

SCLERODERMIA LA COPIL

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu“, București

REZUMAT

Articolul trece în revistă variatele aspecte clinice, paraclinice și terapeutice ale sclerodermiei la copil. Sunt prezentate cele două aspecte ale sale: scleroza sistemică juvenilă și sclerodermia localizată juvenilă.

Cuvinte cheie: Sclerodermie; copil

ABSTRACT

Scleroderma in children

This article discusses the various clinical, laboratory, and therapeutic aspects of systemic sclerosis and localized scleroderma in children.

Keywords: Scleroderma; children

Sclerodermia juvenilă este o boală reumatică autoimună multisistemică care este clasificată în două categorii principale: *sclerodermia localizată (morfea)* caracterizată prin scleroza tegumentelor fără implicare vasculară și a organelor interne și *scleroza sistemică* caracterizată prin scleroza difuză a tegumentelor ce implică mai multe sedii ale corpului asociată cu afectarea organelor interne.

1. SCLEROZA SISTEMICĂ JUVENILĂ

Scleroza sistemică juvenilă este o boală cronică multisistemică a țesutului conjunctiv caracterizată prin modificări sclerodermatoase ale tegumentelor și anomalii extinse ale viscerelor. Leziunile cutanate debutează la extremități, printr-un edem al pulpei degetelor. Îngroșarea și duritatea fibroasă a tegumentelor se însoțește de modificările fibroase ale organelor interne (esofagul, tractul intestinal, cordul, plămânii și rinichii).

1.1. Clasificare

În conformitate cu clasificarea din 1980 a *American College of Rheumatology* la adulți, diagnosticul de scleroză sistemică necesită prezența fie a unui criteriu major – sclerodermie difuză ce afectează ariile proximale ale articulațiilor metacarpofalangiene sau metatarso-falangiene, fie a două criterii minore – sclerodactilie, cicatrici adânci ale degetelor, fibroză a ambelor baze pulmonare.

Această clasificare a fost desemnată a fi specifică mai degrabă decât sensibilă în minimalizarea constatărilor fals pozitive.

Folosirea largă ulterioară a examenului microscopic al capilarelor șanțului unghial, a testelor serologice autoimune, mult mai precise, și depistarea precoce a manifestărilor sindromului Raynaud la pacienții care, peste ani, vor dezvolta scleroză sistemică – au demonstrat necesitatea utilizării acestora pentru o clasificare mai cuprinzătoare.

Datorită acestor date noi și a lipsei unei clasificări acceptabile la copiii cu scleroză sistemică, Societatea Europeană de Reumatologie Pediatrică (*PRES – Pediatric Rheumatology European Society*) a stabilit criteriile care permit clasificarea grupelor omogene de pacienți cu scleroză sistemică juvenilă pe baza manifestărilor clinice și parametrilor de laborator. O conferință de consens ce a inclus reumatologi pediatri, reumatologi de adulți și dermatologi a stabilit între 3-6 iunie 2004 la Padua – Italia criteriile de clasificare a sclerozei sistemice juvenile (Zulian și colab, 2004) (tabelul 1).

1.2. Epidemiologie

Scleroza sistemică, în general, are o incidență anuală ce variază între 0,45-1,9/100.000 și o prevalență de aproximativ 15-24/100.000 (Mayes, 2003). Debutul în copilărie este neobișnuit: copiii sub vârsta de 10 ani reprezintă sub 2% din toate cazurile și se estimează că sub 10% din toți pacienții

Tabelul 1

Criteriile preliminare de clasificare a sclerozei sistemice juvenile

<p>1. Criterii majore</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scleroză/indurație • Sclerodactilie • Sindrom Raynaud <p>2. Criterii minore</p> <p><i>Vaculare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Modificări ale capilarelor patului unghial • Ulcerații digitale <p><i>Gastrointestinale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfagia • Refluxul gastroesofagian <p><i>Renale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Crize renale • Hipertensiune arterială instalată recent <p><i>Cardiace</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aritmii • Insuficiență cardiacă <p><i>Respiratorii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibroză pulmonară (evidentă clar pe CT/ radiografie) • Difuziune pulmonară (pulmonary diffusion - DLCO) • Hipertensiune pulmonară <p><i>Musculoscheletice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Afectarea musculaturii scheletice • Artrită • Miozită <p><i>Neurologice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatie • Sindromul de tunel carpian <p><i>Serologice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticorpi antinucleari • Anticorpi specifici pentru sclerodermia specifică (Scl-70, Anticentromer, PM-Scl)

au scleroză sistemică înainte de vârsta de 20 de ani (Black, 1999). Date epidemiologice mai precise asupra sclerozei sistemice juvenile sunt absente.

1.3. Etiologie și patogenie

Cauza sclerozei sistemice este necunoscută în ciuda unor progrese semnificative în înțelegerea mecanismelor patogenice (Jimenez și colab, 2004). Boala poate fi prezentată ca un proces tripartit în care disfuncția sistemului imun, endoteliului și fibroblaștilor sunt în mod obișnuit implicate într-un proces caracterizat predominant prin fibroză.

Imunitatea celulară joacă un rol major în inițierea sclerodermiei. Acest rol este indicat clar de: prezența infiltratelor cu mononucleare în leziunile precoce; alterarea funcției celulelor T-helper și celulelor *natural-killer*; eliberarea de variate citokine, chemokine și a factorilor de creștere. Infiltratele cu celule mononucleare, eliberarea diverselor citokine și chemokine au efecte atât asupra celulelor endoteliale cât și a fibroblaștilor.

O serie de factori de creștere, cum ar fi TGF- β (*transforming growth factor β*) și factorul de creștere al țesutului conjunctiv au fost, de asemenea, notați în tegumentele pacienților cu sclerodermie. Aceștia stimulează sinteza componentelor matricei extracelulare și „promovează” fibroza (Abraham și colab, 2000; Varga și colab, 1987; Stratton și colab, 2001; Gore-Hyer și colab, 2003). Diverse citokine (interleukinele (IL) – 1, -2, -4, -6, -8, -12 sunt crescute în serul sanguin al pacienților cu sclerodermie sau în tegumentele acestora (IL -4, -6 și -8) (Sato și colab, 2000; Hasegawa și colab, 1999; Needleman și colab, 1992; Atamas și colab, 1999). Citokinele specifice ca factorul de necroză tumorală (TNF) promovează fibroza. Altele, ca interferonul γ sunt supresori potenți ai sintezei de colagen (fig. 1).

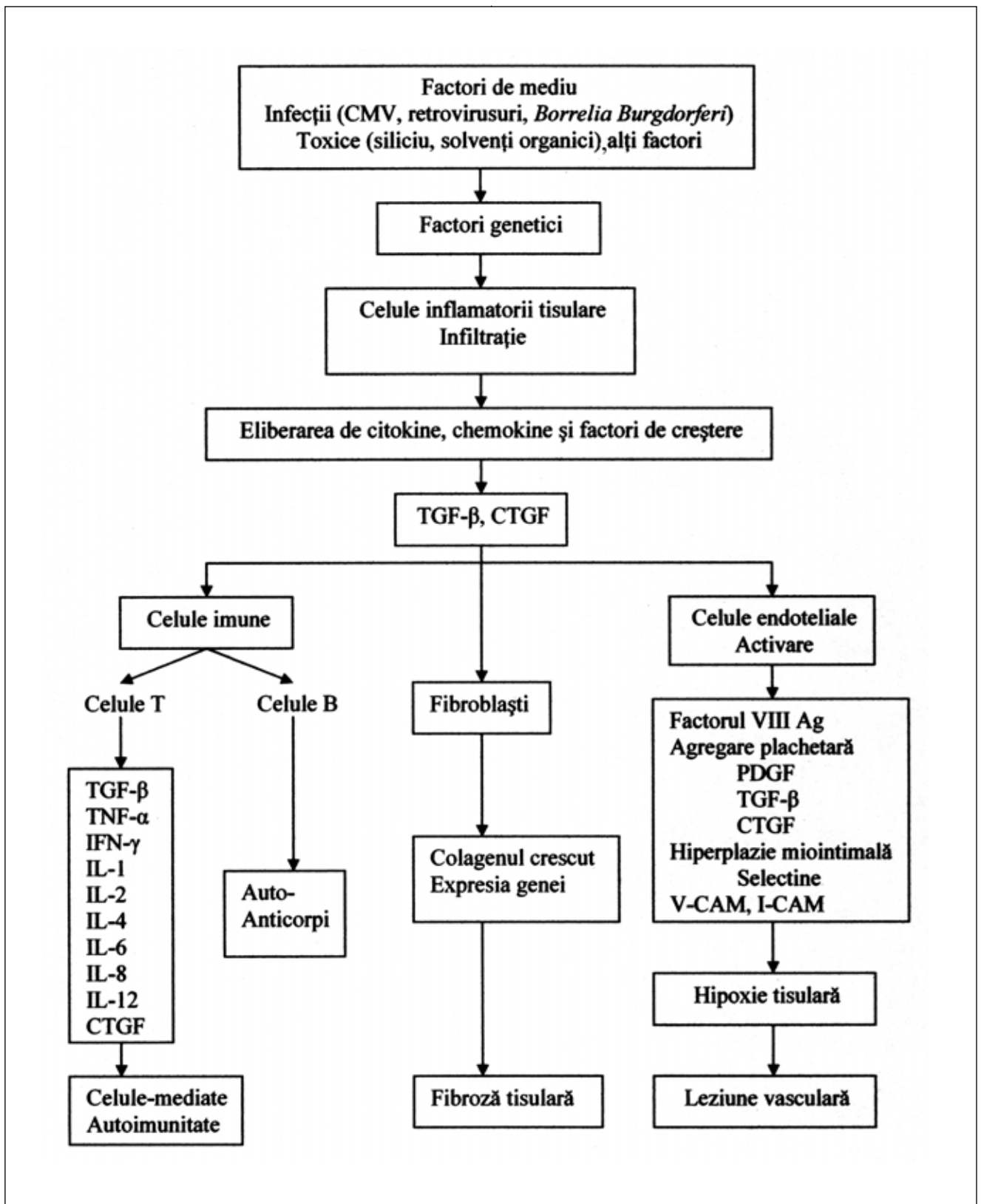
Evidența că celulele endoteliale sunt lezate este procurată de creșterea nivelului F1 VIII – *related antigen*, de diminuarea enzimei plasmatice *angiotensin-converting* (ACE) și de accelerarea apoptozei celulelor endoteliale (Matucci-Cerinic și colab, 1990; Kahaleb și colab, 1981; Sgone și colab, 1996). Injuria microvasculară conduce la fibroza intimei arteriole și la stenozarea lumenului vascular, care determină leziuni ischemice.

Microchimerismul, prezența la un individ a unui nivel foarte mic de celule derivate de la diferiți indivizi, a fost postulat ca o posibilă cauză de sclerodermie. Această ipoteză a fost luată în considerație datorită unor frecvente împrejurări întâmplătoare a implicării tegumentelor sclerodermatoase la pacienții cu boală greșă-contra-gazdă. Deși microchimerismul poate fi identificat la persoanele normale, celulele *chimerice* sunt crescute ca număr la pacienții cu sclerodermie și sunt mult mai asemănătoare cu celulele materne decât cu cele ale persoanelor normale (Ohtsuka și colab, 2001; Nelson și colab, 1998). Aceste studii conchid că reacțiile greșă contra gazdă antimaterne la făt pot juca un rol important în patogenia sclerodermiei (Arlett și colab, 1998).

1.4. Manifestări clinice

1.4.1. Semne precoce și simptome

Semnele și simptomele sclerozei sistemice juvenile sunt prezentate în tabelul 2. Debutul este frecvent caracterizat prin dezvoltarea fenomenului Raynaud și etanșeitatea, subțierea și atrofia tegumentelor mâinilor și feței (Goel și colab, 1974; Jaffe și colab, 1961; Cassidy și colab, 1977). Frecvent diagnosticul este întârziat ani de zile, datorită aspectului frust al tabloului clinic și al debutului insidios al anomaliilor cutanate (Martini și colab, 2003; Cassidy și colab, 1977; Suarez-Almazor și colab, 1985; Hanson și colab, 1976).

**Figura 1**

Secvența evenimentelor implicate în scleroza sistemică juvenilă la debut
 CMV = human cytomegalovirus; CTGF = connective tissue growth factor;

ICAM-1 = intracellular adhesion molecule-1; IFN-γ = interferon-γ;

PDGF = platelet-derived growth factor; VCAM = vascular cell adhesion molecule-1.

Reprodus după: Zulian F, modificat după Jimenez SA, Derk CT – Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis, Ann Intern Med, 2004, 160, 37–50.

Modificările cutanate caracteristice se desfășoară într-o secvență ce debutează cu edem, urmat de indurație și scleroză ce determină o marcată „îngroșare” și contractură și în final conducând la atrofia. În cursul fazei sclerotice, tegumentele devin vâscoase ca textură, în tensiune, dure și legate de structurile subcutanate. Acest fenomen este în particular notabil la nivelul tegumentelor degetelor și feței; expresia caracteristică a aspectului tegumentelor poate fi prima cheie a diagnosticului.

Consecințele pe termen lung ale edemului și sclerozei sunt atrofia tegumentelor și anexelor, acompaniate de arii de hipopigmentare sau hiperpigmentare și, adesea, prin depozitarea de săruri de calciu în țesuturile subcutanate (Lababidi și colab, 1991).

Tabelul 2

Semne și simptome la copiii cu scleroză sistemică (după Martini și colab, 2003; Goel și colab, 1974; Lababidi și colab, 1991)

Semne și simptome	% pacienți (N=164)
Tegumente în tensiune	84,4
Fenomen Raynaud	72,4
Artralгии	32,2
„Slăbiciune”/insuficiență musculară și durere	17,1
Calcificări subcutanate	10,2
Disfagie	15,5
Dispnee	14,1

Telangiectaziile, caracteristice sclerozei sistemice juvenile, sunt fine dilatații maculare ale tegumentelor sau membranelor mucoase ale vaselor sanguine. Cutele periunghiale sunt frecvent cele mai evidente sedii precoce și la examenul cu un oftalmoscop se constată capilare tortuoase, cu aspect de anse dilatate și ocazional cu arhitectură distorsionată (Spencer-Green și colab, 1983). Ampretele digitale, câteodată cu ulceratii, apar la nivelul pulpei vârfului degetelor ca rezultat al ischemiei.

Fenomenul Raynaud apare la 80-90% dintre copii și este deseori simptomul inițial al bolii, în unele cazuri fiind anterior altor manifestări clinice cu ani de zile (Duffy și colab, 1989). Fenomenul Raynaud este mult mai comun la nivelul degetelor de la mâini decât în alte părți ale corpului, dar el poate fi observat și la degetele de la picioare, ocazional la nivelul urechilor, vârful nasului, buzelor și limbii.

Simptomele musculo-scheletice sunt comune în scleroza sistemică juvenilă și în mod caracteristic apar la sau aproape de debutul bolii. Printre cei 127 copii cu scleroză sistemică juvenilă din *Padna International data-base of Press*, 36% au simptome musculo-scheletice în cursul evoluției bolii (Martini

și colab, 2003). Artralgiile sunt de obicei ușoare și tranzitorii; contracturile articulare apar cel mai comun la nivelul articulațiilor interfalangiene proximale și la nivelul articulației cotului, dar și alte articulații pot fi afectate. Inflamația musculară poate apărea la 38% din copii și pare să fie o manifestare caracteristică a bolii la copii (Arkachaisri și colab, 2004). Afectarea tractului gastrointestinal superior este prezentă la aproape 40% dintre pacienți în evoluția bolii; disfagia poate fi unul din semnele prezente la 14% dintre copii (Martini și colab, 2003). Disfagia, în mod tipic, este determinată de dismotilitatea esofagiană și de refluxul gastroesofagian. Afectarea intestinului subțire este prezentă până la 50% din copii, de obicei în asociere cu boala colonică sau esofagiană (D'Angelo și colab, 1969). Studiile radiologice și funcționale ale tractului gastrointestinal demonstrează frecvent anomalii caracteristice, chiar în absența simptomelor. Manometria și monitorizarea pH-ului intraesofagian timp de 24 de ore procură indicatori mai sensibili ai diminuării tonusului sfincterului inferior și prezenței refluxului (Weber și colab, 2000).

Boala cardiopulmonară, deși neobișnuită la prezentarea la debut, este o cauză primară de morbiditate printre copiii cu scleroză sistemică juvenilă (Cassidy și colab, 1977; Quartier și colab, 2002). Fibroza cardiacă determină tulburări de conducere, aritmii și afectarea funcției ventriculare. Revărsatele pericardice sunt destul de frecvente, dar, de obicei, nu sunt hemodinamic semnificative. Cardiomiopatia severă, deși rară, poate fi una din cauzele de moarte precoce la acești pacienți și necesită o terapie imunosupresivă promptă și agresivă (Quartier și colab, 2002).

Complicațiile cardiorespiratorii sunt probabil cauza cea mai mare de deces în scleroza sistemică juvenilă. Implicarea pulmonară, deși frecvent asimptomatică, se poate manifesta prin tuse ușoară, uscată sau dispnee la efort (Eid și colab, 1999).

Fibroza interstițială pulmonară este o complicație devastatoare, dar spre deosebire de adulți, este rar raportată la copii (Martini și colab, 2003). Boala vasculară pulmonară poate apărea secundar fibrozei pulmonare, dar este o formă izolată a acestei complicații, apărând tipic în limite variate în scleroza sistemică juvenilă, situație care pare să aibă un prognostic mai rău. CT cu înaltă rezoluție (*HRCT – high resolution CT*) poate evidenția boala pulmonară chiar în prezența unei radiografii pulmonare normale. La copil, cele mai frecvente date obținute cu HRCT sunt opacitățile *ground-glass*, micronodulii subpleurali, opacitățile lineare și în fagure de miere (Koh și colab, 2000; Seely și colab, 1998). Difuziunea pulmonară (DLCO) și spirometria sunt

metode sensibile de evidențiere a afectării tractului respirator. Ecocardiografia este importantă în confirmarea precoce a hipertensiunii pulmonare prin evidențierea unei dilatări a ventriculului drept și a presiunii sanguine crescute în artera pulmonară.

Date asupra prevalenței afectării renale la copii sunt rare, deși copiii par să aibă o mai mică afectare renală decât adulții (Jaffe și colab, 1961; Cassidy și colab, 1977).

Din copiii incluși în datele de bază ale *International Padua*, 9,4% au afectare renală și numai un caz a prezentat crize renale (Medsger, 1994). Deși afectarea renală poate fi nedureroasă, debutul brusc al hipertensiunii arteriale cu insuficiență renală (crize renale în sclerodermie) este cea mai de temut complicație.

Cea mai frecventă anomalie a SNC descrisă este afectarea nervilor cranieni. Neuropatiile periferice sunt neobișnuite ($\leq 1,6\%$). Afectarea clinică a SNC este, de obicei, secundară bolii renale sau pulmonare (Lee și colab, 1984).

Tabelul 3 prezintă prevalența implicării diverselor sisteme și organe în cursul evoluției sclerozei sistemice juvenile.

Tabelul 3

Implicarea sistemelor de organe în cursul evoluției bolii la copiii cu scleroză sistemică

Sistemul de organe	Numărul de copii observat*	Procentaj
Tegumente		
Calcificări subcutanate	28/135	21
Ulcerări	57/133	43
Fenomen Raynaud	115/141	82
Sistemul musculoscheletic		
Artrită/artralgi	46/127	36
Insuficiență (weakness) musculară	34/137	25
Tractul gastrointestinal		
Motilitate esofagiană normală	51/135	38
Plămâni		
Difuziune anormală	47/89	53
Capacitate vitală anormală	66/109	61
Cord		
Anomalii ECG	9/139	7
Insuficiență cardiacă congestivă	10/139	7

*Serii de copii cumulative aparținând: **Martini G, Foeldvari I, Russo R et al** - *Systematic scleroderma syndromes in children: clinical and immunological characteristics of 181 patients*. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(9): S₅₁₂; and **Cassidy JT, Sullivan DB, Dabich L et al** - *Scleroderma in children*, *Arthritis Rheum*, 1977, 20, 351-354

1.5. Date de laborator

Anemia, deși nu este comună, este prezentă la 1/4 din pacienți și este caracteristică anemiilor bolilor cronice. Anemia poate apare, mai puțin frec-

vent în cazurile de malabsorbție cronică, deficiența de vitamina B₁₂ sau de acid folic. Se notează, de asemenea, foarte rar o hemoliză microangiopatică sau sângerarea telangiectaziilor mucoaselor. Leucocitoza nu este frecventă, dar când este prezentă se corelează cu o avansată boală viscerală sau musculară. Lichidul sinovial prezintă o leucocitoză polimorfonucleară și o concentrație crescută de proteine. Lichidul pericardic are caracteristicile unui exsudat.

Anticorpii antinucleari (ANA) sunt frecvent demonstrați în serul sanguin al pacienților cu scleroză sistemică. Prevalența ANA pozitivi atinge ca frecvență în *Padua database* 80,8%, o frecvență mai mică decât cea raportată la adulți (Martini și colab, 2003). Prevalența Scl-70 (anti-topoizomerază) variază între 20 și 30%, în timp ce anticorpii anticentromeri sunt mult mai puțin comuni (7%) în raport cu datele întâlnite la adult (Martini și colab, 2003; Arkachaisri și colab, 2004). Anticorpii anticentromeri apar aproape exclusiv la adulți cu scleroză sistemică limitată, în asocieri cu calcinoză, telangiectazii și hipertensiune pulmonară instalată tardiv (Zulian, 2005).

1.6. Tratament

Tratamentul pacienților cu scleroză sistemică juvenilă constituie una din cele mai dificile provocări în reumatologia pediatrică. Nici unul dintre medicamentele curent utilizate în scleroza sistemică juvenilă nu are o riguroasă evaluare placebo-controlată (Zulian, 2005).

Methotrexatul, un medicament probat ca eficient în artrita idiopatică juvenilă, a fost demonstrat ca benefic clinic la adulții cu scleroză sistemică prin scorul cutanat și efectul asupra funcției pulmonare (van den Hoogen și colab, 1996). Din nefericire, un studiu larg în SUA a fost negativ (Pope și colab, 2001).

Mycophenolate mofetil a fost recent utilizat în sclerodermie. Securitatea și tolerabilitatea acestui medicament constituie o potențială alegere a acestui imunomodulator ca terapie de întreținere (Stratton și colab, 2001), dar rolul său este necesar să fie definit prin studii clinice controlate (Zulian, 2005).

Glucocorticoizii sunt, în general, ineficienți, excepție făcând stadiul inflamator precoce al afectării mușchilor sau faza edematoasă a bolii cutanate (Clements și colab, 1978). Deoarece dozele mari par să fie asociate cu o creștere a frecvenței crizelor renale (Steen și colab, 1998), utilizarea lor trebuie să fie asociată cu o monitorizare atentă a funcției renale.

Deoarece TNF antagonizează un număr de citokine profibrotice, incluzând TGF- β ₁, s-a postulat

că blocada acestora va fi benefică în scleroza sistemică. Un studiu pilot pe 10 pacienți copii cu scleroză sistemică difuză sugerează că tratamentul cu *receptorul TNF solubil (etanercept)* este bine tolerat, deși concluziile privind eficacitatea sa sunt încă premature (Ellman și colab, 2000).

Transplantul de celule stem hematopoietice autologe (HSCT = autologous hemopoietic stem cell transplantation) reprezintă una din cele mai recente abordări și cele mai agresive terapii în scleroza sistemică juvenilă (Wulfraat și colab, 2000). Rațiunea acestei terapii este că ablația clonelor limfocitelor auto-reactive responsabile de procesul autoimun poate bloca patogeniza acestei boli. Un studiu multicentric la adulți raportează că HSCT ameliorează scorul cutanat la aproape 70% din pacienți, nu afectează funcția pulmonară și împiedică instalarea hipertensiunii pulmonare. Evoluția bolii s-a raportat la 19% din pacienți și 17% au decedat prin complicațiile legate de procedură (Binks și colab, 2001).

Rezultate similare au fost raportate de *European Bone Marrow Transplantation/European League Against Rheumatism (EBMT/EULAR)*. În acest studiu, un răspuns clinic durabil a fost observat la 2/3 din pacienți. Mortalitatea legată de tratament a fost de 9% (Farge și colab, 2004). Datorită acestei rate de mortalitate HSCT trebuie considerat util, efectuat însă cu grijă, la pacienții cu sclerodermie sistemică, în special la copii.

Utilizarea *D-penicilaminei* a diminuat în cursul ultimilor ani. O serie de studii care au examinat efectele *D-penicilaminei* în scleroza sistemică au fost fie retrospective (Jayson și colab, 1967; Steen și colab, 1982) sau insuficient controlate (Jimenez și colab, 1991). Deși nu există studii control asupra utilizării *D-penicilaminei* în scleroza sistemică juvenilă, acest medicament este un antifibrotic bine cunoscut și poate să aibă un loc în terapia acestei boli în asociere cu alți agenți anti-inflamatori sau imunosupresivi.

1.6.1. Terapia complicațiilor specifice

Fenomenul Raynaud este o complicație dificil de tratat. Cei mai larg utilizați dintre agenții vasodilatatori sunt *blocanții canalelor de calciu*. *Nifedipina* este cea mai larg recomandată, deși această prioritate poate să se schimbe datorită noilor medicamente care apar.

Într-o serie de studii control, nifedipina a fost bine tolerată, a redus frecvența și severitatea fenomenului Raynaud și a realizat vindecarea ulcerelor cutanate ischemice (Smith și colab, 1982; Rodeheffer și colab, 1983; Sauza și colab, 1984).

Perfuzia intermitentă de *prostaciclina* sau a *analogilor săi* a fost raportată ca sigură și eficientă în terapia fenomenului Raynaud și ischemiei degetelor copiilor cu scleroză sistemică juvenilă sau cu alte boli ale țesutului conjunctiv (Zulian și colab, 2004; Zulian, 2005). Formule orale de prostaciclina sau a analogilor săi constituie o alternativă atractivă, dar din nefericire două studii largi efectuate în Europa și America de Nord nu și-au demonstrat în mod suficient utilitatea (Black și colab, 1998; Wigley și colab, 1998).

În trecut, afectarea renală era cauza principală de mortalitate la pacienții cu scleroză sistemică. *Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei – ACE* (ex. Captopril, Quinapril) sunt utili în prevenirea leziunilor vasculare, determinând un control efectiv pe termen lung al presiunii sanguine și în stabilizarea funcției renale (Beckett și colab, 1985; Steen și colab, 1990).

Ciclofosfamida este utilizată în terapia sclerodermiei asociată cu fibroză pulmonară. Ca și în alte boli, efectele adverse toxice ale ciclofosfamidei, ca insuficiența ovariană prematură, infecțiile oportuniste și posibilitatea unor malignități secundare tardive trebuie avute, cu grijă, în atenție. Urmare a experienței de la adulți, în practica clinică se asociază ciclofosfamidă (perfuzie intravenoasă, lunară, cu 500-750 mg/m²) cu prednison (0,3-0,5 mg/kg/zi). Tratamentul este recomandat pentru cel puțin 6-9 luni.

Perfuzia continuă cu *prostaciclina* (sau cu analogi ai săi ca *epoprostenol*) a fost utilizată cu rezultate bune în terapia hipertensiunii pulmonare ce apare în contextul unei fibroze pulmonare interstițiale stabilite sau în sclerozele sistemice limitate (Kuhn și colab, 2003; Badesch și colab, 2000). Recent, un *antagonist al receptorului endothelin-1-bosentan* s-a demonstrat a fi eficient în tratamentul hipertensiunii pulmonare (Rubin și colab, 2002).

1.7. Evoluția bolii și prognosticul

În general, prognosticul sclerozei sistemice juvenile este modest. Întărirea/încordarea tegumentelor și contractura articulațiilor conduc inevitabil la o severă incapacitate/disabilitate (Bottoni și colab, 2000).

S-a raportat că tegumentele pot eventual să devină „mai moi“ după ani de la debutul bolii. Cele mai comune cauze de deces la copii sunt legate de afectarea cardiacă, renală și pulmonară. Aritmiile cardiace pot să apară în evoluția bolii, secundar fibrozei miocardice. Cardiomiopatia, deși rară, poate fi una din cauzele de moarte precoce în

special la copii (Quartier și colab, 2002). Boala pulmonară interstițială și insuficiența renală acută sau encefalopatia acută hipertensivă conduc la o evoluție potențial fatală la unii copii și pot apărea precoce în evoluția bolii. La serii largi de copii supraviețuitorii n-au fost determinați; din cauza rarității acestei boli, doar foarte rare date retrospective sunt disponibile (Medsger și colab, 1994; Foeldvari și colab, 2000). Rata de mortalitate la adulți, în special sub vârsta de 35 de ani, este semnificativ crescută și extinderea sclerozei la tegumente pare să fie un important factor determinant al prognosticului (Jacobsen și colab, 1998).

2. SCLERODERMIA LOCALIZATĂ JUVENILĂ

2.1. Definiție și clasificare

Sclerodermia localizată juvenilă este o entitate distinctă de scleroza sistemică juvenilă datorită implicării/afectării cutanate aproape exclusive și – cu unele excepții – organele interne nu sunt afectate.

Cea mai largă clasificare utilizată divide sclerodermia localizată juvenilă în 5 tipuri (Peterson și colab, 1995): morfea în plăci, morfea generalizată, morfea buloasă, sclerodermia lineară, morfea profundă (tabelul 4).

Tabelul 4

Clasificarea Mayo Clinic a sclerodermiei localizate

1. Morfea în plăci

- Morfea în plăci
- „Guttate“ morfea
- Atrophoderma Pasini și Perini
- Morfea cheloidă
- Lichen scleros și atrofic

2. Morfea generalizată

3. Morfea buloasă

4. Sclerodermia lineară

- Morfea lineară
- Sclerodermia în „lovitură de sabie“/sclerodermia în bandă
- Atrofia hemifacială progresivă

5. Morfea profundă

- Morfea subcutanată
- Fasciita cu eozinofilie
- Morfea profundă
- Morfea pansclerotică cu disabilitate

Unele entități ca *atrofoderma Pasini și Pierini*, *fasciita cu eozinofilie*, sau *lichenul scleros și atrofic* sunt clasificate în cadrul subtipurilor de sclerodermie localizată juvenilă, dar includerea lor este încă controversată (Zulian, 2005). Această clasificare nu include însă formele mixte de sclero-

dermie localizată juvenilă în care diferite tipuri de leziuni apar la același individ și care sunt probabil mult mai comune decât cele în prealabil recunoscute. Un proiect multifazic care ia în considerare toate aceste date și sponsorizat de *Pediatric Rheumatology European Society (PRES)* constă în realizarea unor noi criterii de clasificare pentru sclerodermia localizată juvenilă (Zulian și colab, 2004).

2.2. Epidemiologia

Deși sclerodermia localizată este relativ neobișnuită, ea este mult mai comună decât scleroza sistemică a copilului, cu un raport de cel puțin 10/1 (Bodemer și colab, 1999; Peterson și colab, 1997). Puține studii se referă la incidența sau prevalența acestei entități, care se crede că apare numai până la 1 caz la 100.000 de indivizi (Peterson și colab, 1997). În practica reumatologică pediatrică în jur de 2% din pacienți au sclerodermie localizată, care reprezintă aproximativ 1 caz de sclerodermie localizată la 20 de cazuri de artrită reumatoidă juvenilă (Levinson și colab, 1983). Mulți pacienți cu sclerodermie localizată văzuți de medici dermatologi nu sunt trimiși pentru consult reumatologic datorită tabloului clinic „blând“ al bolii.

2.3. Etiologie și patogenie

Cauzele și patogenia sclerodermiei localizate sunt necunoscute. Ca și în scleroza sistemică, investigațiile sunt centrate pe anomaliiile reglării fibroblaștilor, producerii de colagen și anomaliilor imunologice. Autoimunitatea, factorii de mediu, infecția și traumele au fost asociate cu boala localizată. Se pare că autoimunitatea este un important factor etiologic, dat fiind prezența unor anticorpi serici anormali la pacienții cu sclerodermie localizată. Un număr de medicamente și toxice din mediu, ce includ bleomicina, secara cornută, bromocriptina, pentazocina, carbidopa și vitamina K₁ determină reacții *scleroderma-like* (Haustein și colab, 1998). Deși unele studii au demonstrat evidența infecției cu *Borrelia burgdorferi* la pacienții cu *morfea* (Aberer și colab, 1985), testările serologice pentru boala Lyme nu sunt probabil utile în evaluarea pacienților cu sclerodermie localizată juvenilă, cu excepția cazurilor care au fost într-o zonă endemică (Fan și colab, 1995).

Traumatismele au fost implicate în inițierea leziunilor la 2,6%-12,7% din pacienți (Vancheeswaran și colab, 1996; Falanga și colab, 1986; Christianson și colab, 1956). Mecanismul prin care un traumatism fizic poate contribui la apariția sclerodermiei

este neclar. Unii autori au sugerat un rol al citokinelor și neuropeptidelor, ca endothelin-1 care sunt implicate în mod normal în procesul de vindecare a rănilor (Vancheeswaran și colab, 1996; Kanzler și colab, 1986), dar sunt necesare studii viitoare pentru elucidarea completă a procesului patogenetic.

Un istoric familial pozitiv pentru bolile reumatice sau autoimune a fost raportat la aproximativ 12% din pacienți în două serii (Vancheeswaran și colab, 1996; Zulian și colab, 2003).

2.4. Manifestări clinice și subtipuri de sclerodermie localizată

Morfea în plăci se caracterizează prin arii circumscrise sau rotunde de indurație cu o arie centrală lustruită (ca ceara) înconjurate de un halou violaceu; ea este limitată la derm, cu implicare numai ocazională a paniculului adipos superficial. În funcție de formă și de dimensiunile leziunilor au fost descrise variate subtipuri de plăci de morfea (*keloide, guttate, atrofoderma Pasini și Pierini*). Plăcile pot fi de diferite dimensiuni și evoluează de la stadiul eritematos inflamator printr-o fază indurată sclerotică cu inflamație în jur și ulterior la prezența de arii de atrofiie dermală cu hipo- sau hiperpigmentare asociată. *Atrofoderma Pasini și Pierini* caracterizată prin zone atrofice hiperpigmentate cu margini bine delimitate, poate coexista cu alte leziuni sclerotice sau reprezintă faza de involuție în *morfea în plăci*.

Când plăcile individuale devin multiple sau confluențe și afectează trei sau mai multe *situri* anatomice, entitatea este numită *morfea generalizată*.

În rarele subtipuri de *morfea buloasă* leziunile sunt probabil legate de obstrucția limfatică secundară procesului sclerodermatos (Daoud și colab, 1994).

Sclerodermia lineară este cel mai comun subtip la copii și adolescenți (Peterson și colab, 1997); se caracterizează prin una sau mai multe *dungi lineare* care în mod tipic afectează o extremitate superioară sau inferioară. În timp, „dungiile“ se pot extinde prin derm, țesutul subcutanat și mușchi la osul subiacent determinând deformații semnificative.

Când o leziune lineară afectează fața sau scalpul se realizează aspectul de *lovitură de sabie*, cu aspect ce amintește de presiunea cauzată de „*dueling stroke from a sword*“. *Sindromul Parry-Romberg* (PRS) se caracterizează prin atrofiie hemifacială a tegumentelor și țesuturilor subiacente frunții, cu o mai mare implicare a porțiunii inferioare a feței, în raport cu aceea „*en coup de sabre scleroderma*“ și cu o relativ minoră implicare a tegumentelor.

PRS reprezintă probabil stadiul sever al spectrului sclerodermiei localizate, deoarece unele

cazuri de PRS sunt definite prin leziuni de sclerodermie localizată pe față și în alte părți ale corpului (Menni și colab, 1997). De asemenea, în multe cazuri probabile de PRS, leziunile de sclerodermie tipice localizate nu prezintă evidența inflamației și sclerozei ce precedă atrofiia severă a extremităților (Blaszcyk și colab, 1998; Lehman, 1992). Un număr de manifestări asociate, ce includ convulsiile, uveita și unele anomalii dentare și oculare au fost raportate în ambele situații.

Morfea gravă este cea mai puțin comună dar este varianta cu invaliditatea cea mai severă, ce include *morfea subcutanată, fasciita cu eozinofilie, morfea profundă și morfea pansclerotică cu invaliditate*. Morfea pansclerotică cu invaliditate, o formă extrem de rară dar foarte severă, se caracterizează prin implicare generalizată a tegumentelor care sunt îngroșate la nivelul trunchiului, extremităților, feței și scalpului cu extensie la degetele de la mâini și picioare, având aspectul cojii de portocală. Raportarea de sindroame combinate de fasciită și morfea și de modificări histologice similare fasciitei cu eozinofilie constatate în unele subtipuri de sclerodermie localizată par să susțină ipoteza că această boală poate fi un subtip de sclerodermie localizată juvenilă (Miller, 1992). În mod contrar, caracteristicile manifestărilor cutanate ca edemele profunde, ariile difuze dureroase cu aspect de coajă de portocală, creșterea serică a reactanților de fază acută, eozinofilia sanguină periferică și hipergammaglobulinemia pot sugera o clasificare nozologică separată.

2.4.1. Implicarea/afectarea extracutanată

În ultima decadă s-au publicat o serie de cazuri care demonstrează posibila tranziție de la sclerodermia localizată la scleroza sistemică și o serie de pacienți cu sclerodermie localizată și afectare a organelor interne (Lunderschmidt și colab, 1985; Dehen și colab, 1994) care au pus în discuție suspiciunea că scleroza sistemică și sclerodermia localizată nu sunt totdeauna clar distincte (Zulian, 2005).

Aproximativ 1/4 din pacienții cu sclerodermie localizată juvenilă au fost raportați că au una sau mai multe manifestări extracutanate în cursul evoluției bolii (Zulian și colab, 2003).

Afectarea articulară este cea mai frecventă complicație raportată a sclerodermiei localizate juvenile, reprezentând aproape o jumătate din manifestările extracutanate prezente, în special în subtipul de *sclerodermie localizată lineară* (Zulian și colab, 2003). Uneori artrita este complet necorelată cu sediul leziunii cutanate.

Epilepsia și cefaleea cu debut recent sunt cele mai frecvente manifestări neurologice raportate

(Woolfenden și colab, 1998), dar și manifestările comportamentale și insuficiența în procesul de învățare/școlaritate au fost, de asemenea, descrise (David și colab, 1991; Goldberg-Stern și colab, 1997).

Alte anomalii constatate pe MRI ca modificările substanței albe cerebrale și calcificările centrale, malformațiile vasculare și chiar vasculitele SNC au fost citate (Higashi și colab, 2000; Luer și colab, 1990; Miedziak și colab, 1998).

Manifestările oculare au fost raportate aproape exclusiv în sclerodermia lineară cu afectarea feței. Acestea includ: anomalii ale pleoapelor sau genelor; manifestări inflamatorii ca uveita, episclerita, keratita; glaucomul și xeroftalmia; și anomalii ale motilității oculare (Scrap și colab, 1983; Campbell și colab, 1995; Tang și colab, 1986; Suttorp-Schulten și colab, 1990).

Refluxul gastroesofagian a fost raportat la adulții și copiii cu sclerodermie localizată (Zaninotto și colab, 1998; Weber și colab, 2000).

Afectarea respiratorie, constând în modificări restrictive cu scăderea moderată a volumului respirator și afectarea difuziunii pulmonare (DLCO) au fost raportate. (Bourgeois-Droin și colab, 1978).

Manifestările sistemice sunt observate rar în sclerodermia localizată, deși implicarea organică este frecvent constatată când este cercetată sistematic. Aceste manifestări extracutanate, de obicei moderate, pot sugera că sclerodermia localizată și scleroza sistemică reprezintă două capete ale unui spectru continuu al bolii (Zulian, 2005).

Cazuri izolate au fost raportate la copil ca tranziție de la sclerodermia localizată la scleroza sistemică (Birdi și colab, 1993; Mayorquin și colab, 1994). La adulți această evoluție a fost raportată în 0,9% și 1,3% din pacienți (Dehen și colab, 1994; Christianson și colab, 1956); ea a fost raportată mai rar la copii (0,13%) (Zulian și colab, 2003).

Luând în considerare această prevalență scăzută a tranziției la scleroza sistemică și ținând seama de studiile prospective în continuare, Zulian (2005) sugerează necesitatea investigării complicațiilor oculare și ale SNC la pacienții cu afectarea craniului (în sclerodermia în „lovitură de sabie” sau în sindromul Parry-Romberg) și cercetării afectării organelor interne la alți pacienți cu sclerodermie localizată juvenilă numai dacă aceștia sunt simptomatici (Zulian, 2005).

2.5. Date de laborator

Diagnosticul de sclerodermie localizată este stabilit de tabloul clinic, câteodată completat de biopsia

tegumentelor sau a țesuturilor subcutanate. VSH poate fi crescut în subtipurile de boală cu inflamație activă, cum ar fi fasciita cu eozinofilie.

Eozinofilia și hipergammaglobulinemia sunt caracteristice acestei entități, dar, de asemenea, pot fi prezente și în sclerodermia lineară și în alte subtipuri profunde.

Factorul reumatoid este prezent în 25%-40% din pacienți (Zulian și colab, 2003; Torok și colab, 1986) și titruri mari ale acestui factor sunt, de obicei, asociate cu afectarea severă cutanată și articulară (Birdi și colab, 1993).

Anticorpilor antinucleari (ANA_s) pot fi prezenți în unele din subtipurile de *morfea* cu o frecvență ce variază de la 23% la 73% (Zulian și colab, 2003; Uziel și colab, 1994). Anticorpilor antinucleari (ANA_s) au fost constatați la 34-50% din pacienții cu *morfea în plăci*, la 31-100% la cei cu *morfea generalizată* și la 47-67% la cei cu sclerodermie lineară (Zulian și colab, 2003). Anticorpilor anti-Sc170, markeri ai sclerozei sistemice la adulți, au fost pozitivi la 2-3% din pacienți (Zulian și colab, 2003; Marzano și colab, 2003).

Anticorpilor anticardioliipin au fost recent demonstrați ca prezenți la adulții cu sclerodermie localizată cu o prevalență globală de 46% care crește la 70% la pacienții cu forme generalizate (Sato și colab, 2003). La copii această prevalență este de 13% și, în contrast cu adulții, prezența anticorpilor anticardioliipin nu este asociată cu evenimente tromboembolice sau anomalii de coagulare (Zulian și colab, 2003). Concentrația serică a receptorului IL-2 solubil a fost notat a fi crescută în sclerodermia localizată și poate diferenția forma activă de cea inactivă (Uziel și colab, 1994), deși această constatare nu este susținută de toate studiile (Vancheswaran și colab, 1996).

Termografia este promițătoare, când se asociază cu examenul clinic, în determinarea activității bolii. În tabelul 5 sunt prezentate avantajele și dezavantajele acestei metodologii (Zulian, 2005).

Tabelul 5
Rolul termografiei în sclerodermia localizată juvenilă
(după Zulian, 2005)

Avantaje	Dezavantaje
Neinvazivă	Instalare scumpă
Bine tolerată	Pozitivitate falsă
Interpretare ușoară	Atrofie, leziuni, vechi, sediu (ex. scalpul)
Cuantificarea posibilă a CT-scan	
Rezultate rapide, utile în luarea deciziei	
Predicție a progresiunii (?)	

Aplicarea noilor tehnici imagistice cum ar fi MRI și ultrasunetele au atins, de asemenea, noi perspec-

tive în susținerea managementului clinic și o înțelegere mai bună a caracteristicilor bolii. MRI este foarte utilă când afectarea SNC și ochilor este suspectată, deoarece poate demonstra profunzimea reală a leziunilor țesuturilor moi și gradul în care diferite țesuturi sunt implicate în alte localizări. Ultrasunetele cu frecvență înaltă au demonstrat similare avantaje (Seidenari și colab, 1995; Cosnes și colab, 2003).

Tabelul 6 prezintă avantajele și dezavantajele celor două modalități diferite de ultrasunete 13- și 20 MHz, folosite în managementul sclerodermiei localizate.

2.6. Tratament

Terapia sclerodermiei localizate este ca și terapia sclerozei sistemice juvenile o provocare. Literatura prezintă multe cazuri clinice sau serii de cazuri clinice, însă doar câteva cazuri suspuse unui control științific au fost publicate.

Într-adevăr, managementul deciziilor trebuie să se bazeze pe înțelegerea că aceste entități sunt benigne la mulți pacienți și frecvent intră în remisiune spontană după 3-5 ani (Christianson și colab, 1956; Chazen și colab, 1962).

Morfea în plăci în general este o problemă numai cosmetică și de aceea tratamentele cu toxicitate potențial semnificativă nu sunt justificate. În general, aceste leziuni se remit spontan cu o reziduală pigmentație ca unică anormalitate.

De aceea tratamentul trebuie să fie în principal local sub forma unor agenți topici, ce „umezesc” zonele afectate, sub formă de glucocorticoizi sau calcioptrien în administrare topică.

În cazul unui semnificativ risc de „disabilitate” ca în sclerodermia lineară și în subtipurile cu leziuni profunde se va lua în considerație terapia sistemică. Methotrexatul a fost utilizat cu succes la copiii cu sclerodermie localizată (Uziel și colab, 2000; Walsh și colab, 1999). Din nenorocire, aceste studii nu au fost controlate în cadrul unor *trialuri*, iar seriile de pacienți tratați au fost foarte mici. La adulți, un studiu multicentric randomizat efectuat de Pope și colab, (2001) la pacienții cu scleroză sistemică

difuză precoce a confirmat că methotrexatul este eficient în reducerea afectării cutanate, în special în cursul primelor 6 luni de tratament.

În cursul ultimilor câțiva ani, utilizarea D-penicilaminei, un agent antifibrotic probat ca eficient, s-a dovedit un succes în terapia sclerodermiei localizate la adult (Falanga și colab, 1990). Deși nu există studii controlate asupra utilizării D-penicilaminei în tratamentul copiilor cu sclerodermie localizată, acest agent antifibrotic bine cunoscut poate încă să aibă un loc în tratamentul acestei boli. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat cu *interferon gamma intralezional*, s-a constatat că acesta nu este mai eficient decât *placebo* pentru stabilizarea leziunilor, dar că poate preveni apariția unor noi leziuni (Hunzelmann și colab, 1997). Terapia cu doze mici de ultraviolete (UV) cu sau fără asociere de agenți chimici cum ar fi psoralenul, s-a dovedit că prezintă un beneficiu clinic; această terapie poate fi mult mai eficace în leziunile localizate sau superficiale.

Fotochemoterapia extracorporală (cu UVA și psoralen) a fost utilizată în sclerodermia localizată, dar nu există o evidență clară asupra eficienței sale (Camacho și colab, 2001; Cribier și colab, 1995; Grundmann – Kollmann și colab, 2000).

Folosirea pe cale topică sau sistemică a vitaminei D sau a analogilor săi a fost raportată în unele serii de cazuri, cu rezultate încurajatoare (Caca-Biljanovska și colab, 1999; Cunningham și colab, 1998; Hulshof și colab, 1994).

Este evident că cercetări controlate, multicentric randomizate, sunt necesare pentru a evalua eficacitatea acestor sau altor noi agenți în terapia sclerodermiei localizate juvenile prin utilizarea corectă a criteriilor de diagnostic și validare a rezultatelor.

Terapia fizică și ocupațională are un rol major în *managementul* sclerodermiei localizate juvenile, în particular când structurile articulațiilor sunt afectate. Reconstrucția chirurgicală poate fi luată în discuție, de obicei după ce faza activă a bolii a fost redusă sau anulată și procesul de creștere al copilului s-a finalizat (Sengezer și colab, 1996; Lapiere și colab, 2000).

Tabelul 6

Comparația probelor cu ultrasunete 20 și 13-MHz în managementul sclerodermiei

Ultrasunete 13-MHz		Ultrasunete 20-MHz	
Avantaje	Dezavantaje	Avantaje	Dezavantaje
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neinvazivă ▪ Sensibilitate și specificitate bune ▪ Cost eficace ▪ Penetrație la 60 mm adâncime 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dificultăți la pacienții supraponderali ▪ Definierea incorectă a imaginii 	<ul style="list-style-type: none"> Neinvazivă Rezoluție înaltă (imagini de calitate bună) Identificare clară a structurii patologice a tegumentelor utilă în evaluarea plăcilor sclerotice 	<ul style="list-style-type: none"> Penetrație la 7 mm adâncime

BIBLIOGRAFIE

1. **Aberer E, Neuman R, Stanek G** – Is localised scleroderma a Borrelia infection? *Lancet*, 1985, 2, 278.
2. **Abraham DJ, Shiwen X, Black CM** et al – Tumor necrosis factor alpha suppresses the induction of connective tissue growth factor by transforming growth factor-beta in normal and scleroderma fibroblasts. *J Biol Chem*, 2000, 275, 15220-15225.
3. **Arkachaisri T, Scalapini T, Fertig N** et al – Comparison of clinical and serological findings in childhood and adult onset systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(9), S 686-687.
4. **Arlett CM, Smith JB, Jimenez SA** – Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med*, 1998, 338, 1186-1191.
5. **Atamas SP, Yurovsky VV, Wise R** et al – Production of type 2 cytokines by CD8 + lung cells is associated with greater decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1999, 42, 1168-1178.
6. **Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD** et al – Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Am Intern Med*, 2000, 132, 425-434.
7. **Beckett VL, Donadio Jr JV, Brennan Jr LA** et al – Use of captropil as early therapy for renal scleroderma: a prospective study. *Mayo Clin Proc*, 1985, 60, 763-771.
8. **Binks M, Passweg JR, Furst D** et al – Phase I/II trial of autologous stem cells transplantation for children with refractory autoimmune disease. *Curr Rheumatol Rep*, 2000, 2, 316-323.
9. **Birdi N, Laxer RM, Thorner P** et al – Localized scleroderma progressing to systemic disease. Case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*, 1993, 36, 410-415.
10. **Black CM** – Scleroderma in children. *Adv Exp. Med Biol*, 1999, 455-35-48.
11. **Black CM, Halkier-Sorensen L, Belch JJ** et al – Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison. *Br J Rheumatol*, 1998, 37, 952-960.
12. **Blaszczak M, Jablonska S** – Linear scleroderma en coup de sabre: relationship with progressive facial hemiatrophy. *Adv Exp. Med Biol*, 1999, 455, 101-104.
13. **Bodemer C, Belon M** et al – Scleroderma in children: a retrospective study of 70 cases. *Am Dermatol Venereol*, 1999, 126, 691-694.
14. **Bottoni CR, Reinker KA, Gardner RD** et al – Scleroderma in childhood: a 35-year history of cases and review of the literature. *J Pediatr Orthop*, 2000, 20, 442-449.
15. **Bourgeois-Droin C, Touraine R** – Scleroderme en plaque: perturbations immunologiques et viscérales. *Am Med Interne (Paris)*, 1978, 129, 107-112.
16. **Caca-Biljanovska NG, Vickova-Laskoska MT, Dervendi DV** et al – Treatment of generalized morphea with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Adv Exp. Med Biol*, 1999, 455, 299-304.
17. **Camacho NR, Sanchez JE, Martin RF** et al – Medium dose UVA phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45, 677-699.
18. **Campbell WW, Bajandas FJ** – Restrictive ophthalmopathy associated with linear scleroderma. *J Neuro-ophthalmol*, 1995, 15, 95-97.
19. **Cassidy JT, Sullivan DB, Dabich L** et al – Scleroderma in children. *Arthritis Rheum*, 1977, 20, 351-354.
20. **Chazen EM, Cook CD, Cohen J** – Focal scleroderma. *J Pediatr*, 1962, 60, 385-393.
21. **Christianson HB, Dorsey CS, O'Leary PA** et al – Localized scleroderma. A clinical study of two hundred thirty-five cases. *Arch Dermatol*, 1956, 74, 629-639.
22. **Clements PJ, Furst DE, Campion DS** et al – Muscle disease in progressive systemic sclerosis. Diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum*, 1978, 21, 62-71.
23. **Cosnes A, Anglade MC, Revux J** et al – Thirteen-megahertz ultrasound probe: its role in diagnosing localized scleroderma. *Br J Dermatol*, 2003, 148, 724-729.
24. **Cribier B, Faradj T, Le Coz C** et al – Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology*, 1995, 191, 25-31.
25. **Cunningham BB, Landells JD, Langman C** et al – Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 39(2 Pt 1), 211-215.
26. **David J, Wilson J, Woo P** – Scleroderma "en coup de sabre". *Am Rheum Dis*, 1991, 50, 260-262.
27. **D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT** et al – Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med*, 1969, 46, 428-440.
28. **Daoud MS, Su WP, Leiferman KM** et al – Bullous morphea: clinical, pathologic, and immunopathologic evaluation of thirteen cases. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 30, 937-943.
29. **Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A** et al – Internal involvement in localized scleroderma. *Medicine*, 1994, 73, 241-245.
30. **Duffy CM, Laxer RM, Lee P** et al – Raynaud syndrome in childhood. *J Pediatr*, 1989, 114, 73-78.
31. **Eid NS, Buchino JJ, Schikler KN** – Pulmonary manifestations of rheumatic disease. *Pediatr Pulmonal Suppl*, 1999, 18, 91-92.
32. **Ellman MH, MacDonald PA, Hayes FA** – Etanercept as treatment for diffuse scleroderma: a pilot study [abstract]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43, S392.
33. **Falanga V, Medsger Jr TA** – D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol*, 1990, 126, 609-612.
34. **Falanga V, Medsger TA, Reichlin M** et al – Linear scleroderma: clinical spectrum, prognosis and laboratory abnormalities. *Am Intern Med*, 1986, 104, 849-857.
35. **Fan W, Leonardi CL, Penneys NS** – Absence of Borrelia burgdorferi in patients with localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*, 1995, 33, 682-684.
36. **Farge D, Passweg J, van Laar J** et al – Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR registry. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(8), 974-981.
37. **Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N** et al – Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 556-559.
38. **Goel KM, Shanks RA** – Scleroderma in children. Report of 5 cases. *Arch Dis Child*, 1974, 49, 861-866.
39. **Goldberg-Stern H, deGrauw T, Passo M** et al – Parry-Romberg syndrome: follow-up imaging during suppressive therapy. *Neuroradiology*, 1997, 39(12), 873-876.
40. **Gore-Hyer E, Pannu J, Smith EA** et al – Selective stimulation of collagen synthesis in the presence of costimulatory insulin signalling by connective tissue growth factor in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum*, 2003, 48, 798-806.
41. **Grundmann – Kolmann M, Ochsendorf F, Zollner TM** et al – PUVA cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 43, 675 – 678.
42. **Hanson V** – Dermatomyositis, scleroderma, and polyarteritis nodosa. *Clin Rheumat Dis*, 1976, 2, 445.
43. **Hasegawa M, Sato S, Ihn H** et al – Enhanced production of interleukin – 6 (IL-6), oncostatin M systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38, 612-617.
44. **Haustein UF, Haupt B** – Drug-induced scleroderma and scleroderma-like conditions. *Clin Dermatol*, 1998, 16, 353 – 366.
45. **Higashi J, Hanekura T, Fukumaru K** et al – Scleroderma en coup de sabre with central nervous system involvement. *J Dermatol*, 2000, 27 (7), 486 – 488.
46. **Hulshof MM, Pavel S, Breedveld FC** et al – Oral calcitriol as a new therapeutic modality for generalized morphea. *Arch Dermatol*, 1994, 130, 1290 – 1293.
47. **Hunzelmann N, Anders S, Fierbeck G** et al – Double – blind, placebo-controlled study of intra – lesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36 (3 Pt1), 433 – 435.
48. **Jacobsen S, Halberg P, Ullman S** – Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis. *Zr J Rheumatol*, 1998, 37, 750 – 755.
49. **Jaffe MO, Winkelmann RK** – Generalized scleroderma in children. Acrosclerotic type. *Arch Dermatol*, 1961, 83, 402.
50. **Jimenez SA, Derk CT** – Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med*, 2004, 140, 37 – 50.
51. **Jimenez SA, Sigal SH** – A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D – penicillamine. *J Rheumatol*, 1991, 18, 1496 – 1503.
52. **Jayson MIV, Lowell C, Black CM** et al – Penicillamine therapy in systemic sclerosis. *Proc R Soc Med*, 1977, 70 (Suppl 3), 82 – 88.
53. **Kahaleh MB, Osborn J, LeRoy EC** – Increased factor VIII / von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and in Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med*, 1981, 94, 482 – 484.
54. **Kanzler MH, Gorsulowsky DC, Swanson NA** – Basic mechanism in the healing of cutaneous wound. *J Dermatol Surg Oncol*, 1986, 12, 1156 – 1164.
55. **Koh DM, Hansell DM** – Computed tomography of diffuse interstitial lung disease in children. *Clin Radiol*, 2000, 55, 659 – 667.
56. **Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG** et al – Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167, 580 – 586.
57. **Lababidi HM, Nasr FW, Khatib Z** – Juvenile progressive systemic sclerosis: report of five cases. *J Rheumatol*, 1991, 18, 885 – 888.
58. **Lapiere L, Aasi S, Cook B** et al – Successful correction of depressed scars of the forehead secondary to trauma and morphea en coup de sabre by en bloc autologous dermal fat graft. *Dermatol Surg*, 2000, 26, 793 – 797.

59. Lee P, Bruni J, Sukenik S – Neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*, 1984, 11, 480-483.
60. Lehman TJ – The Parry Romberg syndrome of progressive facial hemiatrophy and linear scleroderma en coup de sabre: mistaken diagnosis or overlapping conditions? *J Rheumatol*, 1992, 19, 844-845.
61. Levinson JE, Bove KE – Scleroderma. In: Gershwin ME, Robins DE, editors. Musculoskeletal diseases of children. Orlando (FL) : Grune & Strattons, 1983, p. 195-208.
62. Luer W, Jockel D, Henze T et al – Progressive inflammatory lesions of the brain parenchyma in localized scleroderma of the head. *J Neurol*, 1990, 237, 379-381.
63. Lunderschmidt C, Konig G, Leisner B et al – Zirkumskripte Sklerodermie: interne manifestationen und signifikante correlation zu HLA – DR1 und – DR5. *Hautarzt*, 1985, 36, 516-521.
64. Martini G, Foeldvari J, Russo R et al – Systemic scleroderma syndromes in children: clinical and immunological characteristics of 181 patients. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(9), S 512.
65. Marzano AV, Menni S et al – Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigation on 239 cases. *Eur J Dermatol*, 2003, 13, 171-176.
66. Matucci – Cerinic M, Pignone A, Lotti T et al – Reduced angiotensin converting enzyme plasma activity in scleroderma. A marker of endothelial injury? *J Rheumatol*, 1990, 17, 328-330.
67. Mayes MD – Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003, 29, 239-254.
68. Medsger Jr TA – Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol*, 1994, 12, 207-216.
69. Menni S, Marzano AV, Passoni E – Neurologic abnormalities in two patients with facial hemiatrophy and sclerosis coexisting with morphea. *Pediatr Dermatol*, 1997, 14, 113-116.
70. Miedziak AJ, Stefanyzyn M, Flamagan J et al – Parry-Romberg syndrome associated with intracranial vascular malformations. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116, 1235-1237.
71. Miller III JJ – The fasciitis-morphea complex in children. *Am J Dis Chil*, 1992, 146, 733-736.
72. Needleman BW, Wigley FM, Stair RW – Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6 tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum*, 1992, 35, 67-72.
73. Nelson JL, Furst DE, Maloney S et al – Microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Arch Dermatol Res*, 2001, 293, 387-391.
74. Ohtsuka T, Miyamoto Y, Yamakage A et al – Quantitative analysis of microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Arch Dermatol Res*, 2001, 293, 387-391.
75. Peterson LS, Nelson AM, Su WPD – Subspecialty clinics: rheumatology and dermatology. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc*, 1995, 70, 1068-1076.
76. Peterson LS, Nelson AM, Su WP et al – The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol*, 1997, 24, 73-80.
77. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR et al – A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*, 2001, 44, 1351-1358.
78. Quartier P, Bonnet D, Fournet JC et al – Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis. *J Rheumatol*, 2002, 29, 1767-1773.
79. Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F et al – Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*, 1983, 308, 880-883.
80. Rubin LJ, Badesch, Barst RJ et al – Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002, 346, 896-903.
81. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M et al – Antiphospholipid antibody in localized scleroderma. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62, 771-774.
82. Sato S, Hanakawa H, Hasegawa M et al – Levels of interleukin 12, a cytokine of type 1 helper T cells, are elevated in sera from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2000, 27, 2838-2842.
83. Sauza J, Kraus A, Gonzales-Amaro R et al – Effect of the calcium channel blocker nifedipine on Raynaud's phenomenon. A controlled double blind trial. *J Rheumatol*, 1984, 11, 362-364.
84. Seely KM, Jones LT, Wallace C et al – Systemic sclerosis: using high-resolution CT to detect lung disease in children. *Am J Roentgenol*, 1998, 170(3), 691-697.
85. Seidenari S, Conti A, Pepe P et al – Quantitative description of echographic images of morphea plaques as assessed by computerized image analysis on 20 MHz B-scan recordings. *Acta Derm Venereol*, 1995, 75, 442-445.
86. Sengezer M, Devenci M, Selmanpakoglu N – Repair of "coup de sabre", a linear form of scleroderma. *Ann Plast Surg*, 1996, 37, 428-432.
87. Serup J, Alsbirk PH – Localized scleroderma "en coup de sabre" and iridopalpebral atrophy at the same line. *Acta Derm Venereol*, 1983, 63, 75-77.
88. Sgone R, Gruschwitz MS, Dietrich H et al – Endothelial cell apoptosis in primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest*, 1996, 98, 785-792.
89. Smith CD, McKendry RJ – Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 1982, 2, 1299-1301.
90. Spencer-Green G, Schlesinger M, Bove KE et al – Nailfold capillary abnormalities in childhood rheumatic diseases. *J Pediatr*, 1983, 102, 341-346.
91. Steen DV, Constantino JP, Shapiro AP et al – Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*, 1990, 113, 352-357.
92. Steen VD, Medsger Jr TA – Case-control study of corticosteroids and drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 1613-1619.
93. Steen VD, Medsger Jr TA, Rodnan GP – D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Ann Intern Med*, 1982, 97, 652-659.
94. Stratton R, Shiwen X, Martini G et al – Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. *J Clin Invest*, 2001, 108, 241-250.
95. Stratton RJ, Wilson H, Black CM – Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40, 84-88.
96. Suarez-Almazor ME, Catoggio LJ, Maldonado-Cocco JA et al – Juvenile progressive systemic sclerosis: Clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum*, 1985, 28, 699-702.
97. Suttorp-Schulten MS, Koornneef L – Linear scleroderma associated with ptosis and motility disorders. *Br J Ophthalmol*, 1990, 74, 694-695.
98. Tang RA, Mewis-Christmann L, Wolf J et al – Pseudo-oculomotor palsy as the presenting sign of linear scleroderma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1986, 23, 236-238.
99. Torok E, Ablonczy E – Morphea in children. *Clin Exp Dermatol*, 1986, 11, 607-612.
100. Uziel Y, Feldman BM, Knafchik BR, Yeung RS, Laxer RH – Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr*, 2000, 136, 91-95.
101. Uziel Y, Knafchik BR, Felman B et al – Serum levels of soluble interleukin-2 receptor. A marker of disease activity in localized scleroderma. *Arthritis Rheum*, 1994, 37, 898-901.
102. Uziel Y, Knafchik BR, Silverman ED et al – Localized scleroderma in childhood: a report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum*, 1994, 23, 328-340.
103. Vancheeswaran R, Black CM, David J et al – Childhood onset scleroderma: is it different from adult onset disease? *Arthritis Rheum*, 1996, 39, 1041-1049.
104. van den Hoogen FH, Boerbooms Am, Swaak AJ et al – Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*, 1996, 35, 364-372.
105. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez SA – Transforming growth factor beta (TGF beta) causes a mRNAs in normal human dermal fibroblasts. *Biochem J*, 1987, 247, 597-604.
106. Walsh J, Martini G, Murray KJ et al – Evaluation and treatment of childhood onset localized scleroderma [abstract]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(9), 231.
107. Weber J, Ganser G, Frosh M et al – Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed tissue disease. *J Rheumatol*, 2000, 27, 2692-2695.
108. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME et al – Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 670-677.
109. Woolfenden AR, Tong DC, Norbash AM et al – Progressive facial hemiatrophy: abnormality of intracranial vasculature. *Neurology*, 1998, 50(6), 1915-1917.
110. Wulffraat NM, Sanders LA, Kuis W – Autologous hemopoietic stem-cell transplantation for children with refractory autoimmune disease. *Curr Rheumatol Rep*, 2000, 2, 316-323.
111. Zaninotto G, Pesenico A, Constantini M et al – Oesophageal motility and lower oesophageal sphincter competence in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Scand J Gastroenterol*, 1989, 24, 95-102.
112. Zulian F – Scleroderma in children. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 521-545.
113. Zulian F, Corona F, Gerloni V et al – Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in pediatric connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43, 229-233.
114. Zulian F, De Oliveira SKF, Lehman TH et al – Juvenile localized scleroderma: clinical epidemiological features of 688 patients [abstract]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(9), 512.
115. Zulian F, Ruperto N, editors – Proceedings of the Second Workshop on Juvenile Scleroderma Syndrome, Padua, Italy, June 3-6, 2004.
116. Zulian F, Russo R, Laxer R et al – Is juvenile localized scleroderma really "localized"? [abstract]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(9), 512.