

## **Protocol voor diagnostiek en behandeling van morfea bij kinderen.**

Immuno-dermatologie polikliniek WKZ Utrecht.

S.G.M.A. Pasmans, A. van Royen, J. Toonstra.

### **Inhoud**

1.	Immuno-dermatologie polikliniek	2
2.	Achtergrondinformatie morfea	2
3.	Schematisch overzicht polibezoeken	3
3.1	Tabel 1 – Algemeen	3
3.2	Tabel 2 – Topicale therapie of lichttherapie	3
3.3	Tabel 3 – MTX + foliumzuur + prednison	4
3.4	Tabel 4 – MTX + foliumzuur + methylprednisolon i.v.	5
4.	Referenties	6

### **Bijlagen**

- I. Flowchart Classificatie Morfea
- II. Flowchart Therapie en Diagnostiek Morfea
- III. Huidscore systeem
- IV. Vragenlijst Morfea
- V. Protocol medische foto Morfea

## 1. Immuno-dermatologie polikliniek

Op basis van een uitgebreide search op 12-12-2011 in Pubmed, Embase en Cochrane is dit protocol tot stand gekomen. Het protocol is gemaakt voor de immuno-dermatologie polikliniek van het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht (WKZ), welke eenmaal in de zes weken plaatsvindt. Het doel van het protocol is dat kinderen met morfea op een meer gestandaardiseerde manier worden gezien, wat tot verbetering van zorg moet leiden.

## 2. Achtergrondinformatie morfea

Morfea, ook wel gelocaliseerde sclerodermie genoemd, is een zeldzame fibroserende en scleroserende huidaandoening die verschillende verschijningsvormen kent. In het algemeen wordt morfea ingedeeld in vijf groepen, namelijk plaque morfea, lineaire sclerodermie, gegeneraliseerde morfea, diepe morfea en bulleuze morfea.<sup>1</sup> Ook het syndroom van Parry Romberg (progressieve hemifaciale atrofie), eosinofiele fasciitis en atrophoderma van Pasini en Pierini worden in deze classificatie meegenomen<sup>1</sup>, alhoewel verschillende meningen bestaan over de inclusie van deze ziektebeelden binnen de groep morfea.<sup>2</sup>

Morfea is een aandoening die zowel bij kinderen als volwassenen wordt gezien. Op de kinderleeftijd wordt met name lineaire morfea gezien, terwijl op de volwassenleeftijd plaque morfea het meest voorkomt.<sup>1,3,4</sup> Morfea kent een incidentie van 0,4-2,7 per 100.000 personen per jaar.<sup>5, 6</sup> De aandoening komt vaker voor bij meisjes dan bij jongens met een vrouw-man ratio van 1,9-2,4:1.<sup>3,7,8</sup> De gemiddelde leeftijd van optreden is 7,3 jaar.<sup>3</sup>

Het meest voorkomende symptoom van morfea zijn scleroserende huidlaesies.<sup>1</sup> Wanneer een dergelijke laesie zich ter plaatse van een gewricht bevindt, kan dit een bewegingsbeperking geven. Uitgebreide morfea kan eveneens in atrofie en daarmee asymmetrie van ledematen of het gelaat resulteren.<sup>1</sup>

Een grote studie van Zulian et al. uit 2005 waarbij 750 kinderen met morfea zijn geïnccludeerd, toont dat 22,4% van de kinderen met gelocaliseerde sclerodermie eveneens extracutane symptomen hebben, als artritis, bewegingsbeperkingen, epileptische insulten, kaak- en oogafwijkingen.<sup>9,10,11</sup> Met name bij kinderen met morfea in het gelaat doen zich extracutane manifestaties voor als oog- en neurologische afwijkingen.<sup>12</sup>

Morfea dient niet verward te worden met systemische sclerose. Alhoewel er overeenkomsten tussen beide ziekten zijn, blijft morfea in het algemeen beperkt tot de huid en hebben kinderen met morfea een normale levensverwachting, terwijl deze bij kinderen met systemische sclerose sterk verminderd is.<sup>13</sup>

Alhoewel morfea wordt gezien als een 'self-limiting disease' is het, ten gevolge van bovengenoemde complicaties, een ziekte die aandacht behoeft.

Tot op heden is het huidbiopt de gouden standaard voor het stellen van de diagnose morfea. Het huidbiopt lijkt echter geen geschikt middel om het beloop van morfea op de kinderleeftijd te vervolgen, aangezien het regelmatig uitvoeren van een huidbiopt belastend is voor kinderen. Om die reden zijn verschillende diagnostische middelen ingezet om zo het beloop te kunnen objectiveren. Het belangrijkste bij de objectivering van het morfea beloop is het maken van onderscheid tussen actieve en niet-actieve laesies, aangezien actieve laesies reageren op verschillende vormen van therapie als methotrexaat en topicale therapie. Er is aangetoond dat door middel van echografie in combinatie met laser doppler flowmetry onderscheid gemaakt kan worden tussen actieve en niet-actieve laesies.<sup>14</sup><sup>15 16</sup> Van de verschillende huidscoringssystemen lijkt de Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) het meest veelbelovend.<sup>17 18</sup>

Wat betreft de behandeling van morfea is er tot nog toe geen curatieve behandeling, wel is gebleken uit verschillende onderzoeken dat methotrexaat goed effect heeft bij deze aandoening.<sup>19 20 21 22 23</sup>

Bij minder uitgebreide morfea wordt binnen het UMC Utrecht en het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ) vaak gekozen voor lokale behandeling in de vorm van lokale corticosteroïden. In de literatuur worden tevens calcipotriene 0,005% en tacrolimus 0,1% genoemd in de lokale behandeling van morfea.<sup>16 24 25 26 27</sup> Het behandelvoorstel binnen het WKZ is eerste keus lokale corticosteroïden: één maand betnelan eenmaaldaags aanbrengen; één maand om de dag aanbrengen; één maand drie keer per week aanbrengen en op de lange termijn Cutivate zalf om de dag. Wat

betreft tacrolimus is het behandelvoorstel: één maand tweemaaldaags aanbrengen; één maand éénmaaldaags en één maand om de dag. Calcipotriene 0,005% gedurende drie maanden éénmaaldaags aanbrengen.

Ook lichttherapie kan effectief zijn in de behandeling van morfea, waarbij breedband UVA1 wordt aangeraden wanneer sprake is van diepe laesies en smalband UVB bij meer oppervlakkige laesies.<sup>28 29</sup>

Recent is beschreven dat wanneer therapie met methotrexaat onvoldoende effect heeft, mycofenolaat mofetil of abatacept goed effect kunnen hebben.<sup>30 31</sup>

### 3. Schematisch overzicht polibezoeken

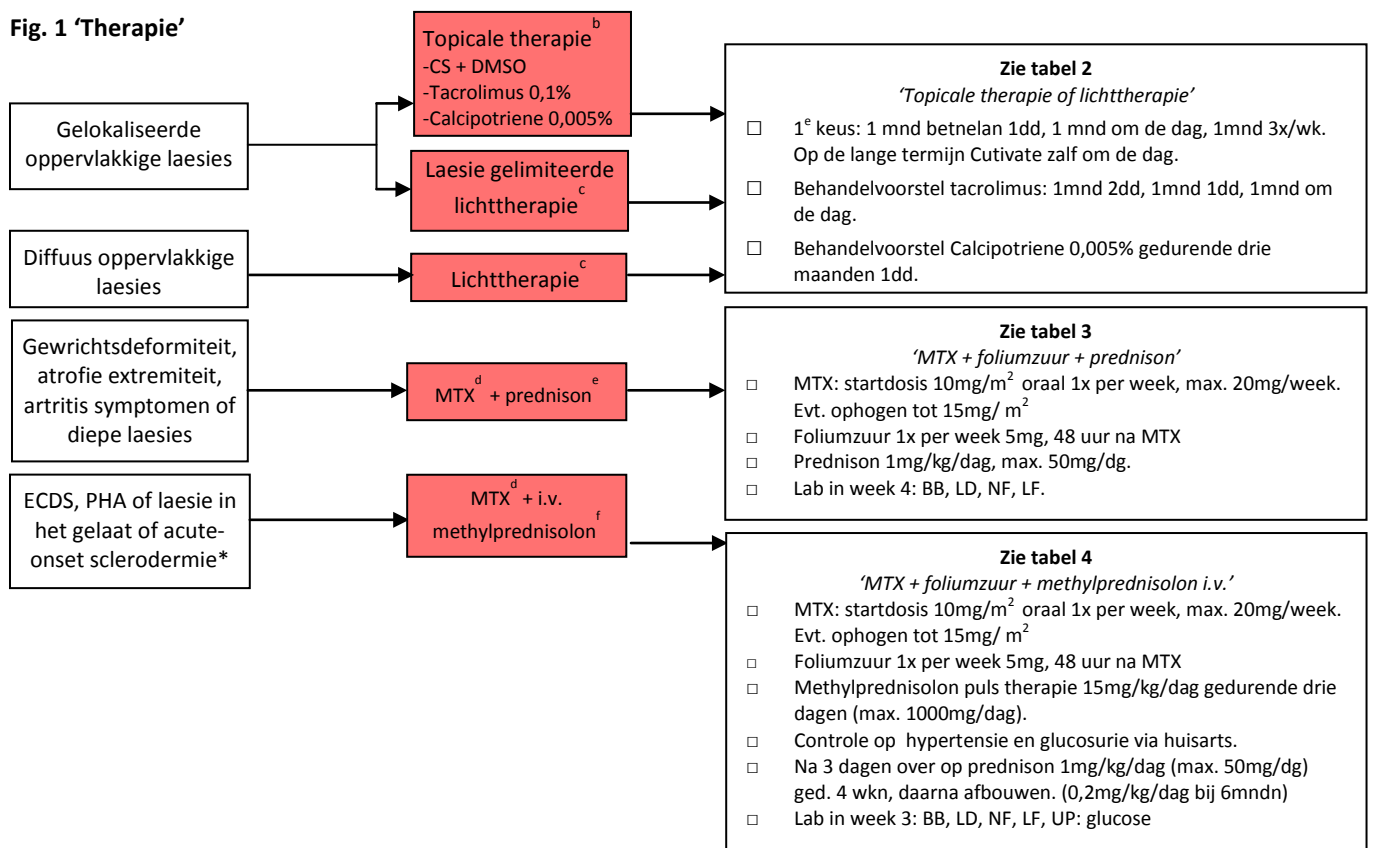
Zie voor een overzicht van de behandeling in zijn geheel de flowcharts in bijlage I en II. Start in tabel 1, vervolgens respectievelijk tabel 2, 3 of 4 n.a.v. figuur 1 'Therapie'.

*BB bloedbeeld; LD leukocyten differentiatie; NF nierfunctie door bepaling creatinine; LF leverfunctie door bepaling leverenzymen ASAT,ALAT; CK creatinine kinase; CRP C-reactive protein; ANA antinucleair antilichaam; RF rheumafactor; MTX methotrexaat; UP urineportie; ACPA anti-citrullinated protein antilichamen*

**Tabel 1 – Eerste polibezoek verdenking morfea**

Week	Polibezoek	Verrichtingen
<b>0</b>	<i>Immunodermatologie poli</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Vragenlijst bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Huidscore invullen (bijlage IV)</li> <li><input type="checkbox"/> Dermatoscopie nagelriem</li> <li><input type="checkbox"/> Noteer locaties huidafw. op pop</li> <li><input type="checkbox"/> Noteer locatie biopt op pop</li>   <li><input type="checkbox"/> Start therapie (zie <b>THERAPIE</b> onder), indien actieve ziekte o.b.v. huidscore.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Medische foto volgens bijlage V</li> <li><input type="checkbox"/> <i>Echo aanvraag (nog niet operationeel)</i></li> <li><input type="checkbox"/> Histologie: 3 mm biopt, formaline, &lt;0,5cm vanaf actieve rand.</li> <li><input type="checkbox"/> Laboratoriumonderzoek <b>niet bij plaque morfea &lt;1% v.h. totale lichaamsoppervlak**</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>o BB, LD, NF, LF, CK, CRP, IgG, IgA, IgM + ANA, RF.</li> </ul> </li>   <li><input type="checkbox"/> Gewricht betrokken (atrofie, contractuur) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ja: verwijst naar reumatoloog + fysiotherapeut</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Morfea in gelaat <ul style="list-style-type: none"> <li>o Met of zonder oogklachten → oogarts</li> <li>o Met neurologische symptomen → neuroloog</li> </ul> </li> </ul>

**Fig. 1 'Therapie'**



\* Gedefinieerd als: ≥50% v.h. totale lichaamsopp. is aangedaan, betrokkenheid organen of acuut beloop (ontstaan <1mnd).

\*\*1% van het totale huidoppervlak staat gelijk aan het palmaire huidoppervlak van de gehele handpalm, inclusief – gesloten- vingers, van het kind.<sup>28</sup>

<b>Tabel 2 - Topicale therapie of lichttherapie</b>		
<b>Week</b>	<b>Polibezoek</b>	<b>Verrichtingen</b>
<b>3</b>	<i>Telefonisch contact</i> <input type="checkbox"/> Uitslag bloedonderzoek en histologie bespreken <input type="checkbox"/> Bespreken dat mogelijk aanvullend bloedonderzoek zal plaatsvinden bij positieve RF of ANA	
<b>6</b>	<i>Immuno-dermatologie poli</i> <input type="checkbox"/> Bespreken vragenlijst	<input type="checkbox"/> Bij positieve RF of ANA → aanvullend lab + immunoloog
<b>12</b>	<i>Immuno-dermatologie poli</i> <input type="checkbox"/> Vragenlijst bespreken <input type="checkbox"/> Huidscore invullen (bijlage IV) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dermatoscopie nagelriem</li> <li>○ Noteer locatie echo op pop</li> </ul> <input type="checkbox"/> Zie bijlage II voor verder therapeutisch plan	<input type="checkbox"/> <b>Histologie: 3 mm biopt, formaline, &lt;0,5cm vanaf actieve rand.</b> <input type="checkbox"/> Medische foto volgens bijlage V <input type="checkbox"/> Echo laesie

<b>Tabel 3 - MTX + foliumzuur + prednison</b>		
<b>Week</b>	<b>Polibezoek</b>	<b>Verrichtingen</b>
<b>3</b>	<i>Telefonisch contact</i> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Uitslag bloedonderzoek 1<sup>e</sup> polibezoek en histologie bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Bijwerkingen MTX of prednison?</li> <li><input type="checkbox"/> Herinnering bloedafname week 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> In week 4 zal patiënt bloed laten afnemen               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF</li> <li><input type="checkbox"/> Bij positieve RF of ANA → aanvullend bloedonderzoek + immunoloog</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>
<b>6</b>	<i>Immuno-dermatologie poli</i> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Vragenlijst bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Uitslag bloedonderzoek bespreken</li> </ul>	Voorafgaand aan volgend polibezoek (week 12): <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Labformulier mee voor week 8:               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF.</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Medische foto volgens bijlage V</li> <li><input type="checkbox"/> Echo (nog niet operationeel)</li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>
<b>12</b>	<i>Immuno-dermatologie poli</i> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Vragenlijst bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Huidscore invullen (bijlage III)               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Dermatoscopie nagelriem</li> <li><input type="checkbox"/> Noteer locatie echo op pop</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Uitslag bloedonderzoek week 8 bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Afbouwschema prednison</li> <li><input type="checkbox"/> Beleid MTX zie bijlage II               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Dosis 3 maanden continueren en evt. ophogen (→ s.c. injecties)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Histologie: 3 mm biopt, formaline, <b>&lt;0,5cm vanaf actieve rand.</b></li> <li><input type="checkbox"/> Laboratoriumonderzoek week 12:               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF, <b>CK, CRP, IgG, IgA, IgM.</b></li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Labformulier mee voor week 16:               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>
<b>18</b>	<i>Immuno-dermatologie poli</i> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Vragenlijst bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Uitslag bloedonderzoek week 12 en 16 bespreken</li> </ul>	Voorafgaand aan volgend polibezoek (week 24): <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Labformulier mee voor week 20:               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Medische foto volgens bijlage V</li> <li><input type="checkbox"/> Echo</li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>
<b>24</b>	<i>Immuno-dermatologie poli</i> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Vragenlijst bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Huidscore invullen (bijlage III)               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Dermatoscopie nagelriem</li> <li><input type="checkbox"/> Noteer locatie echo op pop</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Uitslag bloedonderzoek bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Zie bijlage II voor verder therapeutisch plan in overleg met dermatoloog of immunoloog               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Stop MTX: stapsgewijze afbouw MTX dosis 25% per twee maanden</li> <li><input type="checkbox"/> Herstart MTX</li> <li><input type="checkbox"/> Start abatacept of mycofenolaat mofetil</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Labonderzoek:               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF, CK, CRP, IgG, IgA, IgM</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Wanneer geen sprake van toxiciteit bij MTX: driemaandelijke bloedcontroles (volgende in week 36).</li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>

**Tabel 4 - MTX + foliumzuur + methylprednisolon i.v.**

<b>Week</b>	<b>Polibezoek</b>	<b>Verrichtingen</b>
<b>3</b>	<p><i>Polibezoek</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Uitslag laboratoriumonderzoek en histologie bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Bijwerkingen MTX of methylprednisolon/prednison?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Bloeddruk meten en meting glucosurie 1x/week via huisarts <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Bij positieve RF of ANA → aanvullend lab + immunoloog</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>
<b>6</b>	<p><i>Immuno-dermatologie poli</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Vragenlijst bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Uitslag laboratoriumonderzoek bespreken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Bloeddruk meten</li> <li><input type="checkbox"/> Labonderzoek <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF, UP op glucose</li> </ul> </li> </ul> <p>Voorafgaand aan volgende immuno-dermatologie poli (week 12):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Medische foto volgens bijlage V</li> <li><input type="checkbox"/> Echo</li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>
<b>9</b>	<p><i>Polibezoek (vpk?)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Labuitslagen worden niet besproken als deze niet afwijken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Bloeddruk meten</li> <li><input type="checkbox"/> Laboratoriumonderzoek <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF, UP op glucose</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>
<b>12</b>	<p><i>Immuno-dermatologie poli</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Vragenlijst bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Huidscore invullen (bijlage III) <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Dermatoscopie nagelriem</li> <li><input type="checkbox"/> Noteer locatie echo op pop</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Uitslag laboratoriumonderzoek bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Afbouwschema prednison</li> <li><input type="checkbox"/> Beleid MTX zie flowchart <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Dosis 3 maanden continueren en evt. ophogen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Bloeddruk meten</li> <li><input type="checkbox"/> Labonderzoek <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF, UP op glucose, <b>CK, CRP, IgG, IgA, IgM</b></li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Histologie: 3 mm biopt, formaline, &lt;0,5cm vanaf actieve rand/nabij oude laesie.</li> <li><input type="checkbox"/> Labformulier mee voor week 16: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>
<b>18</b>	<p><i>Immuno-dermatologie poli</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Vragenlijst bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Uitslag bloedonderzoek week 12 en 16 bespreken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Bloeddruk meten (controle na stop methylprednisolon)</li> </ul> <p>Voorafgaand aan volgend polibezoek (week 24):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Labformulier mee voor week 20: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Medische foto volgens bijlage V</li> <li><input type="checkbox"/> Echo</li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>
<b>24</b>	<p><i>Immuno-dermatologie poli</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Vragenlijst bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Huidscore invullen (bijlage III) <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Dermatoscopie nagelriem</li> <li><input type="checkbox"/> Noteer locatie echo op pop</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Uitslag bloedonderzoek bespreken</li> <li><input type="checkbox"/> Zie flowchart voor verder therapeutisch plan in overleg met kinderreumatoloog/-immunoloog <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Stop MTX: stapsgewijze afbouw MTX dosis 25% per twee maanden</li> <li><input type="checkbox"/> Herstart MTX</li> <li><input type="checkbox"/> Start abatacept of mycofenolaat mofetil</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Labonderzoek <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BB, LD, NF, LF, <b>CK, CRP, IgG, IgA, IgM</b></li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Wanneer geen sprake van toxiciteit bij MTX: driemaandelijke bloedcontroles (volgende in week 36).</li> <li>➤ <b>Bij ernstige bijwerkingen of sterk afwijkende bloedtesten: stop MTX</b></li> </ul>

#### 4. Referenties

---

- <sup>1</sup> Peterson LS, Nelson AM, Su WPD. Classification of Morphea (Localized Scleroderma). *Mayo Clin Proc.* 1995;70:1068-76.
- <sup>2</sup> Beltramelli M, Vercellesi P, Frasin A, Gelmetti C, Corona F. Localized severe scleroderma: A retrospective study of 26 pediatric patients. *Ped Dermatol.* 2010;27(5):476-80.
- <sup>3</sup> Zulian F, Athreya B, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheum* 2006;45:614-20.
- <sup>4</sup> Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Clinical features of childhood localized scleroderma in an incidence cohort. *Rheum* 2011;50:1865-8.
- <sup>5</sup> Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol.* 1997;24(1):73-80.
- <sup>6</sup> Murray KJ, Laxer RM. Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:603-24.
- <sup>7</sup> Christen-Zaech S, Hakim MD, Sule Afsar F, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *Am Acad Dermatol* 2008;59:385-96.
- <sup>8</sup> Marzano AV, Menni S, Parodi A et al. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003;13:171-6.
- <sup>9</sup> Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N et al. Localized Scleroderma in Childhood Is Not Just a Skin Disease. *Arthr & Rheum* 2005;52(9):2873-81.
- <sup>10</sup> Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A, Revuz J. Internal Involvement in Localized Scleroderma. *Medicine* 1994;73(5):241-5.
- <sup>11</sup> Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Clinical features of childhood localized scleroderma in an incidence cohort. *Rheum* 2011;50:1865-8.
- <sup>12</sup> Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: A retrospective review of 54 patients. *Am Acad Dermatol* 2007; 56:257-63.
- <sup>13</sup> Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011 Feb;64(2):217-28.
- <sup>14</sup> Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, Rudiger A, Denton CP et al. Laser Doppler Flowmetry for Assessing Localized Scleroderma in Children. *Arthr & Rheum* 2007;56(10):3489-95.
- <sup>15</sup> Li SC, Liebling MS, Haines KA, Weiss JE, Prann A. Initial Evaluation of an Ultrasound Measure for Assessing the Activity of Skin Lesions in Juvenile Localized Scleroderma. *Arth Care & Research* 2011;63(5):735-42.
- <sup>16</sup> Szymańska E, Nowick A, Mlosek K, Litniewski J, Lewandowski M et al. Skin imaging with high frequency ultrasound – preliminary results. *Eur J Ultrasound* 2000;12:9-16.
- <sup>17</sup> Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Torok KS, Medsger TA et al. Development and initial validation of the Localized Scleroderma Skin Damage Index and Physician Global Assessment of disease Damage: a proof-of-concept study. *Rheum* 2010;49:373-81.
- <sup>18</sup> Fett N, Werth VP. Update on morphea, Part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:231-42.
- <sup>19</sup> Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F et al. Methotrexate Treatment in Juvenile Localized Scleroderma. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthr & Rheum* 2011;63(7):1998-2006.



- 
- <sup>20</sup> Kroft EBM, Creemers MCW, Hoogen van den FHJ, Boezeman JBM, Jong de EMGJ. Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *BJD* 2009;160:1075-82.
- <sup>21</sup> Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Wooss P et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *BJD* 2006;155:1013-20.
- <sup>22</sup> Torok KS, Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J Rheumatol.* 2012;39:286-94.
- <sup>23</sup> Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, Belloni-Fortia A, Cutrone M et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*
- <sup>24</sup> Kroft EBM, Groeneveld TJ, Seyger MMB, Jong de EMGJ. Efficacy of Topical Tacroclimus 0,1% in Active Plaque Morphea, Randomized, Double-Blind, Emollient-Controlled Pilot Study. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(3):181-7.
- <sup>25</sup> Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:925-41.
- <sup>26</sup> Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Gambichler T et al. Diagnosis and Therapy of Localized Scleroderma. *JDDG* 2009;Suppl6:S1-S14.
- <sup>27</sup> Fett N, Werth VP. Update on morphea, Part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:231-42. (is gelijk aan noot 16, i.v.m. opmerking SP nog geen verwijdering)
- <sup>28</sup> Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P et al. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J AM Acad Dermatol* 2006;54:440-7.
- <sup>29</sup> El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, Bosseila M, Nada H et al. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis, a clinic-pathologic study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:148-56.
- <sup>30</sup> Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheum* 2009;48:1410-3.
- <sup>31</sup> Stausbøl-Grøn B, Olesen AB, Deleuran B, Deleuran MS. Abatacept is a Promising Treatment for Patients with Disseminated Morphea Profunda: Presentation of Two Cases. *Acta Derm Venereol* 2011;91:686-8.
- <sup>28</sup> Nagel TR, Schunk JE. Using the hand to estimate the surface area of a burn in children. *Ped Emerg Care* 1997;13(4):254-5.