar una remisión más prolongada de la enfermedad¹¹.

El micofenolato mofetilo (MMF) es una alternativa para aquellos pacientes que son corticodependientes, o que no toleran o presentan una mala respuesta al tratamiento con MTX. Un estudio retrospectivo realizado en pacientes pediátricos con EL grave y refractaria al tratamiento demostró que el tratamiento con MMF era eficaz y seguro en estos pacientes¹². La dosis recomendada es la utilizada por la U.S. Food and Drug Administration en la enfermedad renal pediátrica (600 mg dos veces al día para los pacientes por debajo de 1,25 m²; 750 mg dos veces al día para los pacientes 1,25 m² y 1,5 m²; y 1000 mg dos veces al día para los pacientes por encima de 1,5 m²).

Hasta la fecha no hay estudios publicados con otros inmunomoduladores o fármacos biológicos, pero existen casos clínicos resistentes al tratamiento convencional tratados con tacrolimus, ciclofosfamida y fármacos biológicos (inhibidores del factor de necrosis tumoral y de la interleucina 6) con buenos resultados.

La fototerapia con bandas estrechas ultravioleta B (UVB), ultravioleta A1 (UVA1) en diferentes dosis y la fotoquimioterapia con psoraleno (PUVA) han demostrado ser eficaces en la EL. Su uso en Pediatría debe ser limitado por los efectos secundarios a largo plazo, como el riesgo de malignización y el envejecimiento cutáneo⁴.

Existen opciones de reconstrucción quirúrgica para los pacientes que presentan una atrofia importante o deformidades asociadas, como la morfea panesclerótica y los subtipos de esclerodermia lineal que afectan a la cara (MCS/SPR). Se recomienda realizarla cuando la enfermedad se encuentra inactiva y se ha completado el crecimiento⁴.

8. PRONÓSTICO

Los pacientes con EL no evolucionan a esclerodermia sistémica⁶. La mayoría presentan un curso autolimitado de la enfermedad en 3-5 años, pero en un porcentaje variable persiste actividad a largo plazo^{4,13}. La muerte es muy rara, limitándose a pacientes con morfea panesclerótica y úlceras cutáneas complicadas (sepsis o malignización).

La tasa de recaída al retirar el tratamiento se observa alrededor de un 27%, sobre todo en los primeros 2 años tras la remisión clínica (sin signos de actividad tras 6 meses de tratamiento)¹³. El subtipo lineal de extremidades es el que parece recaer con más frecuencia independientemente de otros factores, por lo que requiere un seguimiento más estrecho a largo plazo. Asimismo, los pacientes que debutan en la edad pediátrica suelen presentar un daño acumulado superior a los pacientes que lo hacen en la edad adulta.

Las secuelas más frecuentes son la atrofia cutánea y subcutánea, los cambios de pigmentación de la piel, las contracturas y las discrepancias de extremidades. La morfea panesclerótica es la que tiene peor pronóstico, ya que suele tener mala respuesta al tratamiento y da lugar a una atrofia extensa y grave, a contracturas o a ulceración cutánea⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Zulian F, Athreya B, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punnaro MG, *et al.* Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology.* 2006;45:614-20.
- Christen-Zaech S, Hakim M, Afsar F, Paller A. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:385-96.
- Li SC, Pope E. Localized scleroderma. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (eds.). *Textbook of pediatric rheumatology.* 7.^a ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 406-17.
- Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(6):606-13.
- Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, *et al.* Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2873-81.
- Li SC, Li X, Pope E, Stewart K, Higgins GC, Rabinovich CE, *et al.* New features for measuring disease activity in pediatric localized scleroderma. *J Rheumatol.* 2018;45:1680-8.
- Kelsey CE, Torok KS. The localized scleroderma cutaneous assessment tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):214-20.
- 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(7):1998-2006.
- Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu FM, 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.* 2012;64(8):1175-85.
- 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 Rheum.* 2012;67(6):1151-6.
- 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.* 2009;48:1410-3.
- Mertens JS, Seyger MM, Kievit W, Hoppenreijns EP, Jansen TL, van de Kerkhof PC, *et al.* Disease recurrence in localized scleroderma: a retrospective analysis of 344 patients with pediatric-or adult-onset disease. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):722-8.