

Twardzina ograniczona pęcherzowa – przedstawienie dwóch przypadków, trudności terapeutyczne

Bullous localized scleroderma – presentation of two cases, therapeutic difficulties

Katarzyna Kozłowicz¹, Joanna Gładysz², Grażyna Chodorowska¹, Bartłomiej Wawrzycki¹, Aldona Pietrzak¹, Dorota Krasowska¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

²Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Opiekun Koła: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Przegl Dermatol 2011, 98, 273–279

SŁOWA KLUCZOWE:

twardzina ograniczona,
twardzina ograniczona
pęcherzowa, leczenie.

KEY WORDS:

morphea, bullous morphea,
treatment.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Twardzina ograniczona jest chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Cechuje się włóknieniem oraz zanikiem tkanki łącznej podścieliska, poprzedzonym zmianami w obrębie drobnych naczyń krwionośnych. Etiopatogeneza schorzenia nie jest do końca poznana. Postuluje się udział czynników genetycznych, zaburzeń immunologicznych, zwłaszcza w zakresie odporności komórkowej, urazów, wirusów czy zakażenia *Borrelia burgdorferi*. Wyróżnia się wiele postaci twardziny ograniczonej: twardzina ograniczona plackowata, uogólniona i głęboka.

Cel pracy. Przedstawienie dwóch przypadków twardziny ograniczonej pęcherzowej i związanych z nią trudności terapeutycznych.

Opis przypadków. W pracy przedstawiono dwa przypadki twardziny ograniczonej pęcherzowej występującej u 70- i 84-letniej pacjentki. U każdej z chorych stosowano indywidualnie dobraną terapię. Początkowo podawano penicylinę krystaliczną, hydrokortyzon, leki naczyniowe oraz stosowano fototerapię promieniowaniem typu A, a następnie pulsy metyloprednizolonu i metotreksatu. Leczenie to doprowadziło do stłumienia procesu chorobowego, w wyniku czego stan miejscowy znacznie się poprawił – pęcherze się wygoiły oraz zmniejszyła się spistość pozostałych ognisk.

Wnioski. Leczenie twardziny ograniczonej nie jest satysfakcjonujące i sprawia trudności w związku z niepełną skutecznością stosowanych leków oraz ich działaniami niepożądanymi. Bardzo ważne jest podjęcie terapii w jak najwcześniejszym stadium, gdy zmiany zanikowe w obrębie ognisk chorobowych nie są jeszcze zaawansowane.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. med. Katarzyna Kozłowicz
Katedra i Klinika
Dermatologii, Wenerologii
i Dermatologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny
ul. Radziwiłłowska 13
20-080 Lublin
e-mail: k.kozlowicz@op.pl

ABSTRACT

Introduction. Localized scleroderma is an immunological, connective tissue disease. The main symptoms are atrophy and fibrosis of the connective tissue stroma, preceded by changes in the small blood vessels. Pathogenesis of morphea is still unknown. The possible role of genetic factors, immunological abnormalities, especially in cell-mediated immunity, trauma, viruses or infection with *Borrelia burgdorferi* is suspected. Several types of localized scleroderma can be distinguished:

plaque morphea, generalized morphea, bullous morphea, linear morphea (scleroderma) and deep morphea.

Objective. To present two cases of bullous morphea and therapeutic difficulties connected with this disease.

Case report. Two cases of bullous morphea are presented in 70- and 84-year-old women. Each of them was treated with individually chosen therapy. Initially they were treated with crystalline penicillin, hydrocortisone, vascular drugs; and UVA phototherapy. Afterwards, the patients were treated with pulses of methylprednisolone and methotrexate. The treatment led to suppression of the disease – blisters healed and the indurations diminished.

Conclusions. The treatment of localized scleroderma is not satisfactory. It causes difficulties due to limited effectiveness of applied drugs and their side effects. It is crucial to start treatment as early as possible, when the pathological changes are in the initial stage.

WPROWADZENIE

Twardzina ograniczona (ang. *localized scleroderma* – LS, *morphea*) jest dość rzadkim schorzeniem – zachorowalność wynosi 2,7 przypadku na 100 000 osób rocznie [1]. Choroba znacznie częściej występuje u kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn szacuje się na 2–3 : 1) i dotyczy zwykle młodych ludzi, między 20. a 40. rokiem życia [2–4]. Około 15% chorych to dzieci poniżej 10. roku życia [4–6]. Peterson i wsp. [1] sugerują, że postać linijna choroby występuje z taką samą częstością wśród kobiet i mężczyzn, natomiast wcześniejsze badania przeczą tej obserwacji [7].

Patogeneza twardziny ograniczonej jest nieznaną. U chorych wykazano zaburzenia dotyczące układu naczyniowego, metabolizmu tkanki łącznej oraz odczynowości humoralnej i komórkowej. Uważa się, że najwcześniejszą zmianą jest uszkodzenie śródbłonna i proliferacja komórek w obrębie błony środkowej małych tętnic, co doprowadza do przewlekłego niedokrwienia [1, 8–11]. W obrazie morfologicznym LS wyróżnia się dwa etapy: wczesny – obrzękowo-zapalny (naciek zapalny o charakterze rozlanym w skórze właściwej i tkance podskórnej, duża liczba grubych włókien kolagenowych), łatwiej poddający się leczeniu, częściowo odwracalny, oraz późny – stwardnieniowy, słabo poddający się leczeniu, z wyraźnym zanikiem naskórka oraz przydatków i odkładaniem się kolagenu w skórze [10].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie dwóch przypadków twardziny ograniczonej pęcherzowej.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek nr I

Kobieta 70-letnia została przyjęta do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w 2004 roku z powodu dobrze odgraniczonych ognisk barwy woskowożółtej, zlokalizowanych na przedniej powierzchni podudzi, doprowadzających do zaniku oraz stwardnienia skóry. Choroba szybko postępowała i na przedniej powierzchni podudzi obserwowano pęcherze wypełnione galaretowatą treścią włóknisto-krwistą. Rozpoznanie twardziny ograniczonej plackowatej potwierdzono dwukrotnie w badaniach histopatologicznych w 2007 roku. Zaginęła dokumentacja fotograficzna zmian z tego okresu. Ponowną dokumentację wykonano w trakcie kuracji, kiedy zmiany się już poprawiły (ryc. 1.–3.) oraz po leczeniu (ryc. 4.). Zmianom miejscowym towarzyszyło ogólne osłabienie i męczliwość. W badaniach dodatkowych obserwowano zwiększone wartości OB (34 mm/godz.) i stężenia białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) (12,6 mg/l). Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych (morfologia krwi, badania biochemiczne), elektrokardiograficznego (EKG) i ultrasonograficznego (USG) oraz poziom antygeny HBs i przeciwciał anti-HCV w surowicy były prawidłowe. Badanie w kierunku przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* w klasie IgG i IgM dało wynik ujemny. W badaniu immunofluorescencyjnym nie stwierdzono przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych (ANA), wykazano natomiast przeciwciała przeciwko rąbkowi szczoteczkiowemu o intensywnym stopniu świecenia (+++). W wywia-



Ryc. 1. Przypadek nr 1. Tarczki barwy woskowożółtej otoczone rumieniową obwódką. Na prawej goleni widoczny przylegający strup, na lewej pęcherz

Fig. 1. Case no 1. Waxy yellow plaques, surrounded with erythematous ring, on the right shin present adhering crust and on the left one a blister



Ryc. 2. Tworzący się pęcherz w obrębie stwardniałych ognisk

Fig. 2. Blister forming within indurated plaque



Ryc. 3. Zmiany o charakterze liszaja twardzinowego w okolicy lędźwiowo-krzyżowej

Fig. 3. Lesions of lichen sclerosus type, in the lumbosacral area



Ryc. 4. Zmiany po leczeniu

Fig. 4. Skin lesions after treatment

dzie pacjentka podawała obecność liszaja twardzinowego okolicy krzyżowo-lędźwiowej, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze i chorobę niedokrwinną serca. Przeżyła także operację zaćmy i zatorowość płucną (2006), usunięcie macicy z przydatkami (1998) oraz pęcherzyka żółciowego (1973).

Początkowo (w 2004 roku) chorą leczono penicyliną krystaliczną 3 × 9 mln j. *i.v.*, hydrokortyzonem

i.v., lekami naczyniowymi oraz fototerapią promieniowaniem typu A (UVA). W lutym 2007 roku rozpoczęto terapię pulsami metyloprednizolonu (500 mg/miesiąc *i.v.*), dołączając w kwietniu metotreksat (MTX) w dawce 20 mg/tydzień *p.o.* oraz metyloprednizolon w dawce 8 mg/dobę. W lipcu i wrześniu 2007 roku, ze względu na stwierdzone w badaniach laboratoryjnych duże wartości OB

(60 mm/godz. i 70 mm/godz.), zwiększone stężenie CRP (17,7 mg/l i 24,4 mg/l), obecność torbieli w nerce lewej w badaniu USG jamy brzusznej, poszerzenie sylwetki serca i aorty piersiowej miernego stopnia, drobne zgrubienia opłucnej i odcinkowo pogrubiały rysunek płucny w badaniu rentgenograficznym klatki piersiowej, odstąpiono od planowanego podania pulsus. Pulsus wznowiono w październiku 2007 roku i leczenie kontynuowano do grudnia 2008 roku, kiedy to wystąpiła nietolerancja doustnego MTX w postaci wymiotów, nudności i biegunki. Chora odmówiła kontynuacji terapii tym lekiem *p.o.*, więc zastosowano wlewy *i.v.* 50 mg/miesiąc wraz z kortykosteroidoterapią, które dobrze tolerowała. Obecnie uzyskano całkowite wygojenie pęcherzy, ustąpienie zapalnych obwódek wokół zmian oraz znaczne zmniejszenie stwardnień. Chora pozostaje pod dalszą obserwacją kliniczną.

Przypadek nr 2

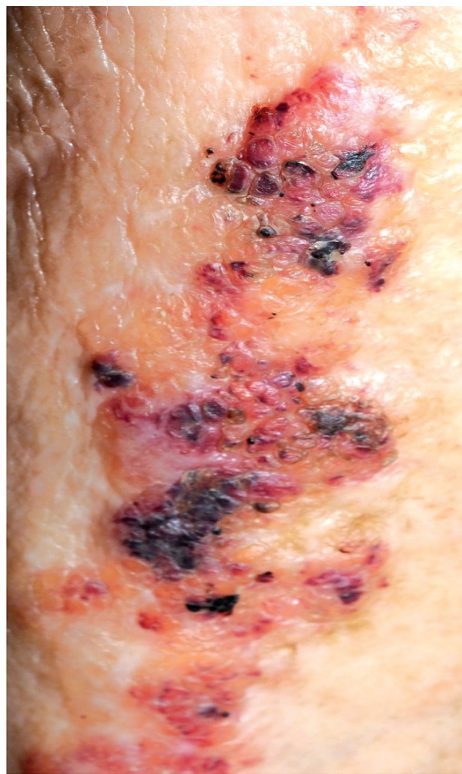
Kobieta 84-letnia została przyjęta do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w 2005 roku z powodu rozsianych zmian typu twardziny ograniczonej na kończynach i tułowiu (ryc. 5.). Na skórze przedramienia prawego w obrębie stwardniałych ognisk obserwowano pęcherze wypełnione treścią włóknisto-krwistą, nadżerki oraz strupy (ryc. 6.). Zmianom na skórze nie towarzyszyły objawy ogólne. Pojawienie się pierwszych zmian pęcherzowych poprzedzone było kilkuletnim występowaniem ognisk porcelanowobiałych o wzmożonej spoistości. W wywiadzie chora podawała: cukrzycę typu 2, polineuropatię cukrzycową, nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwinną serca, przepuklinę wślizgową rozworu przełykowego przepony i padaczkę naczyniopochodną. Wykonano podstawowe bada-

nia laboratoryjne i obrazowe, w których nie stwierdzono odchyień od normy. Rozpoczęto leczenie penicyliną krystaliczną 3 × 9 mln j. *i.v.* Ze względu na brak efektu terapeutycznego zdecydowano o rozpoczęciu leczenia immunosupresyjnego. Zastosowano pulsus metyloprednizolonu w dawce początkowej 375 mg *i.v.* – ogółem chora otrzymała 6 pulsów w łącznej dawce 3,5 g, a następnie metyloprednizolon *p.o.* (16 mg/dobę) oraz leki naczyniowe (pentoheksal, sulodeksyd). Podjęto również próbę zastosowania fototerapii UVA, z uwagi jednak na złą tolerancję – zawroty głowy, uczucie osłabienia – odstąpiono od dalszych naświetlań. W lipcu 2007 roku przerwano kurację metyloprednizolonem *i.v.* z powodu martwicy łątknicy. Chora przeżyła operację usunięcia łątknicy (16 lipca 2007 roku) na Oddziale Chirurgii Szpitala Specjalistycznego w Chełmie oraz głębokiej martwicy powłok brzucha w okolicy rany operacyjnej po przebytej laparotomii w Klinice Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej SPSK nr 1 w Lublinie. Pulsus metyloprednizolonu *i.v.* wznowiono w sierpniu 2008 roku i kontynuowano do listopada 2008 roku. W trakcie leczenia nie obserwowano w badaniach laboratoryjnych istotnych nieprawidłowości. W wyniku zastosowanego leczenia stan miejscowy znacznie się poprawił – pęcherze się



Ryc. 5. Przypadek nr 2. Na tułowiu i kończynach liczne rozsiane ogniska twardziny ograniczonej

Fig. 5. Case no 2. On the trunk and limbs, numerous disseminated plaques of localized scleroderma



Ryc. 6. W obrębie stwardniałych ognisk na prawym przedramieniu obecne pęcherze wypełnione treścią włóknisto-krwistą

Fig. 6. Blisters with fibrous haemorrhagic content on morphea plaques on the right forearm

wygoiły oraz zmniejszyła się spoistość pozostałych ognisk. Pacjentce zalecono kontynuację terapii w trybie ambulatoryjnym i systematyczną kontrolę w poradni przyklinicznej. Od 2009 roku kobieta nie zgłosiła się na wizytę kontrolną.

OMÓWIENIE

W pracy przedstawiono dwa przypadki twardziny ograniczonej pęcherzowej ze względu na jej rzadkie występowanie. Dotychczas w piśmiennictwie światowym opisano około 100 przypadków tej postaci *morphea* [12]. Pierwszy opis autorstwa Morrowina pochodzi z 1896 roku [wg 13]. Doniesienia İlknura i wsp. o przypadkach twardziny ograniczonej pęcherzowej wskazują, że jest to nie tylko choroba niezwykle rzadka, lecz także przebiegająca w sposób nieprzewidywalny i niekiedy trudny do opanowania [14]. Wu i wsp. opisali 15-letnią dziewczynkę z twardziną ograniczoną pęcherzową, u której ponadto stwierdzono liszaj twardzinowy i toczkę rumieniowatą układową [15]. U jednej z przedstawionych chorych obserwowano współwystępowanie twardziny ograniczonej pęcherzowej oraz liszaja twardzinowego.

Przyczyny powstawania pęcherzy w ogniskach twardziny nie są jednoznacznie określone [5]. Templeton uważa, że przyczyną formowania pęcherzy może być obrzęk spowodowany zamknięciem naczyń limfatycznych na skutek włóknienia tkanek [16]. Dodatkowo poszerzenie naczyń limfatycznych i wzrost ciśnienia w naczyniach żylnych może odgrywać rolę w procesie tworzenia się pęcherzy [17]. Pautrier sugeruje, że zmiany naczyniowe, takie jak zapalenie ściany tętnic czy postępujące stwardnienie naczyń żylnych na skutek włóknienia, mają istotne znaczenie w procesie tworzenia pęcherzy [18], który według innych autorów może być także związany z miejscowymi urazami [14, 19]. W obu przypadkach nie obserwowano zaburzeń morfologii naczyń żylnych i chłonnych, nie stwierdzono cech niewydolności żylnych i obrzęku limfatycznego. Ponadto powstanie pęcherzy nie było poprzedzone urazem.

Pacjentki początkowo leczono lekami naczyniowymi (pentoheksal, sulodeksyd) i penicyliną krystaliczną, jednak bez efektu. Od momentu włączenia systematycznej immunosupresji (pulsy metyloprednizolonu i MTX) obserwowano stopniową poprawę zmian skórnych, wygojenie pęcherzy i znaczne zmniejszenie stwardnień.

W terapii twardziny ograniczonej pęcherzowej stosuje się leki naczyniowe, kortykosteroidy, cytostatyki, antyoksydanty, antybiotyki, leki hamujące proces włóknienia, pochodne witaminy D₃, prostaglandyny PGE₁, fototerapię, balneoterapię i leczenie

klimatyczne [9, 10]. Wśród leków naczyniowych najczęściej zastosowanie znajduje pentoksifylina, która ma właściwości wazodylatacyjne i hamuje syntezę kolagenu przez fibroblasty [19–21].

W terapii postępujących odmian twardziny ograniczonej stosuje się cyklofosfamid w dawkach 2,5 mg/kg m.c./dobę, który powoduje zmniejszenie stwardnień skóry, ale ze względu na działania niepożądane ograniczono jego podawanie do postaci opornych na leczenie. Metotreksat w dawkach 0,3–0,6 mg/kg m.c./tydzień jest lekiem coraz częściej stosowanym, dość dobrze tolerowanym i przynoszącym zadowalającą poprawę [10, 21–23].

Kolejną grupą leków wykorzystywaną w leczeniu twardziny ograniczonej pęcherzowej są antyoksydanty – piaskledina (wyciąg z oleju sojowego i awokado) oraz witamina E [10].

Antybiotykiem „pierwszego wyboru” w leczeniu aktywnych, szerzących się ognisk *morphea* jest penicylina prokainowa, działająca przeciwzapalnie i wpływająca na podścielisko łącznotkankowe. Dawka początkowa wynosi 1 200 000–2 400 000 j./dobę, a następnie 600 000–1 200 000 j./dobę w ciągu miesiąca. Cykle zazwyczaj powtarza się w odstępach kilkumiesięcznych [10, 19, 24–26]. Stosuje się także cefalosporyny, które – niezależnie od działania przeciwbakteryjnego – hamują aktywność limfocytów T [10, 19]. Leki te zaleca się w postaci linijnej, postępującej lub uogólnionej, a także w przypadku uczuleń na penicylinę [10, 24–26].

Spośród leków hamujących proces włóknienia najczęściej stosowanym preparatem jest d-penicylamina. Działa ona na wewnątrzcząsteczkowe wiązania kolagenu, zwiększając liczbę frakcji rozpuszczalnej i hamując włóknienie. Lek jest szczególnie skuteczny w twardzinie linijnej, jednak działaniami niepożądanymi okazują się duża nefrotoksyczność oraz możliwość wywołania leukopenii i trombocytopenii [10, 19]. Syntezę kolagenu hamuje również kolchicina podawana w dawkach 1–1,5 mg/dobę, choć badania kliniczne nie potwierdziły jej skuteczności w leczeniu twardziny [10, 26].

W terapii *morphea* stosuje się także pochodną witaminy D₃ (kalcytriol) w dawkach 0,25–0,75 µg/dobę przez kilka miesięcy [27, 28]. Ze względu na hamujący wpływ witaminy D na proliferację fibroblastów próbuje się ją także stosować w terapii miejscowej twardziny ograniczonej [6, 10, 19].

Kortykosteroidy podawane doustnie, szczególnie prednizon, mają zastosowanie w postaciach rozsieanych, szybko postępujących, z wyraźnym *lilac ring* na obwodzie zmian. Stosuje się je w dawkach 40–60 mg/dobę przez kilka tygodni [10, 19, 21].

Cyklosporyna, lek zmniejszający aktywność limfocytów T, ze względu na duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (nieodwracalna nefrotoksycz-

ność), stosowana jest jedynie w wyjątkowych przypadkach twardziny. Efekt terapeutyczny polegający na częściowym zmniejszeniu spoistości ognisk używa się, stosując dawkę 2,5–5 mg/kg m.c./dobę aż do uzyskania poprawy stanu klinicznego [10, 18, 19, 21].

Interferon γ (IFN- γ) wykazujący hamujący wpływ na proces włóknienia bywa stosowany tylko w niektórych, opornych na leczenie przypadkach. Braun-Falco i wsp. sugerują podskórne podawanie 50 μ g IFN- γ na dobę, 3 razy na tydzień [6]. Według Błaszczyk i wsp. lek ten może być podawany w przypadkach długo trwającej twardziny, z obecnością nasilonych stwardnień, natomiast z mniejszą komponentą naczyniową [9].

W terapii twardziny ograniczonej stosuje się także naświetlanie UVA (320–400 nm), które stymuluje enzymy proteolityczne powodujące fibrylizację. Naświetlania można łączyć z miejscowym lub ogólnym stosowaniem psoralenów (PUVA) [10, 23, 29–33].

Ostatnio opisano eksperymentalne próby leczenia twardziny ograniczonej pęcherzowej. Schlaak i wsp. przedstawili zakończoną sukcesem terapię z zastosowaniem pozaustrojowej fotoferezy (ang. *extracorporeal photopheresis* – ECP) z jednoczesnym podawaniem mykofenolanu mofetylu. Działanie ECP indukuje limfocyty T regulatorowe do wydzielania IL-10 i TGF- β . Pośrednio metoda ta zwiększa stężenie metaloproteinaz i kolagenazy, a wpływając na limfocyty i komórki dendrytyczne zmniejsza produkcję cytokin prozapalnych i zwiększa wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych [34].

Martin i Kirsner [35] opisali dobre wyniki leczenia owrzodzeń pojawiających się w przebiegu twardziny ograniczonej pęcherzowej z wykorzystaniem apligrafu, który jest morfologicznie, biochemicznie i metabolicznie podobny do skóry ludzkiej. Jest to rodzaj zmodyfikowanej skóry, zbudowanej z komponentów komórkowych. Mechanizm działania apligrafu nie jest do końca poznany. Wiadomo jednak, że w wyniku jego interakcji z raną produkowane są liczne cytokiny wspomagające proces gojenia, m.in. IL-3, IL-6, IL-8, TGF- α i TGF- β [35].

W leczeniu twardziny ograniczonej pęcherzowej pomocniczo działają także miejscowo stosowane preparaty steroidowe, maść heparynowa, takrolimus czy też pozostające w fazie eksperymentu przezskórne – w postaci plastrów – podawanie prostaglandyny PGE1 [10, 24].

Oprócz wymienionych grup leków w opiece nad osobami z rozpozną twardziną bardzo ważne są również rehabilitacja i leczenie wspomagające, tj. kąpiele borowinowe, radonowo-siarczkowe, masaże oraz rehabilitacja ruchowa [9, 10].

PODSUMOWANIE

Zaprezentowano dwa przypadki twardziny ograniczonej pęcherzowej ze względu na rzadkość tej postaci *morphea* oraz trudności terapeutyczne. Mimo stosowania wielu metod nie ma ogólnie przyjętego schematu terapii tej choroby, gdyż żaden ze stosowanych leków nie jest w pełni skuteczny. Choroba wykazuje dużą zmienność przebiegu i odpowiedzi na leczenie. Wydaje się, że im wcześniej zostanie ustalone rozpoznanie i wdrożona intensywna terapia, tym pacjent ma większe szanse na szybszą remisję.

Piśmiennictwo

- Peterson L.S., Nelson A.M., Daniel Su W.P., Mason T., O'Fallon W.M., Gabriel S.E.: The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted Country 1960-1993. *J Rheumatol* 1997, 24, 73.
- Scleroderma and pseudoscleroderma. Jabłońska S. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1975, 277.
- Silman A., Jannini S., Symmons D., Bacon P.: An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988, 27, 286-289.
- Wojas-Pelc A., Wielowieyska-Szybińska D.: Obraz kliniczny twardziny skórnej. *Przeł Lek* 2007, 64, 438-441.
- Rowell M.R., Goodfield M.J.D.: The connective tissue diseases. [w:] *Textbook of dermatology*. R.H. Champion (red.). Blackwell Science, Oxford, Londyn, 1998, 2437-2575.
- Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2002, 742-745.
- Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.O.: Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995, 50, 1068.
- Rudnicka L.: Leczenie twardziny układowej i ograniczonej (morphea). *Post Dermatol Alergol* 1997, 14, 29-36.
- Błaszczyk M., Jabłońska S.: Nowoczesne leczenie twardziny. *Przeł Dermatol* 2002, 89, 223-226.
- Pogorzelska-Antkowiak A., Antkowiak R.: Problemy diagnostyczne i terapeutyczne twardziny ograniczonej. *Wiad Lek* 2006, 59, 392-395.
- Górkiewicz-Pietkowiak A., Buchner S., Erb P.: Związek pomiędzy twardziną i zakażeniem *Borrelia burgdorferi*. *Przeł Dermatol* 1991, 78, 384-387.
- Gallagher T.C.: Bullous morphea. *Dermatol Online J* 2002, 8, 11.
- Su W.P., Greene S.L.: Bullous morphea profunda. *Am J Dermatopathol* 1986, 8, 144.
- İlknur K.A., Hilal K.E., Nurhan D., Damlanur S.: An unusual course in bullous morphea. *J Turk Acad Dermatol* 2010, 4, 04401c.
- Wu K.H., Dai Y.S., Tsai M.J., Lin S.C., Wang L.H., Huang M.T. i inni: Lichen sclerosus et atrophicus, bullous morphea, and systemic lupus erythematosus: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2000, 33, 53-56.
- Templeton H.J.: Localized scleroderma with bullae. *Arch Dermatol Syphilol* 1943, 43, 360-365.
- Jia H., Chen X.H., Shi J.H., Zhao C.X., Cao Y.H., Zeng X.S. i inni: A case of bullous morphea reported in mainland China. *Int J Dermatol* 2002, 41, 949-950.
- Pautrier L.M.: Sclerodermie à evolution rapide, en plaques multiples. Importance des lésions vasculaires initiales et tardives dans l'étude de la sclerodermie. *Bull Soc Fr Dermatol* 1929, 36, 928-938.

19. **Rosińska D., Błaszczyk M., Jurkowska-Sadowska I.:** Twardzina ograniczona u dzieci w świetle własnych obserwacji. *Przegl Dermatol* 1993, 80, 503-509.
20. **Vierra E., Cunningham B.B.:** Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cutan Med Surg* 1999, 18, 210-225.
21. **Dutz J.:** Treatment options for localized scleroderma. *Skin Therapy Lett* 2000, 5, 3-5.
22. **Grundhann-Kollman M., Ochsendorf F., Zollner T.M., Spieth K., Sachsenberg-Studer E., Kaufmann R. i inni:** PUVA-cream photochemotherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43, 675-678.
23. **Aragane Y., Kawada A., Maeda A., Isogai R., Isogai N., Tezuka T.:** Disseminated scleroderma of a Japanese patient successfully treated with bath PUVA photochemotherapy. *J Cutan Med Surg* 2001, 5, 135-139.
24. **Hawk A., English J.C.:** Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 2001, 20, 27-37.
25. **Krafchik B.R.:** Localized morphea in children. *Adv Exp Med Biol* 1999, 455, 49-54.
26. **Biasi D., Carletto A., Caramaschi P., Zeminian S., Pacor M.L., Corrocher R. i inni:** Iloprost as cyclic five-day infusions in the treatment of scleroderma. An open pilot study in 20 patients treated for one year. *Rev Rheum (Engl Ed)* 1998, 65, 745-750.
27. **Hulshof M.M., Bouwers-Bavinck J.N., Bergman W., Masclee A.A., Heickendorff L., Breedveld F.C. i inni:** Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43, 1017-1023.
28. **Kreuter A., Gambichler T., Avermaete A., Jansen T., Hoffmann M., Hoffmann K. i inni:** Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001, 18, 241-245.
29. **Gruss C.J., von Kobyletzki G., Behrens-Williams S.C., Lininger J., Reuther T., Kerscher M. i inni:** Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001, 17, 149-155.
30. **Steger J.W., Matthews J.H.:** UVA therapy for scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 787-788.
31. **Kerscher M., Volkenandt M., Gruss C., Reuther T., von Kobyletzki G., Freitag M. i inni:** Low dose UVA1 phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998, 38, 21-26.
32. **De Rie M.A., Bos J.D.:** Photochemotherapy for systemic and localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43, 725-726.
33. **El-Mofty M., Zaher H., Bosseila M., Yousef R., Saad B.:** Low-dose broad-band UVA in morphea using a new method for evaluation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000, 16, 43-49.
34. **Schlaak M., Friedlein H., Kauer F., Renner R., Rogalski C., Simon J.C.:** Successful therapy of a patient with racalcitrant generalized bullous scleroderma by extracorporeal photopheresis and mycophenolate mofetil. *J EADV* 2008, 22, 616-650.
35. **Martin L.K., Kirsner R.S.:** Ulcers caused by bullous morphea treated with tissue-engineered skin. *Int J Dermatol* 2003, 42, 402-404.

Otrzymano: 30 XII 2010 r.
Zaakceptowano: 24 III 2011 r.