



N° 99 -2021-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 10 de Mayo de 2021

Visto, el expediente con Registro DG-N°5021 - 2021, que contiene el Memorando N° 205-DEIDAEMNA-INSN-2021, con el cual se hace llegar la Guía Técnica: "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA", Elaborada por el Servicio de Reumatología;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

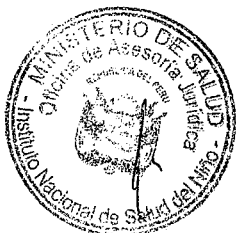
Que, los literales c) y d) del Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, con Memorando N° 205-DEIDAEMNA-INSN-2021, el director Ejecutivo de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y del Adolescente remite a la Oficina de Gestión de la Calidad la "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA", elaborada por el Servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Que, con Memorando N° 415-2021-DG/INSN, de fecha 23 de abril de 2021, la Dirección General aprueba la "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA", elaborada por el Servicio de Reumatología; y autoriza la elaboración de la resolución correspondiente;

Con la opinión favorable de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y del Adolescente, el Departamento de Investigación, Docencia y Atención de Medicina Pediátrica y la Oficina de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA;





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

SE RESUELVE:

Artículo Primero. - Aprobar la "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA", que consta de (23) folios, elaborada por el Servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Artículo Segundo. - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA" en la página web Institucional.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.



MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Salud del Niño Breña

M.C. YSMAEL ALBERTO ROMERO GUZMAN
C.M.P. 27435 R.N.E. 14389
DIRECTOR GENERAL

YARG/CUD
DISTRIBUCIÓN:

- () DG
- () DA
- () DEIDAEMNA
- () DIDAMP
- () OEI
- () OAJ
- () OGC



GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA LOCALIZADA

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

2021

INDICE

I.	FINALIDAD	1
II.	OBJETIVO	1
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN POBLACIÓN USUARIA Y POBLACIÓN OBJETIVO	1
IV.	PROCESO A ESTANDARIZAR	1
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	1
	5.1 DEFINICIÓN	1
	5.2 ETIOLOGÍA	1
	5.3 FISIOPATOLOGÍA	1
	5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	2
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	2
	6.1 CUADRO CLÍNICO	2
	6.2 DIAGNÓSTICO	2
	6.3 EXÁMENES DE APOYO DIAGNÓSTICO	5
	6.3.1 De patología	5
	6.3.2 De Laboratorio	5
	6.3.3 De Imágenes	5
	6.3.4 HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN CLÍNICA	6
	6.4 MANEJO	6
	6.4.1 Medidas generales y preventivas	6
	6.4.2 Terapéutica	7
	6.4.3 Pronóstico	8
	6.5 COMPLICACIONES	11
	6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENC	12
	6.7 FLUJOGRAMA	13
VII.	ANEXOS	14
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	19

I. FINALIDAD

La finalidad de la presente guía es identificar, diagnosticar y brindar tratamiento adecuado y oportuno a los niños y adolescentes con Esclerodermia localizada y disminuir las morbilidades asociadas.

II. OBJETIVO

1. Brindar instrumentos que permitan identificar a niños y adolescentes con Esclerodermia localizada.
2. Establecer recomendaciones y estrategias que permitan un adecuado tratamiento de niños y adolescentes con esclerodermia localizada.

III. AMBITO DE APLICACIÓN POBLACIÓN USUARIA Y POBLACIÓN OBJETIVO

La presente Guía se aplica en el Servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña.

IV. PROCESO A ESTANDARIZAR

CIE-10

Morfea Esclerodermia localizada (Morfea)

L94

Esclerodermia Lineal (Lesión en golpe de sable)

L94.1

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN

La esclerodermia localizada o morfea, un trastorno autoinmune, es la forma más común de esclerodermia en los niños. Involucra la piel y puede extenderse a la fascia, los músculos y los huesos. Aproximadamente el 20% de los pacientes pueden desarrollar características extra cutáneas que incluyen artritis, uveítis y convulsiones. [1]

5.2 ETIOLOGIA

En la mayoría de casos se desconoce la causa, se asocia a predisposición genética que conduce a una liberación de citoquinas mediada inmunológicamente, causando inflamación, disfunción del metabolismo del tejido conectivo y posterior fibrosis. [2,3]

5.3 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la morfea aún es desconocida, se ha sugerido que existen factores genéticos, infecciosos, traumáticos, químicos e inmunológicos que intervienen, ocasionando cambios inflamatorios, vasculares y finalmente fibrosis.

Una variedad de factores están involucrados en la aparición de morfea. Estos incluyen autoinmunidad, predisposición genética (alelos HLA de clase I y II) y desencadenantes ambientales (infecciones, traumatismos, toxinas, fármacos y radiación). La fibrosis que se presenta es secundaria a una serie de eventos que ocurren en la piel, comenzando con un influxo de células mononucleares que se infiltran en la dermis y rodean los vasos sanguíneos. A esto le sigue una lesión vascular que produce cambios funcionales y estructurales en los vasos, especialmente los vasos que se encuentran debajo de la

epidermis. También hay una regulación positiva de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular 1 y la molécula de adhesión de células vasculares en respuesta a citoquinas como IFN- γ , IL-1 y TNF. La interleuquina-4 (IL-4) producida por los linfocitos CD4 + Th2 regula al alza la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). La fibrosis es inducida por una actividad excesiva de TGF- β e IL-4. [4,5]

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La esclerodermia es una enfermedad poco común. Aproximadamente un tercio de los casos de esclerodermia localizada comienzan en la infancia. En la esclerodermia localizada la incidencia es de 3.4 casos por millón de niños por año. En cuanto a la edad de inicio de la esclerodermia juvenil localizada la media de aparición es de 6.4 a 8.7 años, también puede presentarse al nacer. En relación al género, en la esclerodermia juvenil localizada las niñas se ven afectadas con más frecuencia que los niños, el 70 a 80% son niñas. [2, 6, 7]

Factores de Riesgo Asociados

Existen factores ambientales y genéticos que sugieren pueden desencadenar la enfermedad en individuos susceptibles.

Se ha encontrado que en EL del 13% al 16% de los pacientes tenían antecedentes de eventos ambientales cercanos al inicio de la enfermedad, como trauma. El trauma incluyó trauma accidental, cirugía, inyectables, picaduras de insectos, herpes zóster y exposición a la radiación. En el 12.1 a 24.3% se encuentran antecedentes familiares de enfermedad autoinmune, de primer grado en el 6 a 8.8% artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerodermia. [7]

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO

Se debe considerar el diagnóstico de esclerodermia juvenil localizada en un niño con una o más lesiones cutáneas persistentes, unilaterales, lineales ovaladas que presentan eritema, color violáceo, marfil blanco o amarillo y/o engrosamiento o induración de la piel. Las lesiones suelen tener hiperpigmentación y / o un contorno deprimido debido a la atrofia de la piel subcutánea, y tejidos más profundos. Las lesiones en la cabeza pueden tener pérdida de vello facial o del cuero cabelludo. Las lesiones lineales siguen un patrón específico (líneas de Blaschko). (figuras 1, 2,3) [8]

La esclerodermia juvenil localizada abarca un amplio espectro de presentaciones y de severidad clínica. La clasificación desarrollada por la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica divide a la esclerodermia juvenil localizada en 5 subtipos (anexo 1).

Dentro de las características clínicas en los rasgos cutáneos las lesiones pasan por diferentes etapas. Es esencial la evaluación cuidadosa de la actividad de la enfermedad porque el tratamiento inmunosupresor es eficaz en la fase activa pero no en la fase esclerótica.

La medida de puntuación de la piel puede ayudar a evaluar el nivel de actividad de las diferentes lesiones, en todos los sitios afectados. Las características incluyen

engrosamiento de la piel, eritema, violáceo color/ textura cerosa y extensión de la enfermedad. La actividad de seguimiento es a menudo difícil, con signos cutáneos sutiles u oscurecidos por signos de daño cutáneo, especialmente en el caso de enfermedades recurrentes. En muchos pacientes, la actividad reside principalmente en tejidos más profundos, por lo que puede resultar en empeoramiento de la atrofia o contracturas sin signos evidentes de actividad cutánea.

Los estudios de imágenes (ultrasonido, RM) pueden ayudar a monitorear a algunos de estos pacientes, junto con la evaluación clínica. El eritema y el color violáceo son signos tempranos de actividad, con un rango de eritema de sutil rosa claro a rojo intenso (Figura 1). Las características de actividad adicionales incluyen color blanco ceroso o color amarillo (asociado con la textura alterada de la piel), calor táctil y engrosamiento de la piel, aunque el engrosamiento de la piel no es exclusivamente una característica de la actividad. La presencia de edema o induración representa actividad, mientras que más tarde representa daño (esclerosis). Debido a que el engrosamiento de la piel varía entre los sitios anatómicos, el engrosamiento de la piel de las lesiones de esclerodermia juvenil localizada debe determinarse comparando con el contralateral no afectado. El color blanco ceroso o amarillo se observa en una etapa de lesión intermedia donde hay edema, inflamación y cierta deposición de colágeno, lo que hace que la piel se vuelva más dura y suave. Estas lesiones suelen estar rodeadas por un margen eritematoso o violáceo.

Con el tiempo, el engrosamiento de la piel aumenta y predominan características de daño: despigmentación (hiperpigmentación e hipopigmentación) y atrofia. Los signos de La atrofia epidérmica y dérmica incluye piel más brillante o suave, venas visibles, pérdida de folículos pilosos y atrofia en caída de acantilado, mientras que la atrofia del tejido subcutáneo se manifiesta como una depresión del sitio más profunda, más grande, pero quizás menos delimitada. Los pacientes comúnmente tienen signos concurrentes de actividad y daño (Figura 1).

La evolución de la enfermedad suele ser lenta, con agrandamiento indoloro de las lesiones existentes, desarrollo de nuevas lesiones, y las características cambiantes de las lesiones que a menudo progresan durante meses o años antes de identificar la enfermedad, las lesiones pueden sufrir un ablandamiento espontáneo años después. La profundidad de la afección es importante para la clasificación de los tipos de morfea. (Anexo 2)

6.2 DIAGNÓSTICO

La Sociedad Europea de Reumatología publicó los criterios de clasificación de Esclerodermia localizada (Anexo 1). [1]

Morfea Circunscrita:

La morfea circunscrita se presenta en alrededor del 30% de la esclerodermia juvenil localizada (Figura 1). Las lesiones pueden ser únicas o múltiples.

Superficiales: se objetiva lesiones ovoideas limitadas a la epidermis y dermis conocido como lesiones en placa en otras clasificaciones. La mayoría se encuentran en tronco más que en extremidades.

Profundas: Lesiones ovoides con induración profunda de la piel. Comprometen tejido subcutáneo, a veces músculo. La piel suprayacente puede parecer normal. La mayoría se localiza en tronco.

Morfea lineal/esclerodermia lineal:

La esclerodermia lineal se presenta como placas induradas lineales con despigmentación en extremidades. En la cabeza dos formas de compromiso la primera en golpe de sable (en coup de sabre) puede causar alopecia del cuero cabelludo, cejas o pestañas y adelgazamiento o depresión del cráneo (ECDS) (Figura 4) [9]. La segunda es la atrofia del síndrome de Parry-Romberg (PRS) varía de sutil a grave, con la piel suprayacente a menudo normal. Las lesiones pueden seguir las líneas de Blaschko. Las lesiones pueden extenderse al músculo o hueso subyacente causando atrofia y adelgazamiento de la extremidad afectada. [Figuras 1-4]. El compromiso en tronco es poco frecuente. [9-11]

Morfea Generalizada

En la morfea generalizada las lesiones son más grandes e involucran más partes del cuerpo; estas lesiones a menudo se extienden y se fusionan, involucrando grandes regiones. Se observan 4 o más placas individuales de al menos 3 cm de tamaño, las lesiones a menudo confluyen. Las lesiones se ubican en al menos 2 de los siguientes lugares: cabeza – cuello, extremidad superior derecha o izquierda, extremidad inferior derecha o izquierda, tronco anterior o posterior. Este subtipo es poco común en EL.

Morfea Panesclerótica

La morfea panesclerótica tiene afectación generalizada de la piel y los tejidos profundos, a menudo confluyente. Es incapacitante afecta la piel y el tejido subcutáneo con fijación a las estructuras subyacentes. Suele afectar mayormente a mujeres, es progresiva, con afectación generalizada, provoca contracturas articulares y limita la movilidad. Se puede diferenciar de la esclerosis sistémica difusa en que la esclerosis generalizada no afecta las yemas de los dedos de las manos ni de los pies. A menudo compromete otras áreas del cuerpo, es el subtipo más raro y más grave

Morfea Mixta

El subtipo morfea mixto es una combinación de 2 o más subtipos y ocurre en 14% a 23% de pacientes con esclerodermia juvenil localizada. La morfea mixta se refiere a la aparición de dos o más subtipos en el paciente. En los niños, la morfea lineal a menudo se asocia con el tipo de placa. La afectación extra cutánea se presenta entre el 22% a 71% de los pacientes con esclerodermia juvenil localizada, es una causa importante de morbilidad por enfermedad y está asociada con todos los subtipos. En un estudio de 750 pacientes con esclerodermia localizada juvenil (ES), el 22,4% tenía manifestaciones extracutáneas que incluían articulares (47,2%), neurológicas (17,1%), vasculares (9,3%), oculares (8,3%), gastrointestinales (6,2%), respiratoria (2,6%), cardíaca y renal. [4]. La anomalía vascular notificada con más frecuencia es el fenómeno de Raynaud; otras asociaciones poco frecuentes incluyen trombosis venosa profunda y vasculitis. [4]

El diagnóstico diferencial depende del estadio de la enfermedad y del tipo de morfea. La dificultad y el retraso en el diagnóstico de la morfea en los niños se deben a que la morfea temprana puede presentarse como lesiones inespecíficas hipopigmentadas o hiperpigmentadas. La morfea que se presenta como placas hiperpigmentadas puede

simular una erupción medicamentosa fija y un liquen plano macular, los cuales pueden distinguirse de la morfea por sus características histopatológicas distintas.

6.3 EXÁMENES DE APOYO DIAGNÓSTICO

6.3.1 De Patología

Biopsia de piel

El diagnóstico de morfea suele basarse en las características clínicas. La biopsia de piel ayuda a establecer el diagnóstico en casos dudosos. Se requieren biopsias profundas que incluyan la subdermis. En la fase inflamatoria temprana hay un infiltrado dérmico de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos con mayor deposición de colágeno. En la etapa esclerótica tardía, el colágeno de la dermis aparece engrosado e hipocelular, la inflamación es escasa, las glándulas ecrinas están atroficas y aparecen más altas como resultado del reemplazo del tejido subcutáneo por colágeno y los vasos sanguíneos se reducen en número con paredes engrosadas y con lumen estrecho. Hay pérdida de células dendríticas CD34 +. [11-12].

Un estudio reciente en las muestras de biopsia ha demostrado que un patrón de esclerosis intensa en el fondo con inflamación severa se correlaciona con dolor, la opresión y la limitación funcional en pacientes con morfea. [12-14]. La histopatología de EL y ES puede ser indistinguible, aunque es más probable que las lesiones de EL muestren células inflamatorias.

6.3.2 De Laboratorio

No existe una prueba única para hacer el diagnóstico de EL. No existen marcadores serológicos específicos disponibles para el diagnóstico de EL. Se realizan pruebas para evaluar otras afecciones, marcadores de inflamación y pruebas generales como parte del monitoreo de seguridad de los efectos adversos de medicamentos. Las pruebas típicas para el proveedor de atención primaria incluyen hemograma completo, panel bioquímico, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y análisis de orina.

La eosinofilia, la VSG y la PCR elevadas y la hipergammaglobulinemia son marcadores de actividad, que por lo general se observan en asociación con morfea generalizada, profunda y pansclerótica. Se observan niveles elevados de creatinina quinasa y aldolasa en pacientes con lesiones nuevas. [14]

Detección de autoanticuerpos: ANA es positivo en aproximadamente 50% de los pacientes con EL. [1] El factor reumatoide puede ser positivo en niños con artritis activa. Los anticuerpos antihistona y el ADN anti-monocatenario se relacionan con una mayor gravedad de la enfermedad. [15] Otros anticuerpos como la anti-topoisomerasa y el anti-centrómero rara vez son positivos en los niños.

6.3.3 De Imágenes

La ecografía o la resonancia magnética pueden ayudar al seguimiento de la inflamación tisular en EL, y las radiografías pueden evaluar la gravedad de alguna morbilidad musculoesquelética. Es probable que el ultrasonido sea más sensible para capas de tejido

superficiales a intermedias, mientras que la resonancia magnética facial profunda, es mejor para la evaluación de compromiso de los músculos y las articulaciones a ese nivel. Los pacientes con EL con lesiones en la cabeza pueden requerir una resonancia magnética para evaluar la posible participación del cerebro, aunque la correlación entre las anomalías en las imágenes y la enfermedad clínica es mínima.

Ultrasonido de alta frecuencia

La ecografía de alta frecuencia es una herramienta no invasiva utilizada en el diagnóstico de morfea y también ha demostrado su utilidad en la evaluación de la respuesta al tratamiento [16,17]

Termografía infrarroja

La termografía infrarroja, que mide el calor infrarrojo generado por el cuerpo, se ha utilizado para detectar lesiones activas en niños con morfea. Tiene una sensibilidad y especificidad de 92% y 68%, respectivamente, la presencia de atrofia puede dar lugar a resultados falsos positivos. [18]

Otras herramientas utilizadas para medir la actividad de la enfermedad incluyen la puntuación cutánea computarizada que mide la actividad de una sola lesión, el durómetro que mide la dureza de la piel y el cutímetro que mide la elasticidad y relajación de la piel. La utilidad clínica de estos instrumentos aún no se conoce porque no se han estudiado adecuadamente.

Resonancia magnética

La resonancia magnética del cerebro es recomendada por Zulian, para todos los pacientes con morfea que afecta la cara, la cabeza y el cuello. [14] Los cambios informados incluyen atrofia cerebral, lesiones de la sustancia blanca, calcificaciones intraparenquimatosas y compromiso vascular. La resonancia magnética también es útil para medir la profundidad del compromiso y la actividad de la morfea profunda. [19]

6.3.4 Herramientas de evaluación clínica

Herramienta de evaluación cutánea de esclerodermia localizada (LoSCAT) consta de:

1. Índice de gravedad de la piel de esclerodermia localizada (LoSSI) que incluye 4 dominios: área de superficie, grado de eritema, induración de la piel y aparición de nuevas lesiones o extensión de lesiones antiguas, cada una clasificada de 0 a 3 en 18 sitios anatómicos (el mLoSSI o modificado LoSSI no tiene en cuenta la superficie)
2. Índice de daño cutáneo por esclerodermia localizado (LoSDI) que se calcula sumando 3 puntuaciones que indican daño, atrofia dérmica, atrofia subcutánea y despigmentación.

La Evaluación Global del Médico (PGA) de la actividad de la enfermedad y el daño se realiza utilizando una escala analógica visual de 100 mm. [20]

6.4 MANEJO

6.4.1 Medidas generales y preventivas

El pediatra desempeña un papel fundamental en la promoción de la salud general, que incluye monitorear el crecimiento y el desarrollo, minimizar el riesgo de infección al proporcionar vacunas y fomentar un estilo de vida saludable, incluido un buena dieta con calcio y vitamina D, ejercicio adecuado regular, buena calidad del sueño, y manejo del estrés, Porque no hay cura para cualquiera de estas enfermedades. [21]

Medidas generales

Buena hidratación; se desaconsejan todas aquellas situaciones que resequen la piel, como el frío, la exposición solar excesiva, los lavados de manos repetidos, múltiples baños o duchas al día, el empleo de ciertos jabones. Son recomendables las cremas con alto contenido en lanolina, glicerina y urea, los geles de *aloe vera* al 100%, los geles de baño a base de avena y fármacos antipruriginosos.

Se indica la fisioterapia desde el principio: ejercicios de músculos respiratorios, los ejercicios con las manos, la colocación de férulas y para combatir la microstomía los ejercicios de la musculatura orofacial.

6.4.2 Terapéutica

Los objetivos del tratamiento son mejorar la función, reducir el riesgo de morbilidad grave, y permitir que el niño tenga un crecimiento y desarrollo normal. Dado que se trata de enfermedades crónicas raras, que a menudo son difíciles de evaluar, el tratamiento debe ser iniciado por o en consulta con un reumatólogo pediátrico u otro médico con experiencia en su manejo. El tratamiento generalmente se dirige a controlar la inflamación, para limitar la fibrosis y la vasculopatía, porque hay pocas opciones para controlar directamente esos problemas.

La **inactividad** ha sido definida por un panel de expertos que incluye PRES (Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica) Scleroderma Working Group por las siguientes características: sin eritema, sin lesiones nuevas o agrandadas en los últimos 3 meses, sin cambios en el grosor, sin empeoramiento de las contracturas articulares, evaluación global en escala analógica visual de 0, y sin afectación extracutánea activa.

La **remisión** se define como 12 meses de inactividad de la enfermedad. El tratamiento no debe suspenderse antes de los 12 meses de inactividad de la enfermedad. [22]

La elección del tratamiento se decide por el tipo de morfea (superficial o profunda), la extensión (cara / extremidades / tronco), la distribución localizada o generalizada, la presencia de afectación extracutánea, viabilidad (ejemplo-fototerapia), costo y relación riesgo-beneficio.

El grupo de la red de investigación de reumatología pediátrica, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), define la enfermedad de gravedad baja como morfea superficial circunscrita no asociada con atrofia subcutánea, afectación extracutánea o pérdida de cabello del cuero cabelludo. La gravedad de la enfermedad de moderada a alta incluye todos los demás subtipos y los pacientes que tienen tejido más profundo o compromiso extracutáneo". [14]

La enfermedad de "gravedad baja" se puede tratar con esteroides tópicos o intralesionales, tacrolimus, calcipotriol o una combinación de calcipotriol y esteroides, imiquimod y / o fototerapia. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados para determinar la progresión o el aumento de la profundidad de la afección. [2].

Tratamiento tópico

Tacrolimus tópico

El tacrolimus tópico al 0,1% ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la morfea en placa en un estudio aleatorizado controlado con placebo realizado en 10 pacientes. La pomada se aplicó dos veces al día durante 12 semanas, lo que resultó en una reducción significativa de la actividad clínica. Los estudios también han confirmado que es más eficaz cuando se usa en lesiones inflamadas tempranas que en lesiones escleróticas tardías. [23-24]

Esteroides tópicos

Las placas activas, solitarias, superficiales de tamaño pequeño-moderado pueden tratarse con ungüento de fluticasona o ungüento de mometasona. Se observa mejoría en 6 a 12 semanas. Para evitar la atrofia inducida por esteroides, se debe evitar el uso continuo. Se puede administrar 10 mg / ml de acetónido de triamcinolona intralesional en los bordes de las lesiones activas de *en coup de saber* (evitar inyectar cerca del ojo) para disminuir la inflamación. [25]

Combinación de calcipotriol y calcipotriol-esteroide

Los análogos tópicos de la vitamina D, como el calcipotrieno / calcipotriol, ya sea solos o en combinación con esteroides, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la morfea en estudios prospectivos abiertos. Uno de los mecanismos de acción sugeridos es a través de la inhibición de la citoquina Th2 y expresión de periostina inducida por TGFβ. [26]

Imiquimod

Se ha descubierto que el imiquimod al 5% es eficaz en el tratamiento de la morfea pediátrica en un estudio prospectivo abierto que reclutó a 9 pacientes, en el que al final de las 36 semanas hubo una reducción del grosor de la placa. Un paciente desarrolló ulceración de la placa. Se cree que el imiquimod actúa induciendo la liberación de varias citoquinas, incluido el interferón γ, que a su vez inhibe la producción de fibroblastos de colágeno y glicosaminoglicano. [27]

Tratamiento sistémico

Combinación de metotrexato y esteroides

Un estudio inicial abierto sobre el uso de corticoides orales en dosis de 0,5 a 1 mg / kg solos mostró que era eficaz en la fase inflamatoria temprana de la enfermedad. [28]

El metotrexato se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la morfea con buenos resultados. Un estudio retrospectivo que evaluó el uso de metotrexato como monoterapia y en combinación con esteroides en 17 pacientes encontró que era efectivo, el tiempo promedio hasta la remisión y la suspensión del metotrexato fue de 19,6 meses. Sin embargo, 8/17 pacientes requirieron más de un ciclo de metotrexato. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 46 pacientes en el grupo de metotrexato y 24 en el grupo de placebo (ambos grupos habían recibido esteroides orales 1 mg / kg en la parte inicial del tratamiento durante 3 meses seguido de una disminución gradual), los pacientes que recibieron metotrexato ($15 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{semana}$) mejoraron significativamente en comparación con el grupo de placebo. [29-31]

Se recomienda el uso de metotrexato en combinación con esteroides sistémicos. Los esteroides sistémicos se pueden administrar por vía oral o intravenosa, dos esquemas que se han usado (1) prednisolona 1-2 mg / kg durante 2-3 meses con disminución gradual posterior o (2) pulso de metilprednisolona intravenosa administrada una vez al mes. El metotrexato administrado en una dosis de 15 mg / m² / semana por vía oral o subcutánea generalmente se continúa durante 12 meses después de lograr una mejoría satisfactoria, después de lo cual puede reducirse y detenerse, aunque en algunos casos se puede justificar una duración más prolongada del tratamiento. La tasa de recaída fue menor en los que recibieron tratamientos con metotrexato durante períodos más prolongados. El mecanismo de acción del metotrexato es mediante la reducción de los niveles de IL-1, IL-2, IL-4, e IL-6, que mejora la esclerosis. [30-31]

Se ha encontrado que el micofenolato de mofetilo es eficaz en el EL en niños resistente al tratamiento. [31] En una revisión de la historia clínica retrospectiva de 10 pacientes que tenían enfermedad severa resistente al tratamiento, la adición de MMF 600-1200 mg / m² / día dos veces al día a los pacientes que recibieron metotrexato concomitante o tratado en el pasado con él, dio como resultado una respuesta favorable con una buena mejoría clínica observada en un período medio de 3,5 meses. El mecanismo de acción es secundario a las acciones antifibróticas e inmunosupresoras del fármaco. Se recomienda en niños con enfermedad resistente al tratamiento. [31]

Hidroxicloroquina (HCQ)

Se ha demostrado que este fármaco es eficaz en el tratamiento de la morfea en un estudio retrospectivo de 84 pacientes de entre 4 y 77 años. El 93% de los pacientes mostró una respuesta completa o parcial. El único efecto secundario experimentado fueron las náuseas. La respuesta máxima se observó en una mediana de tiempo de 12 meses. Las recomendaciones más recientes para el tratamiento de la esclerodermia localizada juvenil no mencionan la HCQ. [31] Se necesitan más estudios prospectivos para establecer su función en el tratamiento de la morfea en los niños.

Ciclosporina

El análisis retrospectivo del uso de ciclosporina en pacientes con morfea grave ha demostrado que el fármaco es eficaz. De los 12 pacientes, tanto niños como adultos, 5 mostraron remisión completa. La dosis osciló entre 1,2 y 3 mg / kg y la duración media del tratamiento fue de 18,6 meses. Tres pacientes recibieron esteroides concomitantes. [32] Cuando se administra al comienzo de la enfermedad, previene las contracturas.

Biológicos y moléculas pequeñas.

La evidencia del uso de biológicos y moléculas pequeñas se basa en informes de casos. En la mayoría de los casos, los agentes se han utilizado en casos de morfea resistentes a terapias graves.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-6 que se ha informado que es eficaz en el tratamiento de la morfea pansclerótica. [33] Se ha encontrado que los niveles de IL-6 están elevados en la esclerodermia localizada. Es una citoquina proinflamatoria que estimula la actividad de los fibroblastos y aumenta la síntesis de colágeno. Fue agregado al metotrexato para el tratamiento de la morfea pansclerótica por Zhang et al. Los efectos secundarios comunes fueron infecciones, citopenias, transaminitis e hipercolesterolemia. Se encontró que el bosentan es eficaz en el tratamiento de úlceras cutáneas intratables de morfea pansclerótica. [34]

Fototerapia / Fotoquimioterapia

En el tratamiento del EL juvenil se han utilizado psoraleno y UVA orales (PUVA también se puede aplicar como baño o aplicación tópica), UVA1 y UVB (banda estrecha y banda ancha), fototerapia dirigida y fotoquimioterapia extracorpórea. Por lo general, no es útil si están involucradas estructuras más profundas como la subcutis, la fascia o el músculo. La mayoría de los datos disponibles provienen de estudios realizados en adultos.

UVA y UVA1 tienen una longitud de onda más larga que conduce a una penetración más profunda. Las acciones de los rayos UVA son múltiples, desde la disminución del TGF- β , el aumento del interferón γ , la apoptosis de las células de Langerhans y las células T, la inducción de metaloproteinasas que degradan el colágeno y la inhibición de la síntesis de colágeno. [35] Las limitaciones de UVA1 son la falta de disponibilidad en la mayoría de los centros, disminución de la eficacia después del tratamiento repetido debido al aumento de pigmento y necesidad de tiempos de exposición más prolongados. En resumen, la recomendación actual de los expertos es utilizar fototerapia, UVA1 o UVB de banda estrecha, preferiblemente para niños mayores de 12 años con morfea superficial, no progresiva que no cruza las articulaciones o que ocurre en "áreas no cosméticamente sensibles". [22]

Complicaciones ortopédicas

Los pacientes con esclerodermia lineal son particularmente propensos a complicaciones ortopédicas. En un estudio, 51% de los niños tuvieron complicaciones ortopédicas, de los cuales 88% tuvieron contracturas articulares, esto ocurrió a pesar de la terapia inmunosupresora, por lo que es importante involucrar a los cirujanos ortopédicos en las primeras etapas del tratamiento de la enfermedad. [36] Las guías alemanas recomiendan la corrección quirúrgica funcional debe realizarse solo en la etapa inactiva de la enfermedad, varios años después del final de la actividad de la enfermedad. El mismo grupo también recomendó fisioterapia concurrente (excepto en la etapa inflamatoria aguda) para mejorar la movilidad, ejercicios de fortalecimiento y fortalecimiento muscular, masajes y drenaje linfático manual.

Otros procedimientos quirúrgicos y cosméticos.

Una vez que la enfermedad está inactiva, se puede realizar una cirugía reconstructiva que incluye transferencias de grasa autóloga y la inyección de rellenos para corregir problemas cosméticos en la forma *en coup de saber* de esclerodermia localizada. Un grupo de expertos recomienda un mínimo de 6 meses de inactividad de la enfermedad. [22]

Carga psicosocial de enfermedad

La morfea es una enfermedad que repercute negativamente en la calidad de vida. Un estudio encontró que el género femenino y la cantidad de características extracutáneas impactaban la calidad de vida en los niños. [37] El estudio también encontró que el manejo médico junto con medidas de apoyo que mejoran el bienestar físico y mental disminuyeron el impacto negativo en la calidad de vida. Se debe ofrecer asesoramiento e intervención profesional a las personas con riesgo de depresión y otras complicaciones.

Las recomendaciones basadas en consenso para el tratamiento del EL juvenil se publicaron recientemente. [14]. Se ha demostrado un enfoque algorítmico para el tratamiento de la morfea en lujograma.

Tratamiento de la esclerodermia localizada juvenil

El tratamiento de EL se basa en la gravedad de la enfermedad. Las definiciones de gravedad de la enfermedad para EL fueron evaluadas por el grupo de investigación en reumatología pediátrica (CARRA) como parte de su esfuerzo por identificar terapias óptimas de EL. La gravedad baja, se define como una morfea circunscrita, superficial no asociada con atrofia subcutánea, afectación extracutánea o pérdida de cabello.

El grupo CARRA acordó que la EL de moderada a alta gravedad debe tratarse con medicamentos inmunosupresores sistémicos. Tres regímenes basados en metotrexato (con o sin corticoides intravenosos u orales) se generaron en base a la mejor evidencia disponible y acuerdo de consenso entre los miembros, un acuerdo entre reumatólogos y dermatólogos pediátricos sobre la estratificación de pacientes y el uso de metotrexato para tratar la EL de moderada a grave. El objetivo del tratamiento con EL es suprimir completamente la inflamación y minimizar así el desarrollo de morbilidad grave, como artropatía, hemiatrofia, anomalías neurológicas y otras manifestaciones extracutáneas. La estrategia de tratamiento actual no está claro que pueda revertir la hemiatrofia, pero es posible que el tratamiento temprano pueda limitar la gravedad de este problema, como puede hacer con otros compromisos extra cutáneos. Debido a que la gravedad de las diferencias de crecimiento puede no manifestarse hasta que el niño entra en el estirón puberal, la vigilancia continua cuidadosa para detectar signos de actividad y se recomienda el correspondiente ajuste del tratamiento. Una vez que se considera que el niño está en remisión con la medicación, la mayoría de los reumatólogos pediátricos en Norteamérica continúa el tratamiento con metotrexato durante 1 a 2 años [31].

Sin embargo, las recaídas son comunes, reportadas en 15% a 53% de los pacientes con EL, por lo que es necesario un seguimiento de los pacientes a largo plazo. La detección de brotes suele ser difícil porque las características de daño cutáneo como la hiperpigmentación son casi universales y puede enmascarar los primeros signos de recurrencia como el eritema.

6.4.3 Pronóstico

La mayoría de los pacientes con EL juvenil tienen un buen pronóstico y logran la remisión. [25] Sin embargo, la evolución puede prolongarse en algunos pacientes. Un estudio mostró que aproximadamente el 12,5% de los pacientes, todos con variante lineal, mostraron actividad de la enfermedad incluso después de 10 años de seguimiento. El retraso en el inicio de la terapia se asoció con una actividad más prolongada de la enfermedad. El daño funcional es más frecuente en los tipos de morfea pansclerótica, lineal y mixta. La reactivación de la enfermedad se observa con mayor frecuencia dentro de los 2 años posteriores a la interrupción del tratamiento, lo que justifica un seguimiento cercano durante ese período. [29] Las muertes son extremadamente raras y generalmente se asocian con complicaciones de úlceras cutáneas (sepsis, carcinoma de células escamosas) en la morfea pansclerótica. La presencia de afectación extracutánea afecta la calidad de vida de forma negativa y se asocia con tratamientos más largos y más puntuaciones de impacto de la enfermedad. [37]

6.5 COMPLICACIONES

El deterioro del crecimiento es común, y los estudios informan hemiatrofia facial en la mitad de los pacientes con esclerodermia lineal de la cabeza, deformidad, atrofia tisular y/o reducción de masa muscular en la mitad, y una longitud de hueso diferente en una cuarta parte de los pacientes.

Los pacientes con lesiones en la cabeza tienen un mayor riesgo de desarrollar compromiso oral, dental, neurológico, y/o morbilidad extracutánea ocular que aquellos que solo tienen lesiones cuerpo.

Los problemas neurológicos incluyen convulsiones, dolores de cabeza, parálisis de los nervios craneales, neuropatía del trigémino y periférico, problemas neuropsiquiátricos, trastornos de movimiento, disfunción cognitiva y otros problemas. Las convulsiones pueden ser refractarias al tratamiento. La afectación ocular incluye cambios fibróticos en el párpado o glándula lagrimal, inflamación del segmento anterior (uveítis, epiescleritis), hemianopsia, diplopía, ptosis, neuritis óptica, queratitis y estrabismo.

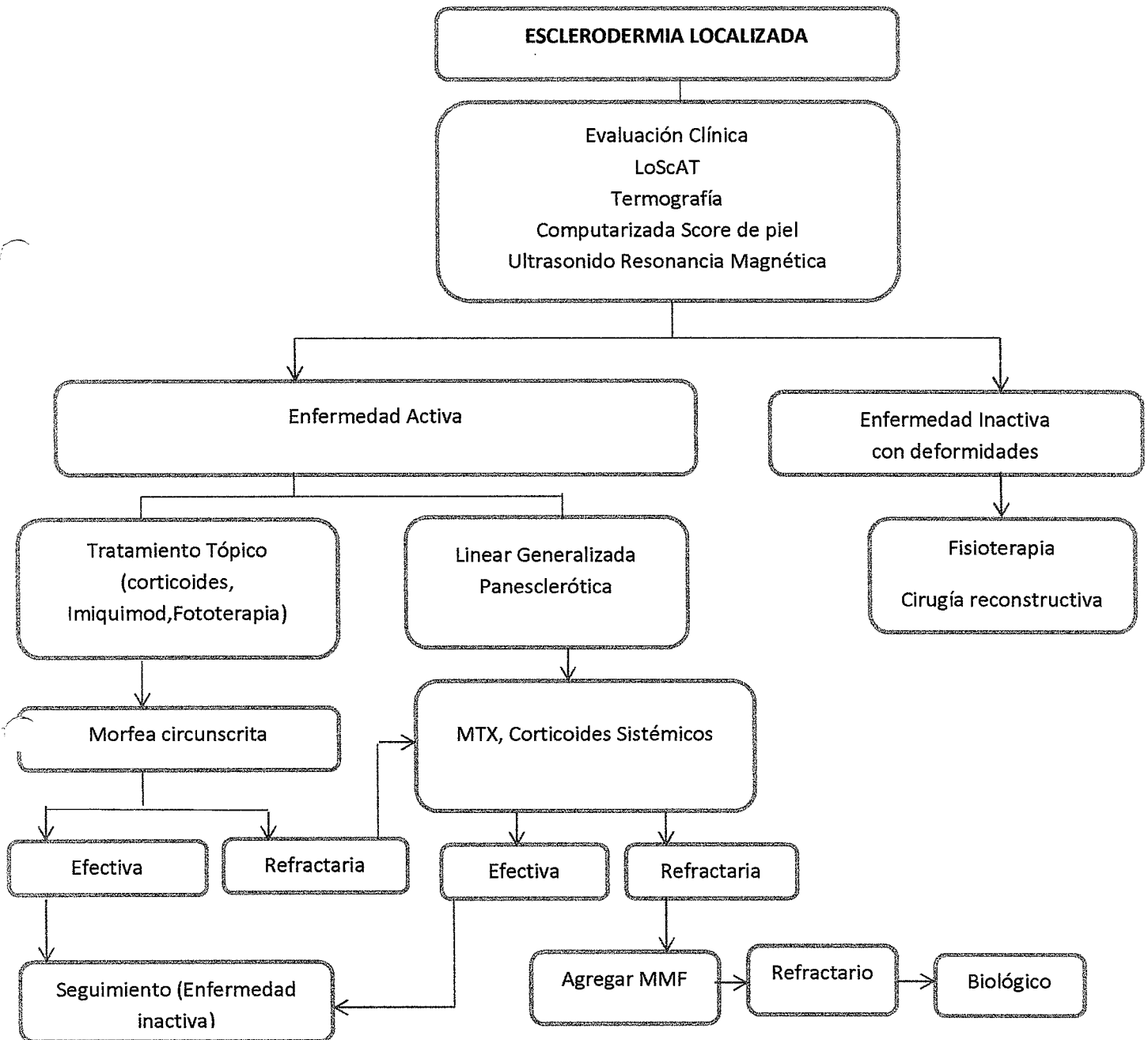
6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

Referencia a nivel de mayor complejidad, cuando requiera un plan de estudio que no se puede realizar en el establecimiento de salud de origen, descompensación y/o agravamiento del paciente por enfermedad de fondo y que requiera hospitalización. Contrareferencia al controlar los motivos de la descompensación y/o agravamiento del paciente en la enfermedad de fondo, cuando pueda ser monitorizado en el establecimiento de salud de origen.

6.7 FLUJOGRAMA

Recomendaciones de tratamiento de Esclerodermia Localizada

FUENTE: Ann Rheum Dis. 2019; 78: 1019-24.



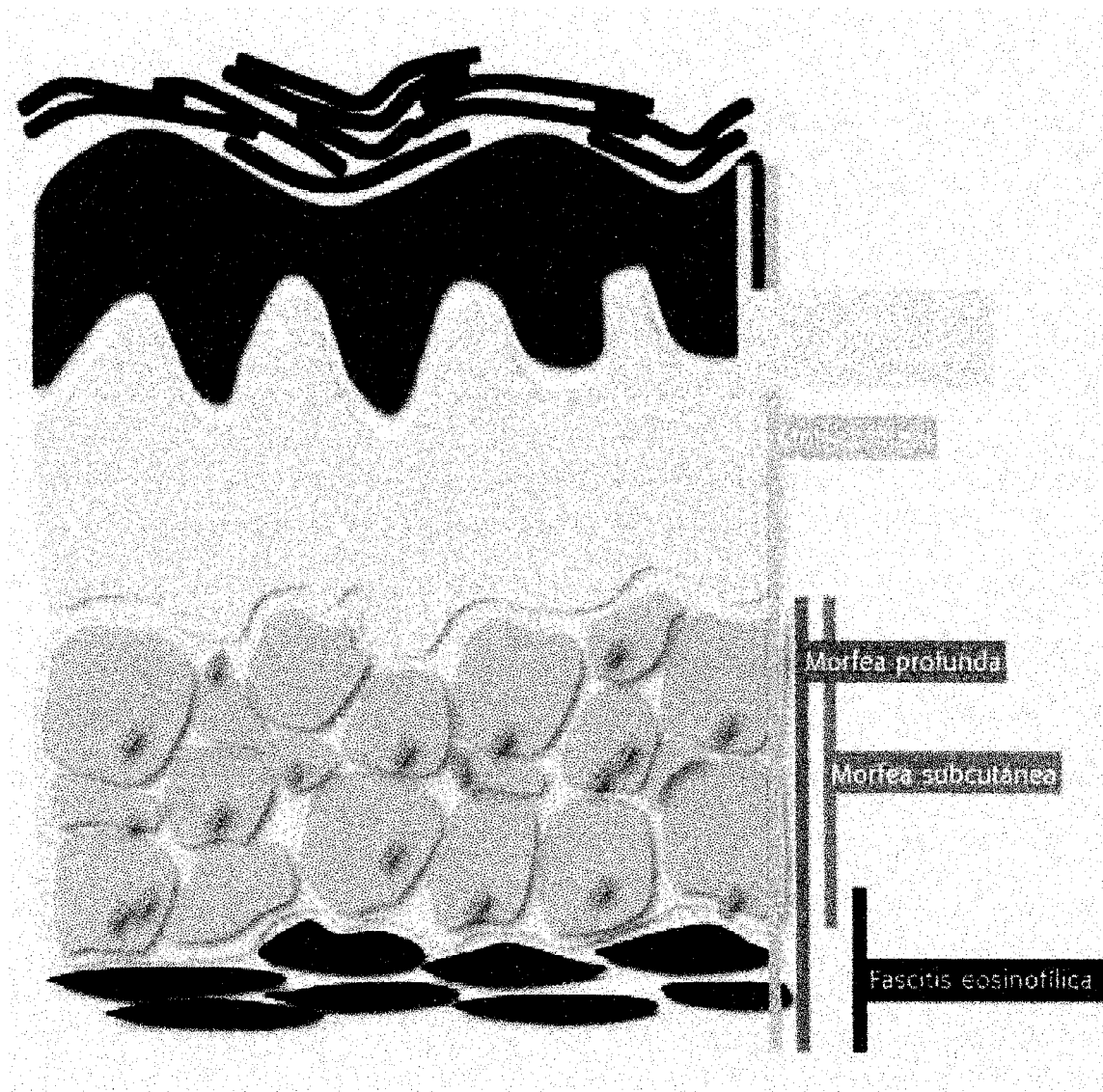
VII. ANEXOS

ANEXO 1: Clasificación preliminar propuesta de Esclerodermia Localizada Juvenil

SUBTIPO PRINCIPAL	SUBDIVISIÓN	DESCRIPCIÓN
MORFEA CIRCUNSCRITA	Superficiales	Lesiones ovoides limitadas a epidermis y dermis Conocido como lesiones de placa en algunos criterios La mayoría en tronco > extremidades
	Profunda	Lesiones ovoides con induración profunda de la piel. Comprometen tejido subcutáneo, a veces músculo La piel suprayacente puede parecer normal La mayoría en tronco > extremidades
ESCLERODERMIA LINEAL	Tronco o extremidades	Induración lineal en extremidades y / o tronco que afecta dermis, tejido subcutáneo, a veces músculo y hueso
	Cabeza: 2 formas	ECDS. Induración lineal de la cara y / o cuero cabelludo -Puede involucrar músculos y huesos subyacentes -Puede resultar en alopecia cicatricial PRS o atrofia hemifacial progresiva; pérdida unilateral de tejido que Puede afectar la dermis y la tejidos suprayacente -La piel puede parecer normal - La piel es móvil, no fija
MORFEA GENERALIZADA		4 o más placas individuales de al menos 3 cm de tamaño, las lesiones a menudo confluyen Lesiones ubicadas en al menos 2 de los siguientes: cabeza-cuello, extremidad superior derecha o izquierda, derecha o extremidad inferior izquierda, tronco anterior o posterior Poco común en EU
MORFEA PANSCLERÓTICA		Afectación circunferencial de extremidad o que afecta la piel y los tejidos subyacentes A menudo compromete otras áreas del cuerpo Subtipo raro y más grave
MORFEA MIXTA		Combinación de 2 o más de los subtipos anteriores, generalmente lineal y circunscrito, o lineal y generalizado

FUENTE: Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2007; 57(2):203-12

Anexo 2: La profundidad de la afección es importante para la clasificación de los tipos de morfea



FUENTE: Peterson LS, Nelson AM, Su D. Subspecialty Clinics: Rheumatology and Dermatology. Classification of morphea (localized scleroderma). Mayo Clin Proc 1995; 70:1068-1076.

Figura 1: Esclerodermia localizada: Morfea localizada

Se caracteriza por la presencia de placas escleróticas de forma redonda u oval bien delimitadas e hiperpigmentadas algunas con centro color marfil y, si la enfermedad está en estado activo, bordes violáceos. La mayoría de las lesiones son únicas o escasas pero pueden ser múltiples y varían en tamaño, generalmente son mayores a un centímetro y pueden llegar a medir hasta 30 centímetros. Petty R, Laxer R, Lindsley C, editors. Cassidy's textbook of pediatric rheumatology. 7th edition. Philadelphia: Elsevier;2016.

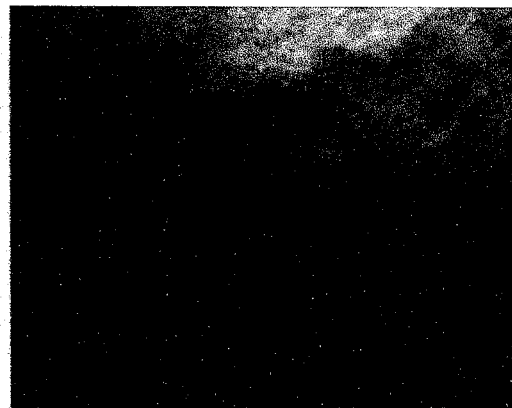
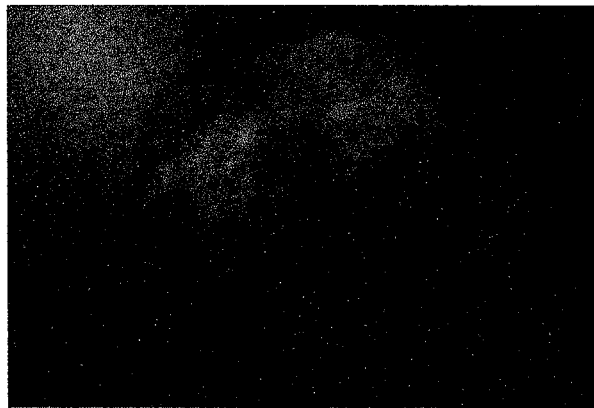
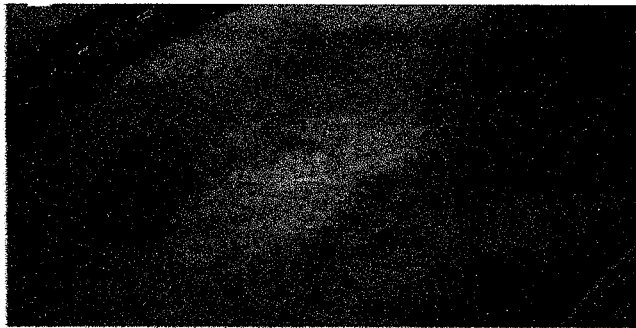
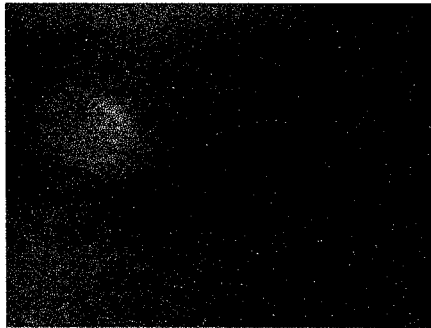


Figura 2: Esclerodermia lineal hay hiperpigmentación y atrofia subcutánea. FUENTE: Br J Dermatol 2008; 159-176



Figura 3: Las lesiones de esclerodermia lineal siguen este patrón embrionario. lesión que se extiende a lo largo de región frontal: Líneas de blaschko.FUENTE: Br J Dermatol 2008; 159-176

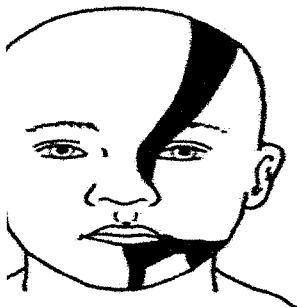
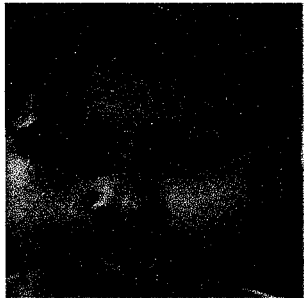


Figura 4: Morfea en Golpe de Sable (**COUP DE SABRE**) La lesión típica tiene forma triangular y afecta a la frente desde el cuero cabelludo a la ceja, de color céreo y consistencia esclerosa. A medida que evoluciona adquiere una coloración marrón y se adhiere al hueso subyacente. A veces hay atrofia de la lengua del lado afecto. FUENTE: Br J Dermatol 2008; 59:176

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. MANUEL FERRANDIZ ZAVALER
CME 19940 RNE 6306
Jefe del Servicio de Reumatología

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 57(2):203–12.
2. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18: 606-613.
3. 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: 2873–81.
4. Badea I, Taylor M, Rosenberg A, Foldvari M. Patogenia y enfoques terapéuticos para mejorar el tratamiento tópico en la esclerodermia localizada y la esclerosis sistémica. *Reumatología.* 2009; 48: 213-21.
5. Peterson LS, Nelson AM., Su D., Subspecialty Clinics: Rheumatology and Dermatology. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1068-1076.
6. Mansour M, Liy Wong C, Zulian F, Li S, Morishita K, Yeh EA y col. Historia natural y afectación extracutánea de la morfea congénita: estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico y revisión de la literatura. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35: 761-8.
7. Grabell D, Hsieh C, Andrew R, et al. The role of skin trauma in the distribution of morphea lesions: a cross-sectional survey of the morphea in adults and children cohort IV. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 493-498.
8. Weibel L, Harper JI. Linear morphoea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol* 2008; 159:176.
9. Gambichler T, Kreuter A, Hoffmann K, Bechara FG, Altmeyer P, Jansen T. Bilateral linear scleroderma "en coup de sabre" associated with facial atrophy and neurological complications. *BMC Dermatol.* 2001; 1:9.
10. Torok KS. Esclerodermia pediátrica: formas sistémicas o localizadas. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 381-405.
11. Walters R, Pulitzer M, Kamino H. Patrón de fibras elásticas en la esclerodermia / morfea. *J Cutan Pathol.* 2009; 36: 952-7.
12. Walker D, Susa JS, Currimbhoy S, Jacobe H. Cambios histopatológicos en la morfea y sus correlatos clínicos: resultados de la cohorte de morfea en adultos y niños. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 1124-30.
13. Wu EY, Li SC, Torok KS, Virkud Y, Fuhlbrigge R, Rabinovich CE. A28: Descripción del subgrupo de esclerodermia localizada juvenil del registro CARRA. *Arthritis Rheum.* 2014; 66: S43-4.
14. Zulian F, Culp R, Sperotto F, Anton J, Avcin T, Baildam EM, et al. Recomendaciones basadas en consenso para el tratamiento de la esclerodermia localizada juvenil. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 1019-24.
15. Arkachaisri T, Fertig N, Pino S, Medsger TA. Autoanticuerpos séricos y sus asociaciones clínicas en pacientes con esclerodermia lineal de inicio en la niñez y la edad adulta. Un estudio de un solo centro. *J Rheumatol.* 2008; 35: 2439-44.
16. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S, O'Neil KM, Pope E, Higgins GC, et al. El índice de gravedad de la piel de la esclerodermia localizada y la evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad: un trabajo en progreso hacia el

- desarrollo de medidas de resultado de la esclerodermia localizada. *J Rheumatol*. 2009; 36: 2819-29.
17. Szymańska E, Nowicki A, Młosek K, Litniewski J, Lewandowski M, Secomski W, et al. Imágenes de la piel con ultrasonido de alta frecuencia: resultados preliminares. *Eur J Ultrasonido*. 2000; 12: 9-16.
 18. Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreño L. Evaluación de la actividad en la morfea mediante ecografía Doppler color. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:942-8.
 19. Martini G, Murray KJ, Howell KJ, Harper J, Atherton D, Woo P, et al. Detección de la actividad de la esclerodermia localizada de inicio juvenil mediante termografía infrarroja. *Reumatología*. 2002; 41: 1178-82.
 20. Horger M, Fierlbeck G, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribachev N, Wehrmann M, Claussen CD, et al. Hallazgos de resonancia magnética en morfea profunda y generalizada (esclerodermia localizada) *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190:32-9.
 21. Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, Pálkás A, Höger P, Moll M, et al. Desarrollo de estándares mínimos de atención para la esclerodermia localizada juvenil. *Eur J Pediatr*. 2018; 177:961-77.
 22. Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1175-1185.
 23. Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Stratigos A, Nicolaidou E, et al. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol*. 2008; 35: 712-718.
 24. Narbutt J, Holdrowicz A, Lesiak A. Morphea – selected local treatment methods and their effectiveness. *Rheumatol*. 2017; 55:305-13.
 25. Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. Primera serie de casos sobre el uso de dipropionato de calcipotriol-betametasona para la morfea. *Br J Dermatol*. 2007; 157:615–8.
 26. Terao M, Yang L, Matsumura S, Yutani M, Murota H, Katayama I. Un análogo de vitamina D inhibe la producción de periostina inducida por citocinas Th2 y TGFβ en fibroblastos: un papel potencial de la vitamina D en la esclerosis cutánea. *Dermato-Endocrinology*. 2015; 7:1-7.
 27. Papa E, Doria AS, Theriault M, Mohanta A, Laxer RM. Crema tópica de imiquimod al 5% para la morfea en placa pediátrica: un estudio piloto prospectivo, de base múltiple y abierto. *Dermatología*. 2011; 223: 363-9.
 28. Joly P, Bamberger N, Crickx B, Belaich S. Tratamiento de formas graves de esclerodermia localizada con corticosteroides orales: estudio de seguimiento en 17 pacientes. *Arch Dermatol*. 1994; 130: 663-4.
 29. Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1151–6.
 30. Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP, Zulian F. Tratamiento exitoso de la esclerodermia localizada juvenil severa o resistente al metotrexato con micofenolato de mofetilo. *Reumatología*. 2009; 48: 1410-3

31. Zulian F, Culp R, Sperotto F, Anton J, Avcin T, Baildam EM, et al. Recomendaciones basadas en consenso para el tratamiento de la esclerodermia localizada juvenil. *Ann Rheum Dis.* 2019;78: 1019-24.
32. Bali G1, Frühauf J, Wutte N, Aberer E. La ciclosporina reduce la esclerosis en la morfea: un estudio retrospectivo en 12 pacientes y una revisión de la literatura. *Dermatología.* 2016; 232 : 503-10
33. Zhang A, Nocton J, Chiu Y. Un caso de morfea pansclerótica tratada con tocilizumab. *JAMA Dermatol.* 2019; 155: 388-389.
34. Roldan R, Morote G, Castro M del C, Miranda MD, Moreno JC, Collantes E. Eficacia del bosentán en el tratamiento de la ulceración cutánea que no responde en la morfea pansclerótica discapacitante en niños. *J Rheumatol.* 2006; 33: 2538-2540.
35. El-Mofty M, Mostafa W, Esmat S, Youssef R, Bousseila M, Nagi N, et al. Mecanismos de acción sugeridos de la fototerapia UVA en la morfea: un estudio molecular. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004; 20 : 93-100.
36. Schoch JJ, Schoch BS, Werthel JD, McIntosh AL, Davis DM. Complicaciones ortopédicas de la morfea lineal: implicaciones para la atención interdisciplinaria temprana. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35: 43-6.
37. Ardalan K, Zigler CK, Torok KS. Predictores de la calidad de vida longitudinal en la esclerodermia localizada pediátrica. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1082-7.

Servicio de Reumatología

Dra. María Eliana Paz Gastañaga (Elaboradora)

Dra. Amparo Ibáñez Estrella

Dra. Kelin Velazco Alvarado

Dr. Manuel Ferrándiz Zavalier (Jefe de Servicio)

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
MANUEL FERRÁNDIZ ZAVALLER
C.M.P. 19340 R.N.E. 848510-10
Jefe del Servicio de Reumatología