

Zastosowanie metotreksatu w dermatologii dziecięcej

The use of methotrexate in pediatric dermatology

Paulina Barasińska^{1,2} , Joanna Narbutt², Aleksandra Lesiak²

¹Międzynarodowa Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Metotreksat jest lekiem od lat używanym w wielu dziedzinach medycyny. Swoje zastosowanie znajduje w onkologii, chorobach zapalnych i niektórych schorzeniach dermatologicznych. Jest rekomendowany w coraz większej liczbie dermatoz, zarówno w populacji dorosłych, jak i dzieci. W artykule omówiono jego szerokie zastosowanie wśród dzieci w licznych schorzeniach dermatologicznych.

Forum Derm. 2021; 7, 3: 80–84

Słowa kluczowe: metotreksat, dermatologia dziecięca, leczenie

ABSTRACT

Methotrexate is a drug that has been used in many areas of medicine for many years. It is used in oncology, inflammatory diseases and some dermatological diseases. It is recommended in an increasing number of dermatoses, both in the adult and children's population. The article discusses its wide use among children in numerous dermatological diseases.

Forum Derm. 2021; 7, 3: 80–84

Key words: methotrexate, pediatric dermatology, treatment

WSTĘP

Metotreksat (MTX) jest lekiem stosowanym od wielu lat w chorobach onkologicznych i zapalnych. Istotną rolę odgrywa również w leczeniu niektórych schorzeń dermatologicznych, takich jak ciężka postać łuszczycy czy zaawansowana postać ziarniniaka grzybiastego. Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, a jego mechanizm polega na blokadzie syntezy DNA i RNA oraz puryn. Uważa się również, że negatywnie wpływa na funkcję limfocytów T [1].

Metotreksat jest dostępny w postaci roztworu (do wstrzyknięć domięśniowych lub podskórnych) oraz w postaci tabletek doustnych. Biodostępność leku jest większa w postaci wstrzyknięć. Podaje się go zwykle w pojedynczej dawce tygodniowej. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych ogólnoustrojowo, dawkowanie należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta, aby uzyskać i utrzymać odpowiednią kontrolę choroby. Średni czas do uzyskania maksymalnego efektu terapeutycznego wynosi 10 tygodni [1, 2].

Profil skutków ubocznych MTX jest dobrze znany. Do najpoważniejszych działań niepożądanych należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, toksyczność płucna, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa–Johnsona. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych MTX należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, bóle brzucha, nudności, utrata apetytu) i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby [np. podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), bilirubina, fosfataza alkaliczna]. Inne często występujące działania niepożądane to: leukopenia, niedokrwistość, trombopenia, bóle głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, rumień i świąd. Występowanie i nasilenie działań niepożądanych zależy od wielkości dawki i częstości podawania MTX. Większość działań niepożądanych jest odwracalna, jeśli zostaną wcześniej wykryte — w przypadku ich wystąpienia dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze [3–5].

Adres do korespondencji:

lek. Paulina Barasińska, Międzynarodowa Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, pl. Hallera 1, 90–700 Łódź,
 e-mail: paulina.bonczal@stud.umed.lodz.pl

Suplementacja kwasu foliowego jest zalecana dla wszystkich pacjentów przyjmujących MTX w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Dane nie potwierdzają jednego konkretnego schematu. Konsensus ekspertów sugeruje 1 mg/dobę, z możliwą eskalacją do 5 mg/dobę, w zależności od wyjątkowych potrzeb medycznych chorego. Pacjenci mogą zrezygnować z suplementacji folianami w dniu przyjmowania MTX [1].

Metotreksat jest lekiem należącym do grupy teratogenów. Podczas przyjmowania MTX i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu pacjenci i ich partnerzy seksualni powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. W czasie leczenia zalecane jest wykonywanie regularnych kontrolnych badań laboratoryjnych oraz testu ciążowego [6]. Z uwagi na brak rejestracji u osób nieletnich w chorobach dermatologicznych, konieczne jest uzyskanie pisemnej zgody od rodzica lub opiekuna prawnego pacjenta przed włączeniem leczenia MTX.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa, w dalszej części przedstawiono przykłady zastosowania metotreksatu w poszczególnych chorobach w populacji dziecięcej (tab. 1).

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry (AZS), to częsta, przewlekła, nawrotowa choroba zapalna, która zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Głównymi jej objawami są: silny świąd i suchość skóry oraz zapalne zmiany skórne, a w fazie przewlekłej pogrubienie (złuszczenie lub lichenifikacja) i złuszczenie naskórka. U pacjentów występuje zwiększona skłonność do nawrotowych zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych skóry. Atopowe zapalenie skóry jest wynikiem złożonych interakcji czynników genetycznych, epigenetycznych, środowiskowych i immunologicznych z nakładającym się defektem bariery naskórkowej [7, 8].

W przypadku AZS o ciężkim przebiegu [skala oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry (SCORAD, *Scoring of Atopic Dermatitis*) > 50] i braku poprawy po leczeniu miejscowym zaleca się wdrożenie leczenia ogólnego. Do leków stosowanych ogólnie zaliczamy: cyklosporynę A (CsA), metotreksat,

dupilumab, azatioprynę i mykofenolan mofetylu. Dupilumab zarejestrowany jest w Polsce u dzieci powyżej 6 rż., lecz nie jest refundowany, natomiast pozostałe leki ogólne nie mają rejestracji u osób niepełnoletnich. Metotreksat jest drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii AZS, zaraz po cyklosporynie [9]. Rekomendowaną dawką u dzieci jest 0,2–0,7 mg/kg m.c. tygodniowo [10]. Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa MTX w AZS u dzieci są oparte na opisach pojedynczych przypadków, analizach retrospektywnych i randomizowanych badaniach klinicznych. W badaniu Deo i wsp. [11] dokonano retrospektywnego przeglądu dotyczącego zastosowania MTX u 31 pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Okazało się, że metotreksat był skuteczny lub bardzo skuteczny u 75% pacjentów. Średni czas leczenia dla osób, które odpowiedziały na metotreksat, wynosił 14 miesięcy. Nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych. Autorzy doszli do wniosku, że metotreksat ma dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji, gdy jest stosowany w małych dawkach (0,2–0,7 mg/kg m.c.) w przypadku AZS u dzieci i młodzieży.

W kolejnym badaniu klinicznym porównano efekty działania MTX i CsA. Pierwsza grupa otrzymywała CsA w dawce 2,5 mg/kg/dobę, druga 7,5 mg MTX tygodniowo. Po 12-tygodniowej obserwacji w obu grupach stwierdzono istotną poprawę stanu klinicznego, bez różnic w odniesieniu do zastosowanych leków. W obu grupach obserwowano jedynie łagodne działania niepożądane. Na podstawie przeprowadzonego badania wnioskowano, że oba leki w małych dawkach mogą być rozważane jako efektywne, dobrze tolerowane i stosunkowo bezpieczne opcje terapeutyczne u dzieci z ciężką postacią AZS [10].

ŁUSZCZYCA

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry dotyczącą około 1–3% populacji ogólnej, a w około 30% przypadków rozwija się już w okresie dzieciństwa. Łuszczyca jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia, wpływającą negatywnie na wszystkie aspekty życia codziennego i relacje z innymi ludźmi. Powoduje poczucie stygmatyzacji i nierzadko przyczynia się do powstania zaburzeń lękowych, depresji i nałogów. Leczenie łuszczyki w populacji pediatrycznej nie różni się zasadniczo od leczenia osób dorosłych. W przypadku zmian bardziej nasilonych [wskaźnik stopnia nasilenia łuszczyki PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) ≥ 10 pkt, powierzchnia ciała ≥ 10%] wskazane jest włączenie leczenia ogólnego [12]. Metotreksat jest stosowany jako lek pierwszego rzutu w łuszczyce o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego od ponad 50 lat [13]. W przypadku dzieci coraz częściej jest stosowany *off-label*.

W 2015 roku dokonano analizy danych z rejestru Child-CAPTURE. W badaniu kohortowym oceniono 25 pacjentów pediatrycznych z łuszczyką plackowatą, którzy przyjmowali

Tabela 1. Wskazania dermatologiczne do stosowania metotreksatu u dzieci

Atopowe zapalenie skóry
Łuszczyca
Twardzina ograniczona (<i>morphea</i>)
Łysienie plackowate
Zapalenie skórno-mięśniowe
<i>Pityriasis lichenoides</i>

MTX w dawce 0,14–0,63 mg/kg tygodniowo. W 12. i 24. tygodniu leczenia u ponad 33% pacjentów osiągnięto PASI 75. Poprawie uległa również jakość życia chorych. Uzyskano spadek wskaźnika DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) z 9 do 3,8 w 24. tygodniu leczenia. Na podstawie przeprowadzonego badania wyciągnięto wnioski, iż MTX pozytywnie wpłynął na poprawę jakości życia i obniżenie wskaźnika PASI [14].

W kolejnej pracy opublikowanej w 2009 roku dokonano oceny skuteczności stosowania metotreksatu w małej dawce wśród dzieci z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy. Spośród 13 chorych biorących udział w badaniu, 11 odpowiedziało ustąpieniem łuszczycy. Czterech badanych wymagało ponownego włączenia metotreksatu po zakończonym cyklu leczenia. Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu wzrostu parametrów wątrobowych po 6 tygodniach, a kolejny przerwał ponowną terapię metotreksatem po dwóch dawkach z powodu nieznacznie podwyższonego wyjściowego wyniku enzymów wątrobowych. Nie zgłoszono innych działań niepożądanych [15].

TWARDZINA OGRANICZONA (*MORPHEA*)

Morphea (juvenile localised scleroderma) jest najczęstszą postacią twardziny skóry u dzieci [16]. W większości przypadków zajmują skórę i tkankę podskórną, aczkolwiek u 20% pacjentów występują również manifestacje pozaskórne. Są one częstsze u pacjentów z postacią liniową twardziny i obejmują głównie zapalenie stawów, objawy neurologiczne lub inne choroby autoimmunologiczne [17]. Według najnowszych danych najwyższą skuteczność w leczeniu pacjentów w fazie aktywnej choroby wykazują ogólne glikokortykosteroidy w połączeniu z metotreksatem. Takie leczenie skojarzone jest leczeniem pierwszego rzutu w szczególności w postępującej postaci twardziny liniowej. W piśmiennictwie pokazano dwa schematy podawania glikokortykosteroidów: prednizon w formie doustnej w dawce 1–2 mg/kg/dobę przez okres 2–3 miesiące [18] lub dożylnie pulsy z metylprednizolonu (30 mg/kg) [19, 20].

W jednym z badań retrospektywnych oceniającym metotreksat stosowany u 17 pacjentów zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z ogólnymi glikokortykosteroidami, pokazano jego wysoką skuteczność. Średni czas do osiągnięcia remisji i przyjmowania MTX wynosił 19,6 miesięcy. Ośmiu pacjentów wymagało ponownego włączenia metotreksatu po zakończonym cyklu leczenia [21].

Podsumowując, zgodnie z najnowszymi rekomendacjami zaleca się podawanie metotreksatu u pacjentów z aktywną postacią choroby, w doustnej dawce 15 mg/m² tygodniowo lub podskórną w dawce maksymalnej 25 mg/m² tygodniowo. Glikokortykosteroidy systemowe są uznawane za skuteczne we wczesnych stadiach choroby i są podawane w początkowej fazie leczenia przez minimum 3 miesiące [17].

ŁYSIENIE PLACKOWATE

Łysienie plackowate (AA, *alopecia areata*) występujące u dzieci wiąże się z gorszymi rokowaniami niż u dorosłych i może poważnie wpływać na obniżenie jakości życia pacjentów. Skuteczność metotreksatu odnotowano u dorosłych z AA, ale niewiele jest informacji na temat jego stosowania u dzieci. W jednym z retrospektywnych badań przeprowadzonych z udziałem dzieci z ciężkim AA leczonych MTX wzięło udział 14 osób w wieku od 8 do 18 lat, ze średnim okresem trwania choroby 5–7 lat. Średnia dawka MTX wynosiła 18 mg tygodniowo, a średni czas leczenia — 14 miesięcy. U pięciorga spośród badanych dzieci MTX uznano za skuteczny (odrostanie > 50% włosów). Niepowodzenie w leczeniu zaobserwowano u pozostałych ośmiu pacjentów. Nie odnotowano poważnych skutków ubocznych [22].

W badaniu Phana i wsp. [23] z 2020 roku przedstawiono zbiorcze wyniki analizy przeglądu historii chorób dzieci leczonych metotreksatem z powodu łysienia plackowatego. U 70% osiągnięto sukces terapeutyczny. Pozostałe przypadki uznano za niepowodzenia w leczeniu. Było to troje dzieci z częściowym odrostem włosów. Ostateczne wyniki wskazały, iż dobry efekt terapeutyczny (odrost > 50%) odniosło 49,7% pacjentów, nawroty obecne były u 30% badanych. Metotreksat przyniósł korzyści u pacjentów z AA, a zgłaszane działania niepożądane były minimalne. Autorzy podkreślają, że powyższe leczenie nie powinno być wykluczane w populacji dziecięcej.

ZAPALENIE SKÓRNO-MIĘŚNIOWE

Zapalenie skórno-mięśniowe (JDM, *juvenile dermatomyositis*) to najczęstsza idiopatyczna miopatia zapalna wieku dziecięcego, aczkolwiek częstość występowania jest bardzo niska; 2–4 przypadki na milion dzieci rocznie [24]. Jest rozproszoną waskulopatią ze stanem zapalnym w obrębie skóry i mięśni, zwykle związanym z symetrycznym i proksymalnym osłabieniem siły mięśniowej. Może również wpływać na inne narządy i powodować objawy ogólnoustrojowe. Klasyczne objawy skórne JDM obejmują grudki Gottrona i rumień heliotropowy [25].

W przypadku wczesnego leczenia 30–50% pacjentów może osiągnąć remisję w ciągu 2–3 lat od początku choroby. Podstawą leczenia są kortykosteroidy w dużych dawkach, początkowo w skojarzeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby, takimi jak MTX lub CsA [26, 27]. Według wytycznych CARRA (*Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance*) leczenie umiarkowanie ciężkiego JDM przez pierwsze dwa miesiące po rozpoznaniu obejmuje połączenie steroidu i MTX ± immunoglobuliny w postaci dożylniej [28]. Jedyne randomizowane badanie z grupą kontrolną dla nowo zdiagnozowanych pacjentów zostało przeprowadzone przez PRINTO w latach 2006–2011, porównano w nim trzy powszechnie stosowane protokoły

(sam prednizon w porównaniu z kombinacją prednizonu z MTX lub CsA). Połączenie steroidów i MTX dało najlepsze wyniki pod względem skuteczności i bezpieczeństwa [29].

PITYRIASIS LICHENOIDES

Pityriasis lichenoides (PL) to choroba skóry o niejasnej etiologii, która częściej występuje u dzieci i młodych dorosłych. Możemy wyróżnić postać ostrą — *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA) oraz postać przewlekłą — *pityriasis lichenoides chronica* (PLC) [30]. Najważniejszymi metodami leczenia chorych z PLEVA i PLC są fototerapia, ogólnoustrojowe leki przeciwbakteryjne i miejscowe kortykosteroidy [31].

W piśmiennictwie opisano również zastosowanie leków immunosupresyjnych w leczeniu PL. Przykładem zastosowania metotreksatu w przypadku PLEVY w populacji dziecięcej jest opis 3-letniego chłopca z rozpoznaną pęcherzową odmianą tej choroby. U pacjenta zastosowano skojarzone leczenie doustnym metotreksatem i glikokortykosteroidami. Leczenie to było skuteczniejsze niż kortykosteroidy zastosowane w monoterapii [32].

PODSUMOWANIE

Metotreksat jest lekiem szeroko wykorzystywanym w dermatologii, głównie w populacji osób dorosłych. Swoje zastosowanie znajduje także w wielu jednostkach chorobowych w populacji dziecięcej, jednak z uwagi na małą liczbę badań klinicznych w tej grupie coraz częściej jest stosowany *off-label*. Na podstawie przeprowadzonej analizy dostępnego piśmiennictwa można wysnuć wnioski, że MTX jest lekiem wykazującym wysoką skuteczność oraz cechuje się znanym profilem bezpieczeństwa w populacji dziecięcej.

Podziękowania

Praca finansowana z funduszy statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (numer 503/5-064-04/503-01).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(2): 327–349, doi: [10.1016/j.jaad.2014.03.030](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.030), indexed in Pubmed: [24813298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813298/).
- Puig L. Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(6): 583–589, doi: [10.1016/j.ad.2012.11.017](https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.11.017), indexed in Pubmed: [23434058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23434058/).
- Shah N, Alhusayen R, Walsh S, et al. Methotrexate in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a retrospective study. *J Cutan Med Surg*. 2018; 22(5): 484–487, doi: [10.1177/1203475418781336](https://doi.org/10.1177/1203475418781336), indexed in Pubmed: [29855201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855201/).
- Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur J Med Chem*. 2018; 158: 502–516, doi: [10.1016/j.ejmech.2018.09.027](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.027), indexed in Pubmed: [30243154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243154/).
- Taieb Y, Baum S, Ben Amitai D, et al. The use of methotrexate for treating childhood atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. *J Dermatol Treat*. 2019; 30(3): 240–244, doi: [10.1080/09546634.2018.1508816](https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1508816), indexed in Pubmed: [30109960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30109960/).
- Charakterystyka produktu leczniczego: Lek Ebetrexat 2015.
- Schlapbach C, Simon D. Update on skin allergy. *Allergy*. 2014; 69(12): 1571–1581, doi: [10.1111/all.12529](https://doi.org/10.1111/all.12529), indexed in Pubmed: [25283085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25283085/).
- Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*. 2013; 68(4): 498–506, doi: [10.1111/all.12112](https://doi.org/10.1111/all.12112), indexed in Pubmed: [23452057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23452057/).
- Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopic Dermatitis. Interdisciplinary diagnostics and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergy, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and New therapeutic methods. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol*. 2019; 106(5): 475–485, doi: [10.5114/dr.2019.89995](https://doi.org/10.5114/dr.2019.89995).
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, et al. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(3): 351–356, doi: [10.1007/s00431-012-1893-3](https://doi.org/10.1007/s00431-012-1893-3), indexed in Pubmed: [23229188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23229188/).
- Deo M, Yung A, Hill S, et al. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol*. 2014; 53(8): 1037–1041, doi: [10.1111/ijd.12314](https://doi.org/10.1111/ijd.12314), indexed in Pubmed: [24602088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24602088/).
- Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. *Dermatol Rev*. 2020; 107(2): 92–108, doi: [10.5114/dr.2020.95258](https://doi.org/10.5114/dr.2020.95258).
- Yélamos O, Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015; 11(5): 553–563, doi: [10.1586/1744666X.2015.1026894](https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1026894), indexed in Pubmed: [25779551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25779551/).
- van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EP, et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatol Treat*. 2015; 26(5): 406–412, doi: [10.3109/09546634.2014.996515](https://doi.org/10.3109/09546634.2014.996515), indexed in Pubmed: [25485870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25485870/).
- Collin B, Vani A, Ogboli M, et al. Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34(3): 295–298, doi: [10.1111/j.1365-2230.2008.02907.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02907.x), indexed in Pubmed: [19175782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175782/).
- George R, George A, Kumar TS. Update on management of morphea (localized scleroderma) in children. *Indian Dermatol Online J*. 2020; 11(2): 135–145, doi: [10.4103/idoj.IDOJ_284_19](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_284_19), indexed in Pubmed: [32477969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477969/).
- Zulian F, Culp R, Sperotto F, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localized scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(8): 1019–1024, doi: [10.1136/annrheumdis-2018-214697](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214697), indexed in Pubmed: [30826775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826775/).
- Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(7): 1998–2006, doi: [10.1002/art.30264](https://doi.org/10.1002/art.30264), indexed in Pubmed: [21305525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21305525/).
- Uziel Y, Feldman BM, Krafcik BR, et al. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr*. 2000; 136(1): 91–95, doi: [10.1016/s0022-3476\(00\)90056-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(00)90056-8), indexed in Pubmed: [10636981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10636981/).
- Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol*. 2006; 155(5): 1013–1020, doi: [10.1111/j.1365-2133.2006.07497.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07497.x), indexed in Pubmed: [17034534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17034534/).
- Koch SB, Cerci FB, Jorizzo JL, et al. Linear morphea: a case series with long-term follow-up of young, methotrexate-treated patients. *J Dermatol Treat*. 2013; 24(6): 435–438, doi: [10.3109/09546634.2013.806769](https://doi.org/10.3109/09546634.2013.806769), indexed in Pubmed: [23758214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23758214/).
- Royer M, Bodemer C, Vabres P, et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2011; 165(2): 407–410, doi: [10.1111/j.1365-2133.2011.10383.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10383.x), indexed in Pubmed: [21517797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21517797/).
- Phan K, Lee G, Fischer G. Methotrexate in the treatment of paediatric alopecia areata: Retrospective case series and updated meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2020; 61(2): 119–124, doi: [10.1111/ajd.13206](https://doi.org/10.1111/ajd.13206), indexed in Pubmed: [31802478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802478/).
- Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(1): 50–63, doi: [10.1093/rheumatology/keu289](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu289), indexed in Pubmed: [25065005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25065005/).

25. Shah M, Mamyrova G, Targoff IN, et al. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013; 92(1): 25–41, doi: [10.1097/MD.0b013e31827f264d](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31827f264d), indexed in Pubmed: [23263716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23263716/).
26. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(11): 3570–3578, doi: [10.1002/art.21378](https://doi.org/10.1002/art.21378), indexed in Pubmed: [16255046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16255046/).
27. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(10): 3142–3152, doi: [10.1002/art.30475](https://doi.org/10.1002/art.30475), indexed in Pubmed: [21647864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21647864/).
28. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, et al. Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(2): 219–225, doi: [10.1002/acr.20071](https://doi.org/10.1002/acr.20071), indexed in Pubmed: [20191521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191521/).
29. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*. 2016; 387(10019): 671–678, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01021-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01021-1), indexed in Pubmed: [26645190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645190/).
30. Geller L, Antonov NK, Lauren CT, et al. Pityriasis lichenoides in childhood: review of clinical presentation and treatment options. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32(5): 579–592, doi: [10.1111/pde.12581](https://doi.org/10.1111/pde.12581), indexed in Pubmed: [25816855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25816855/).
31. Khachemoune A, Blyumin ML. Pityriasis lichenoides: pathophysiology, classification, and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2007; 8(1): 29–36, doi: [10.2165/00128071-200708010-00004](https://doi.org/10.2165/00128071-200708010-00004), indexed in Pubmed: [17298104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17298104/).
32. Jiao L, Liu Y, Xiang X, et al. A case of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta pemphigoides successfully treated with methotrexate and corticosteroids. *Dermatol Ther*. 2019; 32(4): e12833, doi: [10.1111/dth.12833](https://doi.org/10.1111/dth.12833), indexed in Pubmed: [30659712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659712/).