Localized scleroderma in children

Twardzina ograniczona u dzieci

Katarzyna A. Wolska-Gawron, Dorota Krasowska

Department of Dermatology, Venereology and Paediatric Dermatology, Medical University, Lublin, Poland

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2020, 107, 166–178
DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2020.96360

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. Katarzyna A. Wolska-Gawron
Klinika Dermatologii, Wenerologii
i Dermatologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny
ul. Staszica 11
20-081 Lublin, Polska
tel.: +48 601 334 711
e-mail: wolskak@poczta.onet.pl

ABSTRACT

Localized scleroderma is an autoimmune disease affecting the dermis and underlying tissues (subcutaneous tissue, fascia, muscles, bones). The disease mainly occurs in women aged 20–50 years; however, children aged 7–10 years represent about 15% of all cases. Clinical course of juvenile localized scleroderma is classified with regard to its activity/severity as well as extent and depth of lesions. Some clinical subtypes of juvenile localized scleroderma, characterized by severe course, need to be monitored regularly to prevent irreversible sequelae. The treatment of juvenile localized scleroderma depends on the clinical subtype of the disease, its severity/activity and extent of skin lesions.

STRESZCZENIE

Twardzina ograniczona jest rzadką chorobą o podłożu autoimmunologicznym, która przebiega z zajęciem skóry i tkanek głębiej położonych (tkanki podskórnej, powięzi, mięśni, kości). Występuje głównie u kobiet między 20. a 50. rokiem życia, natomiast 15% wszystkich przypadków stanowią dzieci w wieku 7–10 lat. Obraz kliniczny twardziny ograniczonej u pacjentów pediatrycznych jest zróżnicowany w zależności od aktywności (nasilenia) choroby oraz rozległości i głębokości wykwitów. Pewne postacie kliniczne, które mają ciężki przebieg, wymagają regularnego monitorowania w celu zapobiegania powstawaniu nieodwracalnych powikłań. Postępowanie terapeutyczne u dzieci, podobnie jak u osób dorosłych, powinno zależeć od postaci klinicznej twardziny ograniczonej, aktywności lub nasilenia choroby oraz rozległości zmian.

Key words: children, morphea, localized scleroderma.

Słowa kluczowe: dzieci, *morphea*, twardzina ograniczona.

INTRODUCTION

Localized scleroderma (LoSc) is a chronic autoimmune disease of the connective tissue. Depending on its clinical type, it is characterized by localized skin

WPROWADZENIE

Twardzina ograniczona (*localized scleroderma* – LoSc) jest przewlekłą chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. W zależności od postaci

induration or involvement of underlying tissues – subcutaneous tissue, fascia, muscles, and bones.

Juvenile localized scleroderma (JLS) constitutes about 15% of all LoSc cases. It affects mostly paediatric patients aged 7–10, especially females (girls/boys – 2–3/1). It is estimated that JLS incidence amounts to 0.34–2.7/100,000/year [1]. Literature includes rare cases of congenital localized scleroderma (CLS; about 0.8%), however, real incidence of CLS may be higher due to considerable diagnostic difficulties and incorrectly diagnosing lesions that have morphological features of localized scleroderma as lymphoblastoma, mastocytosis, or 'cafè-au-lait'-type lesions [1–3].

Clinical presentation of JLS is diverse and depends on disease's activity/intensity, as well as extent and depth of exanthems [4, 5]. Presence of wax yellow/porcelain sclerosis surrounded by a lilac ring with accompanying subjective symptoms (pruritus, pain) are markers of disease's active phase [4, 6]. As the disease progresses, exanthems become atrophic, hyper-/hypopigmented [4]. The course of JSC may include symptoms of internal organ involvement, what implies that the disease must be monitored appropriately [4, 7]. A diagnosis of JLS is made on the basis of clinical presentation, while in unclear and doubtful cases, a biopsy for histopathological examination needs to be taken.

ETIOPATHOGENESIS

Etiopathogenesis of LoSc remains unclear, however, it is presumed that genetic as well as environmental factors together with vascular and immune disorders play key roles in disease development. The newest reports show that the following predispose for the development of LoSc: human leukocyte antigens such as HLA-B*37, HLA-DR5, HLA-DR8, HLA-DR11, individual and/or family history of autoimmune diseases (i.e. leukoderma, autoimmune thyroiditis, lichen sclerosus, insulin-dependent diabetes, rheumatoid arthritis, psoriasis vulgaris, systemic lupus erythematosus, ulcerative colitis) [8, 9]. In addition, epigenetic (i.e. decreased DNA methylation and histone acetylation, changes in expression of chosen miRNA molecules, e.g. miRNA-7, miRNA-196a, miRNA-29) and environmental factors are significant [8]. It has been described that LoSc-type conditions appeared after a mechanical injury (surgery, injection, tooth extraction, vaccination), prolonged pressure, radiotherapy or drug use (mainly bisoprolol, bleomycin, D-penicillamine, pentazocine, carbidopa, and TNF-α inhibitors) [8, 10].

A key point in pathogenesis of LoSc is keratinocyte activation that affect expression of genes coding extracellular matrix (ECM) proteins and produce a range of cytokines and chemokines (including

klinicznej cechuje się ograniczonym stwardnieniem skóry lub zajęciem tkanek głębiej położonych – tkanki podskórnej, powięzi, mięśni i kości.

Twardzina ograniczona u dzieci (*juvenile localized scleroderma* – JLS) stanowi ok. 15% wszystkich przypadków LoSc. Dotyczy głównie pacjentów pediatrycznych między 7. a 10. rokiem życia, zwłaszcza płci żeńskiej (dziewczynki/chłopcy – 2–3/1). Szacuje się, że zapadalność na JLS wynosi 0,34–2,7/100 000 rocznie [1]. W piśmiennictwie można znaleźć rzadkie opisy przypadków wrodzonej twardziny ograniczonej (*congenital localized scleroderma* – CLS; ok. 0,8%), jednak rzeczywista częstość występowania CLS może być większa ze względu na znaczne trudności diagnostyczne oraz błędne rozpoznawanie zmian o morfologii LoSc jako naczyniaków, mastocytozy lub plam typu *cafè-au-lait* [1–3].

Obraz kliniczny JLS jest różnorodny i zależy od aktywności (nasilenia) choroby, a także rozległości i głębokości wykwitów [4, 5]. Markerem aktywnej fazy choroby jest obecność woskowożółtego lub porcelanowego stwardnienia w części centralnej, otoczonego sinofiołkową obwódką (*lilac ring*), z towarzyszącymi objawami subiektywnymi (świąd, ból) [4, 6]. Wraz z progresją choroby wykwity stają się atroficzne, hiper- lub hipopigmentacyjne [4]. W przebiegu JLS mogą wystąpić objawy zajęcia narządów wewnętrznych, co implikuje konieczność odpowiedniego monitorowania choroby [4, 7]. Rozpoznanie JLS ustala się na podstawie obrazu klinicznego, natomiast w przypadkach niejasnych, wątpliwych należy pobrać wycinek do badania histopatologicznego.

ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza LoSc jest nieznana, jednak przypuszcza się, że istotne znaczenie w rozwoju choroby mają czynniki genetyczne i środowiskowe oraz zaburzenia naczyniowe i immunologiczne. Najnowsze doniesienia wykazały, że ludzkie antygeny leukocytarne, takie jak HLA-B*37, HLA-DR5, HLA-DR8, HLA-DR11; osobniczy i/lub rodzinny wywiad w kierunku chorób autoimmunologicznych (tj. bielactwo, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, liszaj twardzinowy, cukrzyca insulinozależna, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca pospolita, toczeń rumieniowaty układowy, wrzodziejące zapalenie jelita grubego) predysponują do rozwoju LoSc [8, 9]. Ważną rolę odgrywają również czynniki epigenetyczne (tj. zmniejszona metylacja DNA i acetylacja histonów, zmiana ekspresji wybranych cząsteczek miRNA, np. miRNA-7, miRNA-196a, miRNA-29) oraz środowiskowe [8]. Opisano wiele przypadków wystąpienia wykwitów chorobowych w postaci LoSc poprzedzonych urazem mechanicznym (zabieg chirurgiczny, iniekcje, ekstrakcja zęba, szczepienie), przedłużonym uciskiem, radioterapią lub stosowaniem leków (głównie bisoprolol, bleomycyna, D-penicylamina, pentazocyna, karbidopa, inhibitory TNF-α) [8, 10].

TGF-β, IL-1, IL-6, TNF-α, CCL-2) [10]. Damage of endothelium leads to an increased expression of adhesion molecules, activation of immune cells (T and B lymphocytes), and an increased production of proinflammatory cytokines, chemokines, and factors that stimulate fibrosis. Consequently, production of extracellular matrix increases, what clinically is seen as skin fibrosis and sclerosis.

CLINICAL PRESENTATION

Paediatric Rheumatology European Society differentiates 5 clinical types of JLS – linear, circumscribed, mixed, generalized, and disabling pansclerotic (table 1) [1, 5].

Linear localized scleroderma is a dominating type of JSL and affects 51–56% of children [5]. It manifests itself with the presence of at least one linear streak of sclerotic foci distributed along the Blaschko line, more often than not – unilaterally [10, 11]. Typical sites of exanthems in linear localized scleroderma include, in order of appearance, the lower limbs, upper limbs, face, neck, and torso [11].

Linear scleroderma affecting the limbs in children is characterized by a severe course and subject to an increased risk for development of orthopaedic complications as compared with adult patients (30–50%) [11–13]. The most commonly confirmed abnormalities include growth disturbances, limb atrophy, limitations in the joint motion, and contractures [11, 14]. The risk of developing bone and joint complications is higher when lesions are distributed directly near joints [15].

About 25% of linear localized scleroderma cases involve the head and face skin [11]. **En coup de sabre** (ECDS)-type localized scleroderma is characterized by the presence of atrophic and sclerotic foci that

Kluczowym punktem w patogenezie LoSc jest aktywacja keratynocytów, które wpływają na ekspresję genów kodujących białka macierzy pozakomórkowej (*extracellular matrix* – ECM) oraz produkują szereg cytokin i chemokin (m.in. TGF-β, IL-1, IL-6, TNF-α, CCL-2) [10]. Uszkodzenie śródbłonka prowadzi do wzmożonej ekspresji cząsteczek adhezyjnych, aktywacji komórek immunologicznych (limfocytów T i B) i zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych, chemokin oraz czynników stymulujących włóknienie. W rezultacie następuje zwiększenie produkcji macierzy pozakomórkowej, co klinicznie objawia się włóknieniem i stwardnieniem skóry.

OBRAZ KLINICZNY

Europejskie Towarzystwo Reumatologów Dziecięcych wyróżnia 5 postaci klinicznych JLS – postać linijną, ograniczoną, mieszaną, uogólnioną i uogólnioną zniekształcającą (tab. 1) [1, 5].

Podstawową odmianą kliniczną JLS jest **twardzina linijna** (*linear localized scleroderma*), która występuje u 51–56% dzieci [5]. Objawia się obecnością co najmniej jednego pasmowatego ogniska stwardnienia o linijnym przebiegu wzdłuż linii Blaschko, najczęściej jednostronnie [10, 11]. Typowa lokalizacja wykwitów chorobowych w przebiegu *linear localized scleroderma* obejmuje, w kolejności występowania: kończyny dolne, kończyny górne, twarz, szyję i tułów [11].

Twardzina linijna kończyn u dzieci charakteryzuje się ciężkim przebiegiem i jest obarczona większym ryzykiem rozwoju powikłań ortopedycznych w porównaniu z grupą pacjentów dorosłych (30–50%) [11–13]. Do najczęściej stwierdzanych nieprawidłowości zalicza się zaburzenia wzrostu, atrofię kończyn, ograniczenie ruchomości stawów oraz przykurcze [11, 14]. Ryzyko rozwoju powikłań kostno-stawowych jest

Table 1. Classification of juvenile localized scleroderma according to Paediatric Rheumatology European Society [1, 5]
Tabela 1. Klasyfikacja twardziny ograniczonej u dzieci wg Europejskiego Towarzystwa Reumatologów Dziecięcych [1, 5]

JLS clinical form/Postać kliniczna JLS	Clinical subtype/Podtyp kliniczny	
Linear/Linijna (51–56%)	Limb involvement/Zajęcie kończyn	Linear/Linijna kończyn
	Head and face involvement/ Zajęcie głowy i twarzy	En coup de sabre/Typu cięcia szablą
		Progressive facial hemiatrophy/Postępujący zanik połowiczy twarzy
Circumscribed/ Ograniczona (26–37%)	Superficial/Powierzchowna	
	Deep/Głęboka	
Mixed/Mieszana (< 15%)	Most often – linear + plaque, linear + generalized/ Najczęściej – twardzina linijna + twardzina plackowata, twardzina linijna + twardzina ograniczona uogólniona	
Generalized/ Uogólniona (7–8%)		
Disabling pansclerotic scleroderma/ Zniekształcająca uogólniona (0.27%)		

involve the skin, subcutaneous tissue, muscles, and bones. Exanthems are most often singular and distributed along the midline from the level of eyebrows up to the scalp; they create cicatricial alopecia foci [16]. Literature includes cases of ECDS below the eyebrow line that involve eyelids, eyelashes, and the nose [17]. En coup de sabre-type localized scleroderma may be complicated with the involvement of the sight organ (eyelid deformation, uveitis, episcleritis) and the central nervous system (CNS; convulsions, migraine, trigeminal neuralgia, vascular malformations) [10, 18].

Progressive facial hemiatrophy (PFH; Parry-Romberg syndrome) is a clinical type of linear scleroderma that manifests itself with atrophic lesions that involve the skin, subcutaneous tissue, muscles and bones of half of the face. Asymmetry is especially visible when the disease starts in childhood and inhibits the process of normal formation of the involved tissues. The most common abnormalities include face and jaw deformation, unilateral tongue atrophy, masseter muscle fatigue, atrophy of the soft and hard palate, jaw hypoplasia, atrophy of alveolar processes, malocclusion, delayed eruption of the teeth, and teeth loss [19, 20]. In 20% of cases PFH may be accompanied by neurological symptoms (including headaches, convulsions, paresthesia, trigeminal nerve palsy, hemiplegia, and abnormalities in intracranial vessels), and in 15% of cases by ophthalmic symptoms (including uveitis, glaucoma, enophthalmia, strabismus, eyelid atrophy, diplopia, Horner syndrome, and mydriasis) [21–23]. En coup de sabre and progressive facial hemiatrophy are concomitant in 24–48% of cases [5].

Circumscribed localized scleroderma affects about 26–37% of patients and manifests itself by the presence of multiple oval/round exanthems with the diameter > 1 cm that are limited to the dermis (superficial subtype) or that involve deeper tissues (deep subtype). Exanthems in circumscribed localized scleroderma are typically localized on the trunk skin with special predilection to involve areas subject to pressure (waist, inframammary area, hips). In the initial phase of the disease, foci resemble erythematous spots with porcelain/wax yellow scleroses in the central parts that are sometimes surrounded by blue and violet inflammatory rims (lilac rings) [4, 24]. With time, the exanthems take the form of hyper-/hypopigmented atrophic foci characterized by normal cohesiveness; sometimes, telangiectasias are present [4, 24].

Mixed localized scleroderma constitutes about 15% of all cases of JLS and is characterized by concomitance of clinical features that are typical for at least two forms of LoSc (predominantly linear scleroderma and plaque morphea, or linear

największe w przypadku występowania zmian w bezpośrednim sąsiedztwie stawów [15].

Około 25% przypadków twardziny ograniczonej linijnej przebiega z zajęciem skóry głowy i twarzy [11]. **Twardzina ograniczona typu cięcia szablą** (*en coup de sabre* – ECDS) charakteryzuje się obecnością ognisk zanikowo-stwardnieniowych obejmujących skórę, tkankę podskórną, mięśnie i kości. Wykwity są najczęściej pojedyncze i przebiegają w linii pośrodkowej ciała od wysokości brwi do owłosionej skóry głowy z wytworzeniem ogniska łysienia bliznowaciejącego [16]. W piśmiennictwie opisano przypadki szerzenia się ognisk ECDS poniżej linii brwi, z zajęciem powiek, rzęs i skóry nosa [17]. Twardzina ograniczona typu cięcia szablą może być powikłana zajęciem narządu wzroku (zniekształcenie powiek, zapalenie błony naczyniowej, zapalenie nadtwardówki) i ośrodkowego układu nerwowego (OUN; drgawki, migrena, neuralgia nerwu trójdzielnego, malformacje naczyniowe) [10, 18].

Postępujący zanik połowiczy twarzy (*Parry-Romberg syndrome*, *progressive facial hemiatrophy* – PFH) jest odmianą kliniczną twardziny linijnej, która objawia się zmianami atroficznymi obejmującymi skórę, tkankę podskórną, mięśnie i kości połowy twarzy. Asymetria jest szczególnie wyraźna, gdy choroba ma początek w wieku dziecięcym i hamuje proces prawidłowego kształtowania zajętych tkanek. Do najczęściej występujących anomalii zalicza się deformację twarzy i szczęki, jednostronną atrofię języka, męczliwość mięśnia żwacza, atrofię podniebienia miękkiego i twardego, hipoplazję szczęki, atrofię wyrostków zębodołowych, wady zgryzu, opóźnione wyrzynanie się zębów i wypadanie zębów [19, 20]. Postępującemu zanikowi połowiczemu twarzy mogą w 20% przypadków towarzyszyć objawy neurologiczne (m.in. bóle głowy, drgawki, parestezje, porażenie nerwu trójdzielnego, hemiplegia, anomalie naczyń śródczaszkowych) oraz w 15% przypadków objawy okulistyczne (m.in. zapalenie błony naczyniowej oka, jaskra, enoftalmia, zez, atrofia powiek, diplopia, zespół Hornera, mydriaza) [21–23]. Twardzina typu cięcia szablą i postępujący zanik połowiczy twarzy współwystępują w 24–48% przypadków [5].

Postać ograniczona JLS (*circumscribed localized scleroderma*) dotyczy ok. 26–37% pacjentów i objawia się występowaniem mnogich, owalnych lub okrągłych wykwitów o średnicy > 1 cm, ograniczonych do skóry właściwej (podtyp powierzchowny) lub obejmujących tkanki głębiej położone (podtyp głęboki). Zazwyczaj wykwity w przebiegu *circumscribed localized scleroderma* lokalizują się na skórze tułowia, ze szczególną predylekcją do zajmowania okolic narażonych na ucisk (talia, okolica podpiersiowa, biodra). W początkowej fazie choroby ogniska mają postać rumieniowych plam z obecnością porcelanowych lub woskowożół-

scleroderma and generalized localized scleroderma) [9, 13].

Generalized localized scleroderma occurs relatively rarely in children (7–8%) and manifests itself with the presence of ≥ 4 sclerotic foci with the diameter of ≥ 3 cm that involve ≥ 2 out of 7 anatomical areas (head and neck, front trunk, back trunk, right upper limb, left upper limb, right lower limb, left lower limb) [5]. Generalized localized scleroderma shows a predilection to involve the trunk and limbs, with the exception of the skin on the face, palms and feet [24]. The disease may include general symptoms such as fatigue and muscle as well as joint pain [10, 13].

Disabling pansclerotic scleroderma is the most severe and rare form of LoSc in children that is characterized by a dynamic and aggressive course. Lesion, which take the form of symmetrical extensive and deep scleroses, usually cover distal parts of limbs (saving palms and feet), and then, spread to the trunk, head and neck. During the disease course, there appear contractures, joint mobility is limited, and the disease can even lead to disability. Patients with disabling pansclerotic morphea are confirmed to have their wound healing process impaired, and they suffer more often from ulcerations, what makes them predisposed to develop squamous cell carcinoma (SCC) [11, 25].

EXTRACUTANEOUS MANIFESTATIONS IN LOCALIZED SCLERODERMA IN CHILDREN

Extracutaneous manifestation appear in 20–40% of cases and are the main reason behind mortality caused by JLS [1, 5, 26]. Symptoms showing the involvement of organs other than skin may accompany all forms of JLS, however, they most often appear in the linear type [11, 26]. A retrospective study conducted in a group of 750 paediatric patients showed that the most common extracutaneous manifestations include muscle and joint symptoms (19% of all patients, 50% of patients with linear scleroderma localized on limbs), neurological symptoms (5%), and ophthalmic symptoms (3.2%) [27]. A lower percentage of cases includes involvement of the gastrointestinal tract, respiratory tract, and kidneys (< 2%) [27]. Muscle and joint symptoms are dominated by joint pain, contractures, limb asymmetry, and scoliosis [5]. In 1/4 od cases, joint lesions do not correlate with localization of exanthems [15]. Neurological lesions may manifest themselves as headaches, convulsions, neuropathies, behavioural disorders, and difficulties with concentration [5]. The involvement of the sight organ is most often associated with uveitis and tych stwardnień w centrum, niekiedy otoczonych sinofiołkową obwódką zapalną (*lilac ring*) [4, 24]. Z czasem wykwity przyjmują postać hiper- lub hipopigmentacyjnych ognisk atroficznych o prawidłowej spoistości, niekiedy z obecnością teleangiektazji [4, 24].

Postać mieszana twardziny ograniczonej (*mixed localized scleroderma*) dotyczy ok. 15% wszystkich przypadków JLS i charakteryzuje się współwystępowaniem cech klinicznych typowych dla co najmniej dwóch postaci LoSc (przeważnie twardziny linijnej i twardziny plackowatej lub twardziny linijnej i twardziny ograniczonej uogólnionej) [9, 13].

Twardzina ograniczona uogólniona (*generalized localized scleroderma*) występuje stosunkowo rzadko u dzieci (7–8%) i objawia się obecnością co najmniej 4 ognisk stwardnienia, o średnicy ≥ 3 cm, zajmujących ≥ 2 z 7 obszarów anatomicznych (głowa i szyja, przednia powierzchnia tułowia, tylna powierzchnia tułowia, kończyna górna prawa, kończyna górna lewa, kończyna dolna prawa, kończyna dolna lewa) [5]. *Generalized localized scleroderma* wykazuje predylekcję do zajmowania okolicy tułowia i kończyn, z wyłączeniem skóry twarzy, dłoni i stóp [24]. Choroba może przebiegać z obecnością objawów ogólnych, takich jak zmęczenie oraz dolegliwości bólowe mięśni i stawów [10, 13].

Twardzina uogólniona zniekształcająca (*disabling pansclerotic scleroderma*) jest najcięższą i najrzadziej występującą postacią LoSc u dzieci, która charakteryzuje się dynamicznym i agresywnym przebiegiem. Zmiany w postaci symetrycznych, rozległych i głębokich stwardnień obejmują zwykle dystalne odcinki kończyn (oszczędzając dłonie i stopy), a następnie szerzą się na okolicę tułowia oraz głowy i szyi. W przebiegu choroby dochodzi do powstania przykurczów, ograniczenia ruchomości stawów, a nawet kalectwa. U pacjentów z *disabling pansclerotic morphea* stwierdza się upośledzenie procesu gojenia ran i częstsze występowanie owrzodzeń, co predysponuje do rozwoju raka kolczystokomórkowego (*squamous cell carcinoma* – SCC) [11, 25].

MANIFESTACJE POZASKÓRNE W PRZEBIEGU TWARDZINY OGRANICZONEJ U DZIECI

Manifestacje pozaskórne występują w 20–40% przypadków i są główną przyczyną śmiertelności w przebiegu JLS [1, 5, 26]. Objawy zajęcia narządów innych niż skóra mogą towarzyszyć każdej postaci klinicznej JLS, jednak najczęściej dotyczą odmiany linijnej [11, 26]. Badanie retrospektywne przeprowadzone w grupie 750 pacjentów pediatrycznych wykazało, że do najczęstszych manifestacji pozaskórnych należą objawy mięśniowo-stawowe (19% wszystkich pacjentów, 50% pacjentów z twardziną linijną kończyn), neurologiczne (5%) i okulistyczne (3,2%) [27]. W mniejszym

episcleritis, enophthalmia, lid atrophy, orbital cavity defects, and strabismus [5]. The newest papers draw attention to a so-called white uveitis as a typical manifestation of extracutaneous JLS (localized especially on the head). White uveitis affects about 3.2–8.3% of patients and is characterized by uveitis without coexisting clinical symptoms such as pain or erythema [6, 28].

JLS MONITORING

According to experts' view, it is not recommended to conduct routine diagnostics for organ lesions in children with LoSc. The most severe clinical types of JLS are exceptions – generalized scleroderma, disabling pansclerotic morphea, and linear scleroderma. Distribution of lesions in progressive facial hemiatrophy and en coup de sabre implies the necessity for assessing the involvement of the CNS, the organ of sight, temporomandibular joint and teeth according to the scheme presented in table 2 [6]. Children with linear scleroderma localized on limbs require regular rheumatological assessment due to the risk of developing bone and joint complications.

Given the current knowledge, it is recommended to systematically assess the choroid in the slit-lamp every 6 months (en coup de sabre and progressive facial hemiatrophy) or every 12 months (other

odsetku przypadków stwierdza się zajęcie przewodu pokarmowego, dróg oddechowych i nerek (< 2%) [27]. Wśród objawów mięśniowo-stawowych przeważają bóle stawów, przykurcze, asymetria kończyn i skolioza [5]. W 1/4 przypadków zmiany stawowe nie korelują z lokalizacją wykwitów chorobowych [15]. Zmiany neurologiczne mogą się objawiać bólem głowy, drgawkami, neuropatiami, zaburzeniami zachowania i trudnościami w koncentracji [5]. Zajęcie narządu wzroku przebiega najczęściej z zapaleniem naczyniówki i nadtwardówki, zapadnięciem gałki ocznej, zanikiem powiek, defektami oczodołu i zezem [5]. Najnowsze publikacje zwracają uwagę na tzw. bezobjawowe zapalenie naczyniówki (*white uveitis*) jako typową manifestację pozaskórną JLS (szczególnie lokalizującej się w obrębie głowy). *White uveitis* występuje u ok. 3,2–8,3% chorych i charakteryzuje się stanem zapalnym błony naczyniowej oka bez towarzyszących objawów klinicznych, takich jak ból czy rumień [6, 28].

MONITOROWANIE PRZEBIEGU JLS

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów u dzieci z LoSc nie zaleca się rutynowej diagnostyki w kierunku zmian narządowych. Wyjątek stanowią najcięższe postacie kliniczne JLS – twardzina uogólniona, *disabling pansclerotic morphea* i twardzina linijna. Lokalizacja zmian w przebiegu postępującego zaniku poło-

Table 2. Monitoring the course of juvenile localized scleroderma [6]

Tabela 2. Monitorowanie przebiegu twardziny ograniczonej u dzieci [6]

JLS clinical form/ Postać kliniczna JLS	Type of extracutaneous lesions/ Rodzaj zmian pozaskórnych	Type of tests and consultations/ Rodzaj badania i konsultacje	Frequency/Częstość wykonywania
Linear scleroderma localized on the head and neck/Twardzina linijna głowy i szyi	CNS involvement/ Zajęcie OUN	Neurological consultation/Konsultacja neurologiczna MRI with contrast medium/MRI z kontrastem	Upon diagnosis/Z chwilą ustalenia rozpoznania Repeat in case neurological symptoms appear/Powtórzenie w razie wystąpienia objawów neurologicznych
	Organ of sight involvement/ Zajęcie narządu wzroku	Ophthalmic consultation/Konsultacja okulistyczna Examination of choroid in the slit-lamp/Badanie naczyniówki w lampie szczelinowej	Every 6 months for the first 4 years of the disease/Co 6 miesięcy przez pierwsze 4 lata choroby
	Involvement of the temporomandibular joint and teeth/Zajęcie stawu skroniowo-żuchwowego i zębów	Dental consultation (+ panoramic radiograph)/Konsultacja stomatologiczna (+ pantomogram) Rheumatological consultation/ Konsultacja reumatologiczna ± MRI with contrast medium/± MRI z kontastem	Every 6 months/Co 6 miesięcy
Linear scleroderma localized on the limbs/ Twardzina linijna kończyn	Joint involvement/Zajęcie stawów	Rheumatological assessment/Ocena reumatologiczna	
Other clinical forms of JLS/Pozostałe postacie kliniczne JLS	Organ of sight involvement/ Zajęcie narządu wzroku	Examination of choroid in the slit-lamp/Badanie naczyniówki w lampie szczelinowej	Every 12 months for the first 4 years of the disease/Co 12 miesięcy przez pierwsze 4 lata choroby

types of LoSc that are not located on the head) for the first 4 years of the disease [6, 28].

LABORATORY TESTS

Laboratory diagnostics in children with LoSc include complete peripheral blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) [6]. An increase in inflammatory parameters in observed in an early active phase of the disease, especially in the linear and deep LoSc [5, 6]. Eosinophilia may occur in patients with generalized and linear LoSc [5, 9, 13]. In case of present muscle and joint symptoms, especially in the course of linear, generalized, and deep localized scleroderma as well as disabling pansclerotic scleroderma, it is recommended to assess the level of aldolase, creatinine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), and rheumatoid factor (RF) [5, 6, 9]. In the light of current knowledge, it is not recommended to determine routinely the following: antinuclear antibodies (ANA), extractable nuclear antigens (ENA), and antibodies against *Borrelia burgdorferi* [6, 9, 13, 24].

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

Differential diagnosis of LoSc depending on the clinical phase of the disease is presented in table 3 [9, 16, 24].

TREATMENT

Therapeutic methods in paediatric patients should be, similarly to adult patients, dependent on the clinical form of LoSc, activity or intensity of the disease, and extent of exanthems (table 4) [6, 9, 13, 26]. Diagnostic difficulties result in JLS being diagnosed with a 1- or 2-year delay, what in turn negatively affects subsequent therapeutic effects [12, 29]. According to

wiczego twarzy oraz twardziny typu *en coup de sabre* implikuje konieczność oceny zajęcia OUN, narządu wzroku, stawów skroniowo-żuchwowych i zębów według schematu przedstawionego w tabeli 2 [6]. Dzieci z twardziną linijną kończyn wymagają regularnej oceny reumatologicznej ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań kostno-stawowych.

W świetle aktualnej wiedzy rekomenduje się systematyczną ocenę naczyniówki w lampie szczelinowej co 6 miesięcy (twardzina typu cięcia szablą i postępujący zanik połowiczy twarzy) lub co 12 miesięcy (pozostałe odmiany LoSc, które nie lokalizują się w obrębie głowy) przez pierwsze 4 lata trwania choroby [6, 28].

BADANIA LABORATORYJNE

Diagnostyka laboratoryjna u dzieci z LoSc obejmuje wykonanie morfologii krwi obwodowej, oznaczenia stężenia OB i białka C-reaktywnego (CRP) [6]. Podwyższenie parametrów stanu zapalnego obserwuje się we wczesnej, aktywnej fazie choroby, zwłaszcza w przebiegu twardziny ograniczonej linijnej i głębokiej [5, 6]. Eozynofilia może wystąpić u pacjentów z LoSc uogólnioną i linijną [5, 9, 13]. W przypadku obecności objawów mięśniowo-stawowych, zwłaszcza w przebiegu LoSc linijnej, uogólnionej, głębokiej i *disabinig pansclerotic scleroderma*, zaleca się oznaczenie stężenia aldolazy, kinazy keratynowej (CK), dehydrogenazy mleczanowej (LDH), czynnika reumatoidalnego (RF) [5, 6, 9]. W świetle aktualnej wiedzy nie rekomenduje się rutynowego oznaczania przeciwciał przeciwjądrowych (*antinuclear antibodies* – ANA), przeciwciał przeciw rozpuszczalnym antygenom jądrowym (*extractable nuclear antigens* – ENA) i przeciwciał przeciw *Borelia burgdorferi* [6, 9, 13, 24].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Różnicowanie dziecięcej LoSc w zależności od fazy klinicznej choroby zaprezentowano w tabeli 3 [9, 16, 24].

Table 3. Differential diagnosis of juvenile localized scleroderma [9, 16, 24]

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa twardziny ograniczonej u dzieci [9, 16, 24]

Inflammatory phase/ Faza zapalna	Induration phase/Faza stwardnienia	Atrophic phase/Faza atroficzna
Lymphoblastoma/Naczyniaki	Necrobiosis lipoidica/Obumieranie tłuszczowate	'Cafe au lait'-type spots/Plamy typu *cafe au lait*
Suggillation/Podbiegnięcia krwawe	Pretibial myxoedema/Obrzęk śluzowaty podudzi	Post-inflammatory hyperpigmentation/ Hiperpigmentacja pozapalna
Erythema migrant/Rumień wędrujący	Inflammation of the subcutis/Zapalenie tkanki podskórnej	Vitiligo/Bielactwo
Urticaria pigmentosa/ Mastocytoza skórna	Graft-versus-host disease/Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	Porphyria cutanea tarda/Porfiria skórna późna
Lichen sclerosus/Liszaj twardzinowy	Subcutaneous (deep) type of lupus erythematosus/Odmiana podskórna (głęboka) tocznia rumieniowatego	Lipoatrophy/Lipoatrofia
Fixed erytema/Rumień trwały		

studies' results, LoSc that starts in childhood shows a more severe course in adulthood [12]. Thirty-eight percent of patient suffer from limitations in their mobility that impair their everyday activities, and 70% of patients show an involvement of deep tissues (to a higher extent than in cases of scleroderma that started in adulthood) [1, 12].

Superficial juvenile localized scleroderma

Children with localized skin involvement in JLS (Pasini-Pierini atrophoderma, plaque morphea, guttate morphea) respond well to external treatment [6]. Calcineurin inhibitors and calcipotriol, which should be used in monotherapy or combination therapy twice a day for 3 months (best under occlusion) are drugs of choice [13, 29]. Glucocorticoids (GCS) applied topically are effective in treatment of active in-

LECZENIE

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów pediatrycznych, podobnie jak u osób dorosłych, powinno być uzależnione od postaci klinicznej LoSc, aktywności lub nasilenia choroby oraz rozległości wykwitów (tab. 4) [6, 9, 13, 26]. Trudności diagnostyczne powodują, że JLS rozpoznaje się zwykle z rocznym lub dwuletnim opóźnieniem, co wpływa negatywnie na późniejsze efekty terapeutyczne [12, 29]. Jak wskazują wyniki badań, LoSc o początku w dzieciństwie ma cięższy przebieg w wieku dorosłym [12]. U 38% pacjentów występują ograniczenia ruchomości upośledzające codzienne funkcjonowanie, a u 70% chorych stwierdza się zajęcie tkanek głębokich (w większym stopniu niż w przypadku twardziny o początku w dorosłości) [1, 12].

Table 4. Treatment regimen depending on clinical subtype of juvenile localized scleroderma [5, 6, 9, 13, 29]
Tabela 4. Schemat postępowania terapeutycznego w twardzinie ograniczonej w zależności od postaci klinicznej u dzieci [5, 6, 9, 13, 29]

Drug/Lek	Juvenile localized scleroderma with mild superficial course/Postać dziecięca twardziny ograniczonej o łagodnym, powierzchownym przebiegu	Juvenile localized scleroderma with severe aggressive course/ Postać dziecięca twardziny ograniczonej o ciężkim, agresywnym przebiegu
First-line/ Pierwszego wyboru	**Topical drugs/Leki stosowane miejscowo:** • **Calcineurin inhibitors/ Inhibitory kalcyneuryny** 2× day for 3 months/2× dziennie przez 3 miesiące or/lub • **Calcipotriol/Kalcypotriol** 2× day for 3 months/2× dziennie przez 3 miesiące or/lub • **Glucocorticoids*/Glikokortykosteroidy*** *Special caution should be paid due to the risk of skin atrophy and common non-compliance/ Należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko atrofii skóry i częste nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących stosowania leków przez pacjentów	**Methotrexate/Metotreksat:** • 15 mg/m^2/week (max. 25 mg/week)/15 mg/m^2/tydzień (maks. 25 mg/tydzień) • Subcutaneously or orally/Podskórnie lub doustnie • ≥ 12 months/≥ 12 miesięcy **Methotrexate + glucocorticoids administered intravenously/ Metotreksat + glikokortykosteroidy podawane dożylnie** • **MTX** as above/**MTX** w schemacie jak wyżej • **Methylprednisolone** IV in the dose of 30 mg/kg/day (max 1,000mg) for/**Metoloprednizolon** dożylnie w dawce 30 mg/kg m.c./dobę (maks. 1000 mg) przez: – 3 subsequent days in a month for 3–6 months/3 kolejne dni w miesiącu w ciągu 3–6 miesięcy or/lub – 1 dose/week for 12 months/1 dawka tygodniowo przez 12 miesięcy **Methotrexate + glucocorticoids administered orally/ Metotreksat + glikokortykosteroidy podawane doustnie:** • **MTX** as above/**MTX** w schemacie jak wyżej • **Prednisone** orally in the dose of 0.5–2 mg/kg/day in 2–3 divided doses (max 60 mg/day) for 2–4 weeks with subsequent gradual dose reduction/**Prednizon** doustnie w dawce 0,5–2 mg/kg m.c./dobę w 2–3 dawkach podzielonych (maks. 60 mg/dobę) przez 2–4 tygodnie z późniejszą stopniową redukcją dawki: – 8 week – 50% of the initial dose/8. tydz. – 50% dawki wyjściowej – 16 week – 25% of the initial dose/16. tydz. – 25% dawki wyjściowej – 24 week – 12.5% of the initial dose/24. tydz. – 12,5% dawki wyjściowej – 48 week – drug discontinuation/48. tydz. – odstawienie leku
Second-line/ Drugiego wyboru	**Phototherapy** (in children > 12 y/o)/ **Fototerapia** (u dzieci > 12. roku życia) • **UVA-1/UVA-1** • **Narrowband UVB/UVB wąskopasmowa** • **PUVA – contraindicated/PUVA – przeciwwskazana**	**Mycophenolate mofetil/Mykofenolan mofetylu:** < 40 kg – 600 mg/m^2 2× day/< 40 kg – 600 mg/m^2 2× dziennie 40–50 kg – 750 mg/m^2 2× day/40–50 kg – 750 mg/m^2 2× dziennie > 50 kg/m^2 1,000 mg/m^2 2× day/> 50 kg/m^2 1000 mg/m^2 2× dziennie

flammatory foci of the disease, however, according to experts' opinion, their use should be limited due to the risk of skin atrophy and common non-observance of medical recommendations regarding the use of drugs by patients [6]. An alternative form of treating individual and non-active lesions in JLS (in patients older than 12) is UVA-1 phototherapy, possibly narrowband UVB [5, 6, 9, 13]. It is not recommended to use PUVA-therapy in paediatric patients due to its potential carcinogenic effects. So far, a recommended regimen of irradiation and UV doses in children have not been presented [6].

Juvenile localized scleroderma with a severe course

Severe cases of LoSc, which include extensive tissue involvement (linear, deep, generalized, and mixed types), require an introduction of aggressive treatment immediately after the diagnosis [6, 9, 30]. The best therapeutic effects may be achieved only when the treatment starts early, before markers of tissue damage appear (dyspigmentation, atrophy of the skin and subcutis) [6, 31]. Due to different standpoints of specialists with regard to the first-line drugs, it is recommended to convene a medical dermatology and rheumatology case conference at least once a year that would focus on pharmacotherapy in severe JLS forms (paediatric rheumatologists choose methotrexate (MTX) more often, whereas dermatologists-topical preparations) [6].

According to the view of paediatric rheumatologists, paediatric patients with LoSc, which involves considerable cosmetic defects or exanthems distributed in joint areas, require an introduction of MTX treatment [28]. The first randomized double-blind study that showed therapeutic effects of MTX in the treatment of severe JLS was conducted in 2011 [32]. Zulian *et al.* reported that computerized skin score (CSS) decreased from 1 to 0.79 in case of MTX and increased from 1 to 1.1 in case of placebo [32]. In addition, only 15 out of 46 patients treated with MTX (32.6%) and 17 out of 24 patients that received placebo (70.8%) experienced the disease recurrence [32].

According to CARRA's (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) opinion, MTX may be used in monotherapy or in combination with GCS taken orally or intravenously [9, 13, 15, 26]. A recommended MTX dose in children is the same as in the case of all above treatment regimens and equals 15 mg/m^2/week (max. 25 mg/week), taken subcutaneously or orally, for at least 12 months [6, 9, 13, 15, 26]. The dose of GCS should be adjusted to the way of drug administration and a child's body weight – prednisone orally in the dose of 0.5–2 mg/kg bw/day in 2–3 divided doses (max 60 mg/day) for 2–4 weeks with subsequent gradual dose reduction; in-

Postać dziecięca twardziny ograniczonej przebiegająca powierzchownie

Dzieci z ograniczonym zajęciem skóry w przebiegu JLS (twardzina ograniczona pierwotnie zanikowa, twardzina plackowata, twardzina grudkowa) dobrze odpowiadają na kurację zewnętrzną [6]. Lekami z wyboru są inhibitory kalcyneuryny oraz kalcypotriol, które należy stosować w monoterapii lub w skojarzeniu 2 razy dziennie przez 3 miesiące (najlepiej pod okluzją) [13, 29]. Glikokortykosteroidy (GKS) aplikowane miejscowo są skuteczne w leczeniu aktywnych, zapalnych ognisk chorobowych, jednak zgodnie ze stanowiskiem ekspertów ich użycie powinno być ograniczane ze względu na ryzyko wystąpienia atrofii skóry i częste nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących stosowania leków przez pacjentów [6]. Alternatywną formą kuracji nielicznych i nieaktywnych zmian w przebiegu JLS (u pacjentów powyżej 12. roku życia) jest fototerapia UVA-1, ewentualnie UVB wąskopasmowa [5, 6, 9, 13]. Nie zaleca się poddawania pacjentów pediatrycznych PUVA-terapii ze względu na potencjalne działanie kancerogenne. Do tej pory nie przedstawiono zalecanego schematu naświetlań i wielkości dawek promieniowania UV u dzieci [6].

Postać dziecięca twardziny ograniczonej o ciężkim przebiegu

Ciężkie przypadki LoSc, w których dochodzi do rozległego zajęcia tkanek (postać linijna, głęboka, uogólniona, mieszana), wymagają wdrożenia agresywnej terapii niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania [6, 9, 30]. Najlepsze efekty terapeutyczne można osiągnąć tylko w przypadku odpowiednio wczesnego rozpoczęcia kuracji, przed pojawieniem się wykładników uszkodzenia tkanek (dyspigmentacja, atrofia skóry i tkanki podskórnej) [6, 31]. Ze względu na rozbieżne stanowiska specjalistów w zakresie leków pierwszego wyboru w farmakoterapii ciężkich postaci JLS (reumatolodzy dziecięcy częściej wybierają metotreksat (MTX), a dermatolodzy preparaty miejscowe) zaleca się zwołanie przynajmniej raz w roku konsylium dermatologiczno-reumatologicznego [6].

Według stanowiska reumatologów dziecięcych pacjenci pediatryczni z LoSc, w której przebiegu występują znaczące defekty kosmetyczne lub zmiany zlokalizowane w okolicy stawów, wymagają wdrożenia kuracji MTX [28]. Pierwsze badanie z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym wykazano efekt terapeutyczny MTX w leczeniu JLS o ciężkim przebiegu, pochodzi z 2011 r. [32]. Zulian i wsp. stwierdzili, że wskaźnik aktywności choroby i uszkodzenia tkanek (*computerized skin score* – CSS) zmniejszył się z 1 do 0,79 w przypadku MTX i wzrósł z 1 do 1,1 w przypadku placebo. Dodatkowo nawrót choroby wystąpił jedynie u 15 spośród 46 pacjentów leczonych MTX (32,6%) oraz u 17 spośród 24 pacjentów, którzy otrzymywali placebo (70,8%) [32].

travenous pulses of methylprednisolone in the dose of 30 mg/kg bw/day (max 1,000 mg) according to one out of two regimens (for 3 subsequent days during 3–6 months, or 1 dose/week for 12 months) [6, 15, 29]. A GCS + MTX combination therapy is effective in case of being introduced at an early stage of the disease, however, it fails to prevent the recurrence of the disease [33]. In addition, it is recommended to use supplementation with folic acid in the dose of 0.4–1 mg/day during the therapy with MTX [29].

In case there is no clinical response after 3 months therapy or markers of disease activity are present (appearance of new disease foci, expansion of existing exanthems, redness, lilac ring, skin induration) after 6 months, a change in the therapy should be taken into consideration [6].

When MTX is inefficient or not tolerated, a suggested second-line drug in the therapy of severe LoSc is mycophenolate mofetil (MMF) [9, 18, 26, 29]. In 2009, results of a retrospective study involving a group of 10 children with JLS (mainly generalized and linear types) in whom MMF was used were published. Investigators confirmed a decrease in firmness of the foci in 9 out of 10 patients and a reduction in inflammation in 7 out of 10 patients [34]. According to CARRA's recommendations, the drug dose should be adjusted to a child's body weight and be < 40 kg – 600 mg/m^2 twice a day; 40–50 kg – 750 mg/m^2 twice a day; > 50 kg/m^2 1,000 mg/m^2 twice a day [29].

The newest reports indicate good therapeutic effects of tocilizumab (TCZ) in the treatment of JLS with an aggressive, disabling course [35, 36]. Tocilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody of IgG1 that binds specifically to IL-6 receptor – a proinflammatory cytokine that regulates differentiation of fibroblasts and stimulates collagen synthesis [35, 36]. Martini *et al.* and Lythgoe *et al.* described cases of patients with disabling pansclerotic morphea and linear localized scleroderma that had been unsuccessfully treated with conventional therapeutic methods (GCS, MTX, MMF) and in whom TCZ was used in the following regimen: 8 mg/kg (body weight ≥ 30 kg) or 12 mg/kg (body weight ≤ 30 kg) in the 0, 2 and 4 week, and then at 4-week intervals [35, 36]. After an average of 12–25 months of treatment, considerable clinical improvements and a reduction in clinical parameters according to LoSCAT, mLoSSI, and LoSDI were confirmed [35, 36].

Literature also incudes paper on the use of immunoglobulins administered subcutaneously (subcutaneous immunoglobulin – SCIG) in the treatment of deep localized scleroderma [37]. Yamazaki-Nakashimada *et al.* reported that a two-month SCIG therapy (1.6 g twice a week) in an 11-year-old patient resulted in clinical and histopathological improvements not

Zgodnie ze stanowiskiem CARRA (*Childhood Arthritis and Reumatology Research Alliance*) MTX może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z GKS przyjmowanymi doustnie lub dożylnie [9, 13, 15, 26]. Rekomendowana dawka MTX u dzieci jest taka sama w przypadku każdego z powyższych schematów leczenia i wynosi 15 mg/m^2 tygodniowo (maks. 25 mg tygodniowo), podskórnie lub doustnie, przez co najmniej 12 miesięcy [6, 9, 13, 15, 26]. Dawkę GKS należy dostosować do drogi podawania leku oraz masy ciała dziecka – prednizon doustnie w dawce 0,5–2 mg/kg m.c./dobę w 2–3 dawkach podzielonych (maks. 60 mg/dobę) przez 2–4 tygodnie z późniejszą stopniową redukcją dawki; dożylne pulsy metyloprednizolonu w dawce 30 mg/kg m.c./dobę (maks. 1000 mg) w jednym z dwóch schematów (przez 3 kolejne dni w ciągu 3–6 miesięcy lub 1 dawka tygodniowo przez 12 miesięcy) [6, 15, 29]. Terapia skojarzona GKS + MTX jest bardzo skuteczna w przypadku wdrożenia we wczesnym etapie choroby, jednak nie zapobiega jej nawrotom [33]. Dodatkowo w czasie kuracji MTX rekomenduje się suplementację kwasem foliowym w dawce 0,4–1 mg/dobę [29].

W przypadku braku odpowiedzi klinicznej po 3 miesiącach terapii lub obecności wykładników aktywności choroby (pojawianie się nowych ognisk chorobowych, powiększanie zmian wcześniej istniejących, rumień, *lilac ring*, stwardnienie skóry) po 6 miesiącach należy rozważyć zmianę postępowania terapeutycznego [6].

Przy braku skuteczności lub nietolerancji MTX proponowanym lekiem drugiego wyboru w terapii LoSc o ciężkim przebiegu jest mykofenolan mofetylu (MMF) [9, 18, 26, 29]. W 2009 r. opublikowano wyniki badania retrospektywnego u 10 dzieci z JLS (głównie postacią uogólnioną i linijną), u których zastosowano MMF. Badacze stwierdzili zmniejszenie spoistości ognisk u 9 z 10 chorych oraz redukcję stanu zapalnego u 7 z 10 [34]. Według zaleceń CARRA dawka leku powinna być dostosowana do masy ciała dziecka i wynosić: przy masie < 40 kg – 600 mg/m^2 2 razy dziennie; 40–50 kg – 750 mg/m^2 2 razy dziennie; > 50 kg/m^2 – 1000 mg/m^2 2 razy dziennie [29].

Najnowsze doniesienia wskazują na dobry efekt terapeutyczny tocilizumabu (TCZ) w leczeniu JLS o agresywnym, okaleczającym przebiegu [35, 36]. Tocilizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które wiąże się swoiście z receptorem IL-6 – cytokiny prozapalnej, która reguluje różnicowanie fibroblastów i stymuluje syntezę kolagenu [35, 36]. Martinii wsp. oraz Lythgoe i wsp. opisali przypadki pacjentów z twardziną ograniczoną zniekształcającą głęboką i linijną, nieskutecznie leczonych konwencjonalnymi metodami (GKS, MTX, MMF), u których zastosowano TCZ w schemacie 8 mg/kg (masa ciała ≥ 30 kg) lub 12 mg/kg (masa ciała ≤ 30 kg) w 0, 2. i 4. tygodniu, a następnie w odstępach 4-tygodniowych [35, 36]. Po średnio 12–25 miesiącach leczenia stwierdzono znaczą-

only within the foci that had been subject to injections, but also within other exanthems [37].

Surgical treatment is designed for patients with severe types of LoSC that involve joint contractures, limb asymmetry or cosmetic defects caused by atrophic lesions of the skin and the subcutaneous tissue [9, 13]. Surgeries should be conducted in non-active phases of LoSc (best after at least 6 months without disease activity markers) due to the lowest risk of disease recurrence [6, 9, 13]. Otherwise, it is necessary to consider introduction of immunosuppressive therapy after the surgical procedure [9, 13]. Literature includes descriptions of limb asymmetry cases secondary to linear localized scleroderma that were successfully corrected by epiphysiodesis (blockade of growth plates to inhibit/stop the growth of a bone in the healthy contralateral limb) or Achilles tendon shortening [9, 13, 24, 38, 39]. Additionally, patients with linear scleroderma localized on the face were described in whom autologous transplants of adipose tissue, injections of botulinum toxin and hyaluronic acid or orbital implants had been successfully used [9, 13, 24, 40]. The newest retrospective study conducted on a group of 6 patients confirmed good therapeutic and cosmetic effects of surgical treatments for linear scleroderma localized on the face that is resistance to conventional treatment [41]. There were no serious complications and disease recurrences for subsequent 5 years reported in patients who had undergone surgical treatments [41].

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

cą poprawę kliniczną oraz redukcję parametrów klinicznych LoSCAT, mLoSSI i LoSDI [35, 36].

W piśmiennictwie można znaleźć również publikacje na temat zastosowania immunoglobulin podawanych podskórnie (*subcutaneous immunoglobulin* – SCIG) w terapii twardziny ograniczonej głębokiej [37]. Yamazaki-Nakashimada i wsp. stwierdzili, że dwumiesięczna kuracja SCIG (1,6 g 2 razy w tygodniu) u 11-letniego pacjenta przyniosła poprawę kliniczną i histopatologiczną nie tylko w obrębie ogniska poddawanego iniekcjom, lecz także w obszarze pozostałych zmian chorobowych [37].

Leczenie chirurgiczne jest wskazane dla pacjentów z ciężkimi postaciami LoSc, w których przebiegu dochodzi do przykurczy stawowych, asymetrii kończyn lub defektów kosmetycznych wskutek zmian zanikowych skóry i tkanki podskórnej [9, 13]. Operacje należy przeprowadzać w nieaktywnej fazie LoSc (najlepiej po co najmniej 6 miesiącach bez wykładników aktywności choroby) ze względu na najmniejsze ryzyko nawrotu choroby [6, 9, 13]. W przeciwnym razie konieczne jest rozważenie wdrożenia terapii immunosupresyjnej po wykonaniu zabiegu chirurgicznego [9, 13]. W piśmiennictwie można znaleźć opisy przypadków asymetrii kończyn w przebiegu twardziny ograniczonej linijnej skutecznie korygowane zabiegiem epifizjodezy (blokada chrząstek nasadowych w celu spowolnienia lub zahamowania wzrostu kości zdrowej, kontralateralnej kończyny) lub skrócenia ścięgna Achillesa [9, 13, 24, 38, 39]. Opisywano również pacjentów z twardziną linijną twarzy, u których z dużym powodzeniem zastosowano autologiczny przeszczep tkanki tłuszczowej, iniekcje toksyny botulinowej i kwasu hialuronowego oraz implantację wszczepów oczodołowych [9, 13, 24, 40]. Najnowsze badanie retrospektywne przeprowadzone u 6 chorych potwierdziło dobry efekt terapeutyczny i kosmetyczny postępowania chirurgicznego w twardzinie linijnej twarzy opornej na leczenie konwencjonalne [41]. U pacjentów, którzy zostali poddani leczeniu operacyjnemu, nie stwierdzono żadnych poważnych powikłań ani nawrotów choroby w czasie kolejnych 5 lat [41].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References
Piśmiennictwo

1. **Li S.C.:** Scleroderma in children and adolescents. Pediatr Clin North Am 2018, 65, 757-781.
2. **Zulian F., Vallongo C., de Oliveira S.K.F., Punaro M.G., Ros J., Mazur-Zielińska H., et al.:** Congenital localized scleroderma. J Pediatr 2006, 149, 248-251.
3. **Mansour M., Liy Wong C., Zulian F., Li S., Morishita K., Yeh E.A., et al.:** Natural history and extracutaneous involvement of congenital morphea: multicenter retrospective cohort study and literature review. Pediatr Dermatol 2018, 35, 761-768.
4. **Florez-Pollack S., Kunzler E., Jacobe H.T.:** Morphea: current concepts. Clin Dermatol 2018, 36, 475-486.
5. **Aranegui B., Jiménez-Reyes J.:** Morfea en la infancia: actualización. Actas Dermosifiliogr 2018, 109, 312-322.
6. **Constantin T., Foeldvari I., Pain C.E., Palinkas A., Hoger P., Moll M., et al.:** Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. Eur J Pediatr 2018, 7, 961-977.
7. **Lis-Święty A., Skrzypek-Salamon A., Ranosz-Janicka I., Brzezińska-Wcisło L.:** Localized scleroderma: clinical and epidemiological features with emphasis on adulthood- versus childhood-onset disease differences. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017, 31, 1595-1603.
8. **Saracino A.M., Denton C.P., Orteu C.H.:** The molecular pathogenesis of morphoea: from genetics to future treatment targets. Br J Dermatol 2017, 177, 34-46.
9. **Knobler R., Moinzadeh P., Hunzelmann N., Kreuter A., Cozzio A., Mouthon L., et al.:** European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin. Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017, 31, 1401-1424.
10. **Browning J.C.:** Pediatric morphea. Dermatol Clin 2013, 31, 229-237.
11. **Torok K.S.:** Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. Pediatr Clin North Am 2012, 59, 381-405.
12. **Martini G., Fadanelli G., Agazzi A., Vittadello F., Meneghel A., Zulian F.:** Disease course and long-term outcome of juvenile localized scleroderma: experience from a single pediatric rheumatology centre and literature review. Autoimmun Rev 2018, 17, 227-234.
13. **Kreuter A., Krieg T., Worm M., Wenzel J., Moinzadeh P., Kuhn A., et al.:** German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. J Dtsch Dermatol Ges 2016, 14, 199–216.
14. **Schoch J.J., Schoch B.S., Werthel J.D., McIntosh A.L., Davis D.M.R.:** Orthopedic complications of linear morphea: implications for early interdisciplinary care. Pediatr Dermatol 2018, 35, 43-46.
15. **Timpane S., Brandling-Bennett H., Kristjansson A.K.:** Autoimmune collagen vascular diseases: kids are not just little people. Clin Dermatol 2016, 34, 678-689.
16. **Pope E., Laxer R.M.:** Diagnosis and management of morphea and lichen sclerosus and atrophicus in children. Pediatr Clin North Am 2014, 61, 309-319.
17. **Mears K.A., Servat J.J., Black E.H.:** Linear scleroderma en coup de sabre affecting the upper eyelid and lashes. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2012, 250, 1097-1099.
18. **Kreuter A., Mitrakos G., Hofmann S., Lehmann P., Sticherling M., Krieg T., et al.:** Localized scleroderma of the head and face area: a retrospective cross-sectional study of 96 patients from 5 German tertiary referral centres. Acta Derm Venereol 2018, 98, 603-605.
19. **Al-Aizari N.A., Azzeghaiby S.N., Al-Shamiri H.M., Darwish S., Tarakji B.:** Oral manifestations of Parry-Romberg syndrome: a review of literature. Avicenna J Med 2015, 5, 25-28.
20. **Wolska-Gawron K., Krasowska D.:** Localized scleroderma – classification and tools used for the evaluation of tissue damage and disease activity/severity. Dermatol Rev 2017, 104, 269-289.
21. **Fea A.M., Aragno V., Briamonte C., Franzone M., Putignano D., Grignolo F.M.:** Parry Romberg syndrome with a wide range of ocular manifestations: a case report. BMC Ophthalmol 2015, 15, 119.
22. **Tolkachjov S.N., Patel N.G., Tollefson M.M.:** Progressive hemifacial atrophy: a review. Orphanet J Rare Dis 2015, 10, 39.
23. **Aydın H., Yologlu Z., Sargın H., Metin R.:** Parry-Romberg syndrome. Physical, clinical, and imaging features. Neurosci 2015, 20, 368-371.
24. **Mertens J., Seyger M.M.B., Thurlings R.M., Radstake T.R.D.J., de Jong E.M.G.J.:** Morphea and eosinophilic fasciitis: an update. Am J Clin Dermatol 2017, 18, 491-512.
25. **Asano Y., Fujimoto M., Ishikawa O., Sato S., Jinnin M., Takehara K.:** Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. J Dermatol 2018, 45, 755-80.
26. **Zulian F., Culpo R., Sperotto F., Anton J., Avcin T., Vaildam E.M., et al.:** Consensus-based recommendations for the management of juvenile localized scleroderma. Ann Rheum Dis 2019, 78, 1019-1024.
27. **Zulian F., Athreya B.H., Laxer R., Nelson A.M., Feitosa de Oliviera S.K., Punaro M.G., et al.:** Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. Rheumatol 2006, 45, 614-620.
28. **Foeldvari I.:** New developments in juvenile systemic and localized scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 2013, 39, 905-920.
29. **Li S.C., Torok K.S., Pope E., Dedoglu F., Hong S., Jacobe H.T., et al.:** Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. Arthritis Care Res 2012, 64, 1175-1185.
30. **Wolska-Gawron K., Michalska-Jakubus M., Krasowska D.:** Localized scleroderma – current treatment options. Dermatol Rev 2017, 104, 606-618.
31. **Foeldvari I.:** Methotrexate in juvenile localized scleroderma: adding to the evidence. Arthritis Rheum 2011, 63, 1779-1781.
32. **Zulian F., Martini G., Vallongo C., Vittadello F., Falcini F., Patrizi A.:** Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2011, 63, 1998-2006.
33. **Piram M., McCuaig C.C., Saint-Cyr C., Marcoux D., Hatam A., Haddad E.:** Short- and long-term outcome of linear morphoea in children. Br J Dermatol 2013, 169, 1265-1271.

34. **Martini G., Ramanan A.V., Falcini F., Girschick H., Goldsmith D.P., Zulian F.:** Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. Rheumatology 2009, 48, 1410-1413.
35. **Martini G., Campus S., Raffeiner B., Boscarol G., Meneghel A., Zulian F.:** Tocilizumab in two children with pansclerotic morphoea: a hopeful therapy for refractory cases? Clin Exp Rheumatol 2017, 35, 211-213.
36. **Lythgoe H., Baildam E., Beresford M.W., Cleary G., McCann L.J., Pain C.E.:** Tocilizumab as a potential therapeutic option for children with severe, refractory juvenile localized scleroderma. Rheumatology 2018, 57, 398-401.
37. **Yamazaki-Nakashimada M.A., Saez-de-Ocariz M., Maldonado-Colin G., García-Romero M.T.:** Subcutaneous immunoglobulin for the treatment of deep morphoea in a child. Clin Exp Dermatol 2018, 43, 303-305.
38. **Lehman A.M., Patel M.S.:** Childhood-onset hemiatrophy caused by unilateral morphea. Clin Dysmorphol 2009, 18, 213-214.
39. **Handler M.Z., Wulkan A.J., Stricker S.J., Schachner L.A.:** Linear morphea and leg length discrepancy: treatment with a leg-lengthening procedure. Pediatr Dermatol 2013, 30, 616-618.
40. **Deshmulh S.P., Dogra B.B., Sharma Y.K., Deo K.S.:** Autologus fat transfer for restoration of facial contour: progressive facial hemiatrophy. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2012, 78, 775.
41. **Lee J.H., Lim S.Y., Ahn H.C.:** Surgical management of localized scleroderma. Arch Craniofacial Surg 2017, 18, 166-171.

Received: 26.07.2019
Accepted: 15.03.2020

Otrzymano: 26.07.2019 r.
Zaakceptowano: 15.03.2020 r.

How to cite this article
Wolska-Gawron K.A., Krasowska D.: Localized scleroderma in children. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2020, 107, 166–178. DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2020.96360.