

Χρόνια ελκωτική στοματίτιδα: Μια ασυνήθιστη διαγνωστική πρόκληση

A. ΣΑΜΑΡΑ¹, Τ. ΚΥΡΙΛΗ¹, Δ. ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ², Ε. ΑΛΜΠΑΝΙΔΟΥ-ΦΑΡΜΑΚΗ³, Α. ΕΠΙΒΑΤΙΑΝΟΣ⁴
Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

Chronic ulcerative stomatitis: An unusual diagnostic challenge

A. SAMARA², T. KIRILI¹, D. ANDREADIS², E. ALBANIDOU-FARMAKI³, A. EPIVATIANOS⁴
Department of Oral Medicine / Pathology, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki

Περίληψη

Η Χρόνια Ελκωτική Στοματίτιδα (ΧΕΣ) είναι μια ασυνήθιστη, χρόνια, φλεγμονώδης, αυτοάνοση νόσος, που πρωτοπεριγράφηκε πρόσφατα και κλινικά χαρακτηρίζεται από λευκώπες γραμμωειδείς περιοχές, σε ερυθρηματώδη βάση και επώδυνων διαβρώσεων ή ελκώσεων στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας. Αντίστοιχες βλάβες σπανιότερα εμφανίζονται και στο δέρμα. Οι γυναίκες μέσης ηλικίας, της λευκής φυλής, προσβάλλονται συχνότερα. Έως σήμερα, στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί λιγότερα από 40 περιστατικά ασθενών με ΧΕΣ, αλλά θεωρείται ότι ο αριθμός τους είναι αρκετά μεγαλύτερος, καθώς σε αρκετές περιπτώσεις έχει τεθεί λανθασμένη διάγνωση ομαλού ληχήνα και άλλες παραμένουν αδιάγνωστες. Παθογενετικά, η νόσος οφείλεται στη δράση αντιπυρηνικών αυτοαντισωμάτων (ANA) έναντι της πυρηνικής πρωτεΐνης *ΔNp63α* (70kDa) των επιθηλιακών κυττάρων της βασικής και παραβασικής στιβάδας. Αντίστοιχα αντιπυρηνικά αντισώματα ανευρίσκονται και στον ορό των ασθενών, όπως διαπιστώνεται με έμμεσο ανοσοφθορισμό ή/και ELISA, αντίστοιχα. Η ΧΕΣ ανθίσταται στη συστηματική θεραπεία με τοπικά ή συστηματικά κορτικοστεροειδή, και υποτροπιάζει συχνά, ενώ η συνδυαστική αγωγή με υδροξυχλωροκίνη μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματική. Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνεται από τη διαβρωτική μορφή του ομαλού λειχήνα, την αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD) και σπανιότερα άλλων πομφολυγδών νοσημάτων, όπως η κοινή πέμφιγα, το πομφολυγδές πεμφιγοειδές, το πεμφιγοειδές των βλεννογόνων, η γραμμική IgA νόσος και ο ερυθρηματώδης λύκος.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση και η κριτική ανάλυση των περιστατικών χρόνιας ελκωτικής στοματίτιδας, που έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία έως σήμερα, η παρουσίαση των ποικίλων κλινικών εκδηλώσεων και των μικροσκοπικών χαρακτηριστικών καθώς και της θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: αντιπυρηνικά αυτοαντισώματα, *ΔNp63α*, χρόνια ελκωτική στοματίτιδα.

Summary

Chronic ulcerative Stomatitis (CUS) is an unusual recently described, chronic, inflammatory, autoimmune disease involving oral mucosa and rarely skin. Caucasian middle-aged women mainly are affected. Clinically, CUS is characterized for painful erosions/ulcerations and streaky keratotic areas on erythematous oral mucosa. So far, approximately forty cases of CUS have been recorded, by the literature. However, the frequency of CUS has been underestimated due to misdiagnosis mainly, lichen planus. The pathogenesis is based on the action of (tissue and blood serum) autoantibodies (ANA) against *ΔNp63α* (70kDa) nuclear protein, which is normally found in the basal and parabasal cells of the stratified squamous epithelia. CUS resists and relapses after treatment with local or systematic corticosteroids, and the combined use of hydroxychloroquine is more efficient.

Clinical differential diagnosis of CUS includes not only erosive form of lichen planus but also, other immune-related mucocutaneous diseases such as graft versus host disease (GVHD), pemphigus vulgaris, mucous membrane and bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, linear IgA disease and systemic lupus erythematosus.

The aim of this literature review is to analyze the cases of CUS which have been reported in the literature so far and also describe the variety of clinical signs, microscopic findings and therapeutic procedure.

KEY WORDS: antinuclear autoantibodies, *ΔNp63α*, chronic ulcerative stomatitis

Στάλθηκε στις 2.5.2011. Εγκρίθηκε στις 3.7.2012.

- 1 Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια
- 2 Οδοντίατρος, Λέκτορας
- 3 Οδοντίατρος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
- 4 Καθηγητής και Διευθυντής

Received on 2nd May, 2011. Accepted on 3rd July, 2012.

- 1 DDS, Postgraduate student
- 2 DDS, Lecturer
- 3 DDS, Assistant professor
- 4 Professor and Head

Εισαγωγή

Η **Χρόνια Ελκωτική Στοματίτιδα (ΧΕΣ)** είναι μια χρόνια φλεγμονώδης και αυτοάνοση πάθηση, που πρωτοπεριγράφηκε το 1990, από τους Jaromko και συν¹. Πρόκειται για μάλλον ασυνήθιστη πάθηση, δεδομένου ότι στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί έως τώρα 39 περιπτώσεις. Προσβάλλει συχνότερα το βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας και πολύ σπανιότερα το δέρμα². Οι γυναίκες της λευκής φυλής, με μέσο όρο ηλικίας τα 59 έτη, προσβάλλονται συχνότερα. Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη επώδυνων, χρόνιων διαβρωτικών και ελκωτικών στοματικών αλλοιώσεων^{1,2}. Στη διάγνωση της νόσου, εκτός από την κλινική εικόνα και την ιστολογική εξέταση, καθοριστικά συμβάλλει ο άμεσος ανοσοφθορισμός³. Με τον άμεσο ανοσοφθορισμό διαπιστώνεται η ύπαρξη των αντιπυρηνικών αυτοαντισωμάτων (ANA), έναντι της πρωτεΐνης ΔNp63a, που φυσιολογικά υπάρχει στον πυρήνα των βασικών και παραβασικών επιθηλιακών κυττάρων⁴. Η νόσος συνήθως ανθίσταται στη θεραπευτική αγωγή με κορτικοστεροειδή, ενώ έχει διαπιστωθεί ότι η συνδυασμένη χορήγηση και υδροξυχλωροκίνης εμφανίζει καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα^{1,2}.

Αιτιοπαθογένεια

Αν και αντιπυρηνικά αυτοαντισώματα (ANA) έναντι της πυρηνικής πρωτεΐνης ΔNp63a (70kDa) των βασικών και παραβασικών κυττάρων του επιθηλίου ανιχνεύονται και στο 7% ασθενών με ομαλό λειχήνα (ΟΛ)⁸, φαίνεται ότι τα αυτοαντισώματα αυτά είναι χαρακτηριστικά για τη ΧΕΣ και πιθανώς οι περιπτώσεις ΟΛ με θετικά αυτοαντισώματα είναι στην πραγματικότητα περιπτώσεις ΧΕΣ^{1,5-7,9}.

Η ΔNp63a είναι μια πυρηνική πρωτεΐνη που ταυτοποιήθηκε το 1999 από τους Lee και συν⁴ και φυσιολογικά εκφράζεται στα κύτταρα της βασικής και παραβασικής στιβάδας του πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου. Ουσιαστικά η ΔNp63a είναι μια τροποποιημένη μορφή του p63 γονιδίου/πρωτεΐνης μέλους μιας ομάδας πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων με κοινές αλληλουχίες (p63, p73, p53)^{10,11}, που εκφράζεται στο ώριμο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο (κυρίως στη βασική/υπερβασική στιβάδα)^{12,13}. Ο ρόλος της έγκειται στη διατήρηση της ακεραιότητας και την ανανέωση του επιθηλίου¹⁴ μέσω της ρύθμισης της έκφρασης της μεμβρανικής πρωτεΐνης Pcp, η οποία προάγει τη σταθερότητα στις δεσμοσωματιακές διακυτταρικές συνδέσεις¹⁵. Η κατά περίπτωση αλλαγή των επιπέδων του p63 και της ΔNp63a εξασφαλίζει τον πολλαπλασιασμό του πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου, ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιοστασία του¹⁶⁻¹⁸.

Ο ρόλος των αντιπυρηνικών αυτοαντισωμάτων

στη ΧΕΣ, ενάντια στην πρωτεΐνη ΔNp63a, που ανιχνεύονται, είτε in vivo στους πυρήνες των επιθηλιακών κυττάρων της βασικής στιβάδας, είτε και ως κυκλοφορούντα στον ορό ασθενών, στην παθογένεια της νόσου παραμένει άγνωστος. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την ενδοκυτταρική και ενδοπυρηνική διείσδυση των αυτοαντισωμάτων¹⁹⁻²¹. Εικάζεται ότι τα αυτοαντισώματα παρεμβαίνουν στην ικανότητα της ΔNp63a να αναστέλλει την απόπτωση, ώστε να διατηρείται η επιθηλιακή ακεραιότητα¹¹. Στη στοματική κοιλότητα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς η περιοχή συχνά εκτίθεται σε μικροτραυματισμούς και ο ρυθμός της επιθηλιακής ανανέωσης είναι αρκετά υψηλός.

Σε πρόσφατη έρευνα παρατηρήθηκε υποεπιθηλιακός διαχωρισμός, στο επίπεδο της βασικής μεμβράνης, του επιθηλίου από το χόριο, με μεθόδους ανοσοκαθίζησης σε ορό ασθενών με ΧΕΣ⁹. Το γεγονός αυτό σχετίζεται με μειωμένη έκφραση της αββ4 ιντεγκρίνης, στα ημιδεσμοσωμάτια των κερατινοκυττάρων της βασικής στιβάδας, τα οποία διευκολύνουν τη σύνδεση του επιθηλίου με το χόριο⁹. Η πρωτεΐνη ΔNp63a φαίνεται ότι προκαλεί ελάττωση της έκφρασης της αββ4 ιντεγκρίνης, καθώς και άλλων μορίων προσκόλλησης²².

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στην πλειοψηφία των ασθενών με ΧΕΣ παρατηρούνται επώδυνες διαβρωτικές/ελκωτικές βλάβες ή/και λευκωπές γραμμοειδείς περιοχές, σε ερυθρηματώδη βάση, αίσθηση καύσου, δυσκαταποσία και απώλεια βάρους, με περιοδους εξάρσεων και υφέσεων². Η γλώσσα είναι το συχνότερο σημείο εντόπισης των αλλοιώσεων, ενώ ακολουθούν ο παρειαικός βλεννογόνος και οι ουλικοί ιστοί, που εμφανίζουν εικόνα αποφλοιωτικής ουλίτιδας²³. Σπανιότερα, οι εκδηλώσεις εντοπίζονται στο βλεννογόνο του εδάφους του στόματος ή τη σκληρή υπερώα²⁴⁻²⁶.

Κλινικά, η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλες δερματοβλεννογονικές παθήσεις ανοσολογικής αρχής που συχνότατα εκδηλώνονται στο βλεννογόνο του στόματος. Τέτοιες καταστάσεις είναι η διαβρωτική μορφή του ομαλού λειχήνα, η πέμφιγα, το πεμφιγοειδές των βλεννογόνων, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, η γραμμική IgA νόσος, η επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση, η ερπητική δερματίτιδα και ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος³.

Ιστοπαθολογικά ευρήματα

Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα από τη χρώση με αιματοξυλίνη-εωσίνη, δεν είναι ειδικά για την ΧΕΣ, καθώς σε ένα μεγάλο ποσοστό των περιστατικών που δημοσιεύτηκαν (17 αναφορές), το αποτέλεσμα της ιστοπαθολογικής εξέτασης αναφέρει απλά, λεμ-

φοκωτική διήθηση²⁶. Σε άλλες περιπτώσεις, περιγράφονται ιστολογικά ευρήματα χρόνιας λειχηνοειδούς βλεννογονίτιδας με έλκωση, δηλ παρόμοια με αυτά του ομαλού λειχήνα, με στοιχεία όπως ατροφικό και παρακερατινοποιημένο επιθήλιο, ζώνη από διηθημένα λεμφοκύτταρα, πριονωτές επιθηλιακές καταδύσεις, υδρωπική εκφύλιση της βασικής στιβάδας και αντικατάστασή της από ηωσινόφιλο υλικό και κυτταροειδή σωματίδια (Civatte-Colloid bodies)³.

Άμεσος ανοσοφθορισμός (AA)

Η τεχνική του άμεσου ανοσοφθορισμού αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό μέσο για τη ΧΕΣ²⁷. Με την τεχνική αυτή διαπιστώθηκε η παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι του πυρήνα των κερατινοκυττάρων της βασικής στιβάδας και γενικότερα έναντι των κυττάρων που βρίσκονται στο κατώτερο τριτημόριο του επιθηλίου¹. Τα ευρήματα αυτά, αν και είναι παθολογικά για τη ΧΕΣ, μπορεί να βρεθούν και σε παθήσεις, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το σκληρόδερμα, η καλσίωση, το φαινόμενο Raynaud, το σύνδρομο Crest και η νόσος του μικτού συνδετικού ιστού. Στις περιπτώσεις όμως αυτές, τα ευρήματα εντοπίζονται στην ακανθωτή στιβάδα του επιθηλίου και όχι στη βασική/υπερβασική στιβάδα²⁸.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ΧΕΣ (27 αναφορές), δεν επισημαίνεται καμία εναπόθεση ινωδογόνου⁶ ή αν υπάρχει χαρακτηρίζεται ως μη ειδική. Σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις έχουν περιγραφεί πολύ πυκνές εναποθέσεις ινωδογόνου στην περιοχή της βασικής μεμβράνης που επεκτείνονται και στη θηλώδη μοίρα του χορίου, παρόμοια με τον ομαλό λειχήνα^{1,2,5,29}.

Ορολογικές εξετάσεις

Σε περίπτωση που δεν καθίσταται δυνατή η αξιολόγηση της θέσης των αντιπυρηνικών αυτοαντισωμάτων (ANA) στον ιστό, ο έμμεσος ανοσοφθορισμός (EA) στον ορό των ασθενών συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση της ΧΕΣ από το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, το σκληρόδερμα και τη νόσο του μικτού συνδετικού ιστού στα οποία, παρόμοια με τον άμεσο ανοσοφθορισμό, τα παθογόνα αυτοαντισώματα καταναλώνονται στις επιφανειακές στιβάδες και όχι στη βασική/παραβασική στιβάδα του επιθηλίου όπως συμβαίνει με τη ΧΕΣ³.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανίχνευση, εκτός όχι μόνο κυκλοφορούντων IgG αλλά και IgA αντισωμάτων, στο 52% των περιπτώσεων ΧΕΣ με τη χρήση ειδικών τεχνικών (Western Blot)¹¹. Τεχνικές ανοσοσήμεσης και ανοσοκατακρήμνισης (immunoblotting-immunoprecipitation) της πρωτεΐνης ΔNp63a σε ορό ασθενών με ΧΕΣ, απέδειξαν ότι το υπεύθυνο αντιγονικό τμήμα της είναι το αμινοτελικό άκρο

(αμινοξέα 1-275)¹¹.

Η μέθοδος ELISA, που έχει χρησιμοποιηθεί τελευταία, για την ανίχνευση IgG αντισωμάτων στον ορό ασθενών με ΧΕΣ είναι πιο πρακτική από την τεχνική ανοσοσήμεσης (Western blotting) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαγνωστικά συμπληρωματικά με τον άμεσο ανοσοφθορισμό^{3,30}. Στην ELISA, το παθολογικό αντιγονικό τμήμα της ΔNp63a πρωτεΐνης παρασκευάζεται ως ανασυνδυασμένο πεπτίδιο και χρησιμοποιείται ως μόριο «δέσμευσης» των IgG αντισωμάτων, που βρίσκονται στον ορό των ασθενών με ΧΕΣ^{3,30}.

Εργαστηριακά ευρήματα

Άλλα εργαστηριακά ευρήματα, που μπορεί να συνυπάρχουν στην ΧΕΣ, είναι πολύκλωνη υπερ-γαμμασφαιριναιμία και μετρίου βαθμού λευκοκυττάρωση (ουδετεροφιλία).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Αυτόματη υποστροφή των αλλοιώσεων της ΧΕΣ, χωρίς τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής, έχει αναφερθεί σε τρεις περιπτώσεις, ενώ σε ένα περιστατικό, υπήρξε βελτίωση της κλινικής εικόνας μετά από ειδική δίαιτα χωρίς γλουτένη²⁶.

Τα κορτικοστεροειδή, που αποτελούν τη βασική θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση των παθήσεων ανοσολογικής αρχής, φαίνεται να είναι λιγότερο αποδοτικά στην αντιμετώπιση της ΧΕΣ. Για τη θεραπεία της ΧΕΣ, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι συνδυασμοί τοπικών και συστηματικών κορτικοειδών, που περιλαμβάνουν βηταμεθαζόνη, κλομπεταζόλη, δεξαμεθαζόνη και πρεδνιζολόνη, που μπορεί να βελτιώνουν παροδικά αλλά σε αρκετές περιπτώσεις αναφέρονται υποτροπές μετά το πέρας της αγωγής.

Σε μια περίπτωση έχει αναφερθεί πως η χρήση δαψόνης σε συνδυασμό με τη πρεδνιζολόνη, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση²⁶. Αντίθετα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου αυτού, όπως οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος), ο πονοκέφαλος, το φαινόμενο Raynaud, η αναιμία, η αλλεργία και το συχνά προκαλούμενο σύνδρομο υπερευαίσθησίας³¹, αποτέλεσαν το λόγο διακοπής της θεραπείας σε άλλο περιστατικό ΧΕΣ³⁵.

Συγκριτικά, ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών ή/και δαψόνης, φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικός, σε σχέση με την υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil), ένα ανθελονοσιακό φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται και για τη ρύθμιση του ανοσιακού συστήματος και τη μείωση της φλεγμονής σε αυτοάνοσες καταστάσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο ερυθηματώδης λύκος, το σύνδρομο Sjögren κ.ά²⁵. Στην πλειοψηφία τους, οι ασθενείς, που έλα-

βαν θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη², παρουσίασαν βελτιωμένη κλινική εικόνα και μειωμένο τίτλο αυτοαντισωμάτων²⁶. Ειδικότερα, διάφορες μελέτες δείχνουν ότι δοσολογία της τάξεως των 200-800 mg ημερησίως, μπορεί να βελτιώσει ή και να εξαλείψει τις ενδοστοματικές βλάβες σε μικρό διάστημα^{2,32}. Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου έγκειται στη ρύθμιση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των μηχανισμών ενεργοποίησης των μακροφάγων και των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, με αποτέλεσμα τη μείωση της ανοσιακής απάντησης ενάντια σε παθγόνα αυτο-αντιγονικά πεπτιδία³³. Παρόλα αυτά απαιτείται η συχνή επανεξέταση των ασθενών που κάνουν χρόνια λήψη της υδροξυχλωροκίνης, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, όπως ρετινοπάθεια, πρόκληση ψύχωσης, νευρομυοπάθεια, ακοκκιοκυττάρωση και απλαστική αναιμία προκαλούν σοβαρές και επικίνδυνες επιπλοκές. Οι νευρομυϊκές και αιματολογικές διαταραχές, που μπορεί να προκληθούν, είναι καταστάσεις αναστρέψιμες, μετά τη διακοπή της λήψης του φαρμάκου, σε αντίθεση με την πιθανή προκαλούμενη ρετινοπάθεια³⁴.

Συζήτηση

Από την αναλυτική μελέτη της βιβλιογραφίας διαπιστώνεται ότι το 1990, ο Jaremkο και συν, στην πρώτη βιβλιογραφική αναφορά για τη ΧΕΣ, περιγράφουν μια νοσολογική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από χρόνιες ενδοστοματικές ελκωτικές αλλοιώσεις που παθογενετικά σχετίζεται με εναπόθεση αντιπυρηνικών αυτοαντισωμάτων στη βασική και παραβασική στιβάδα¹. Περιγράφονται τέσσερις περιπτώσεις σε γυναίκες, οι οποίες αντιμετώπιστηκαν θεραπευτικά με υδροξυχλωροκίνη ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με συστηματικά ή τοπικά κορτικοστεροειδή και εμφάνισαν απόλυτη ίαση¹.

Οι Parodi και Cardo, επίσης το 1990, δημοσιεύουν άλλες δύο περιπτώσεις γυναικών, που εμφανίζουν τα ίδια ανοσολογικά ευρήματα, ενώ προσδιορίζουν, ότι τα αυτοαντισώματα είναι ειδικά έναντι ενός μη-ιστονικού πρωτεϊνικού DNA-συμπλόκου⁵. Το 1998, ο Parodi και συν, με την τεχνική της ανοσοκαθίζησης σε ορό ασθενών με ΧΕΣ, απέδειξαν την ύπαρξη αντισωμάτων κυκλοφορούντων στον ορό, το δέρμα και το στοματικό βλεννογόνο, έναντι μιας πρωτεΐνης με MB 70-75kDa, επιβεβαιώνοντας τα αρχικά τους ευρήματα του 1990⁷. Τις απόψεις αυτές ενίσχυσαν ο Lee και συν, το 1999, που χρησιμοποιώντας ορό ασθενών με αυτοαντισώματα σχετιζόμενα με τη ΧΕΣ, εντόπισαν και ονόμασαν την πρωτεΐνη CUSP (chronic ulcerative stomatitis protein), με MB 70kDa, η οποία ανιχνεύτηκε, δεσμευμένη από τα αυτοαντισώματα⁴. Επιπλέον, αναλύοντας την ακολουθία του DNA της πρωτεΐνης, βρέθηκε να είναι ομόλογη των ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53 και

p73, καθώς και παραλλαγή του γονιδίου KET των ποντικών, υπεύθυνου για τη ρύθμιση του κύκλου ζωής των κερατινοκυττάρων, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει το μοντέλο SES-ANA δέσμευσης στα κερατινοκύτταρα^{4,35}.

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, από το 1990 μέχρι σήμερα, καταγράφηκαν 39 περιστατικά με ΧΕΣ. Το φύλο, η ηλικία, η φυλή, η εντόπιση των αλλοιώσεων, τα συμπτώματα που ανέφεραν οι ασθενείς, η διάρκεια των συμπτωμάτων, η θεραπευτική αντιμετώπιση, τα ευρήματα με άμεσο ανοσοφθορισμό και η ανταπόκριση στη θεραπεία παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα Ι.

Από την ανάλυση των περιστατικών προκύπτει ότι η συντριπτική πλειοψηφία (35/39, 89,7%) αφορά γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 54 έτη (διακύμανση: 22-86 έτη), και μόνο 4 (1,3%) άνδρες, με μέσο όρο ηλικίας τα 55 έτη (διακύμανση: 43-67 έτη). Όλοι οι ασθενείς ήταν Καυκάσιοι.

Οι αλλοιώσεις εντοπιζόνταν συχνότερα στη γλώσσα (35,9%), στις παρειές (30,8%) και στα ούλα (17,9%). Άλλα σημεία εντόπισης των βλαβών ήταν η υπερώα, οι βλεννογόνοι των χειλών και ο γλωσσικός βλεννογόνος, ενώ σε 11 περιπτώσεις (28,2%) οι αλλοιώσεις είχαν πολλαπλές εντοπίσεις. Σε δύο περιστατικά (5,13%), παρατηρήθηκαν εκδηλώσεις και στο δέρμα. Βλάβες όμοιες με αυτές της διαβρωτικής μορφής του ομαλού λειχήνα, αναφέρθηκαν σε 5 περιπτώσεις (12,8%). Οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν συμπτώματα ελαφριάς ή έντονης ξηροστομίας, γλωσσοδυνίας, δυσκαταποσίας και δυσκολίας στη λήψη αλμυρών και ξινών τροφών, ατονία, απώλεια βάρους και έντονη νευρική κατάσταση. Η διάρκεια των συμπτωμάτων κυμαίνονταν από μια εβδομάδα μέχρι 31 χρόνια, με μέσο όρο τα 1-3 χρόνια και με περιόδους εξάρσεων και υφέσεων των συμπτωμάτων. Σε πολλούς ασθενείς με ΧΕΣ αναφέρεται έντονη ξηροστομία παρόμοια με τον ομαλό λειχήνα² πιθανώς λόγω άμεσης επίδρασης της νόσου στη λειτουργία των σιαλογόνων αδένων³⁶.

Ως προς τη θεραπεία, η υδροξυχλωροκίνη αναφέρεται ως το φάρμακο εκλογής. Η δοσολογία, ποικίλλει ανάλογα με το βάρος του ασθενούς, τη σοβαρότητα και την έκταση των συμπτωμάτων και αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα αποτελεσματικότητάς του. Δοσολογία 200 mg/ ημερησίως, αποδείχτηκε θεραπευτική για το 70% των ασθενών, καθώς παρουσίασε πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων της νόσου^{7,26,37}. Ποικιλία τοπικών κορτικοστεροειδών όπως η βηταμεθαζόνη, το φθοροκινονίδιο, η κλομπεταζόλη, η δεξαμεθαζόνη καθώς και ανοσορρυθμιστικά φάρμακα, όπως η δαψόνη, χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία της ΧΕΣ. Οι ασθενείς που έλαβαν τη δαψόνη στο θεραπευτικό τους σχήμα αντιμετώπισης, παρουσίασαν σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές^{1,7,24,25,34}.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

Κλινικοπαθολογικά ευρήματα και αποτελέσματα από την θεραπευτική αντιμετώπιση 39 περιστατικών της διεθνούς βιβλιογραφίας

Συγγραφέας	Φύλο/ Ηλικία/ Φυλή	Εντόπιση βλαβών	Συμπτώματα - Σημεία	Διάρκεια	Άμεσος ανοσοφθορισμός	Θεραπεία	Σχόλια
Jaremko et al. (1990)	Θ/59/Λ*	Παρεΐα, ούλα		6-9 μήνες		Υδροξυχλωροκίνη, Ακετονίδιο Φθοροκινολόνης (κρέμα)	-
	Θ/77/Λ	Παρεΐα, ούλα, γλώσσα	Επώδυνες διαβρώσεις	1 εβδομ.	Εναπόθεση IgG	Πρεδνιζόνη, Υδροξυχλωροκίνη	Πλήρης ίαση
	Θ/81/Λ	Παρεΐα, γλώσσα, σκληρή υπερώα		10 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	-
	Θ/77/Λ	Ούλα, γλωσσικός βλεννογόνος		20 χρόνια		Φθοροκινονίδιο (γέλη), Τετρακυκλίνη (τοπ.), Διφαινυδραμίνη (τοπ).	-
Parodi et al. (1990)	Θ/64/Λ Θ/53/Λ	Στοματικό βλεν., παρεΐα, κάτω χείλος	Διαβρωτικές αλλοιώσεις	12 χρόνια 2 χρόνια		Εναποθέσεις IgG	-
Beutner et al. (1991)	Θ/59/Λ	Προσπεφυκότα ούλα		24 χρόνια	Εναποθέσεις IgG	Διπροπιονική Βηταμεθαζόνη (τοπ.) Υδροξυχλωροκίνη	Αρχικά βελτίωση/υποτροπή αργότερα
	Θ/64/Λ	Παρεΐα, γλώσσα	Διάχυτες διαβρώσεις και ερυθματώδεις βλάβες	20 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Εξάλειψη κλινικών εκδηλώσεων
	Θ/45/Λ	Παρεΐα		2 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Πλήρης εξάλειψη βλαβών
	A/48/Λ	Μεσοδόντιες θηλές, γλώσσα		1 χρόνο		Προπιονική Κλοβηταζόλη, (τοπ.)	Βελτίωση κλινικής εικόνας
Church et al. (1992)	Θ/71/Λ	Πρόσθια νωδή περιοχή άνω & κάτω γνάθου	Έντονες διαβρωτικές αλλοιώσεις	8 χρόνια	Εναποθέσεις IgG και ινωδογόνου στη ζώνη της BM**	Κετοκοναζόλη (3 εβδ.), Δεξαμεθαζόνη Φθοροκινονίδιο (γέλη)	Σημαντική βελτίωση, αλλά εμμένουσες αλλοιώσεις
Lewis et al. (1996)	Θ/38/Λ	Παρεΐα, ραχιαία επιφάνεια γλώσσας	Διαβρωτικές βλάβες	31 χρόνια	Εναπόθεση IgG	Υδροξυχλωροκίνη	Πλήρης ίαση
Worle et al. (1997)	Θ/40/Λ	Σκληρή υπερώα, ούλα, κάτω επιφάνεια γλώσσας	Επώδυνες διαβρώσεις και ελκώσεις	11 χρόνια	Δεν παρατηρήθηκε εναπόθεση IgG	Πρεδνιζόνη, Δαψόνη, Υδροξυχλωροκίνη	Έξαρση με πρεδνιζόνη, ναυτία (δαψόνη) πλήρης ίαση με υδροξυχλωροκίνη
Chorzelski et al. (1998)	Θ/51/Λ	Γλώσσα, χείλη	Διαβρώσεις	10 χρόνια	Εναπόθεση IgG	Υδροξυχλωροκίνη	Μεγάλη βελτίωση
	Θ/63/Λ	Διάχυτες αλλοιώσεις	Διαβρωτικές βλάβες ομαλού λειχήνα	6 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Σημαντική βελτίωση-υποτροπές
	Θ/68/Λ	Διάχυτες αλλοιώσεις	Διαβρώσεις και ελκώσεις	5 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Σημαντική βελτίωση-υποτροπές
	Θ/56/Λ	Γλώσσα, χείλη	Διαβρώσεις	8 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Σημαντική βελτίωση-υποτροπές
	Θ/66/Λ	Γλώσσα, χείλη	Διαβρώσεις	11 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Σημαντική βελτίωση-υποτροπές (σε 6 μήνες)
	Θ/46/Λ	Διάχυτες αλλοιώσεις	Διαβρώσεις	8 χρ. βλεν. 4 χρ. δέσμα		Υδροξυχλωροκίνη	Σημαντική βελτίωση-υποτροπές (σε 20 μήνες)
	Θ/84/Λ	Διάχυτες αλλοιώσεις	Διαβρώσεις και επιπεφυκίτιδα	4 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη, Πρεδνιζόνη και Δαψόνη	Πλήρης ίαση εξάλειψη μετά συνδυασμού
	Θ/35/Λ	Διάχυτες αλλοιώσεις	Βλάβες τύπου Ομαλού λειχήνα	3 χρ. βλεν. 6 χρ. δέσμα		Υδροξυχλωροκίνη	Ίαση σε 3 μήνες
	Θ/75/Λ	Γλώσσα, χείλη	Διαβρώσεις	6 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Πλήρης ίαση σε 5 μήνες
	Θ/86/Λ	Διάχυτες βλάβες	Διαβρώσεις-έλκωση/λευκώπος βλεν.	4 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Σημαντική βελτίωση-υποτροπές
	Θ/66/Λ	Διάχυτες βλάβες	Διαβρώσεις και έλκωση	2 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Πλήρης ίαση
	A/48/Λ	Διάχυτες βλάβες	Διαβρώσεις	1 χρόνο		Υδροξυχλωροκίνη	Ίαση με υποτροπές
	Θ/56/Λ	Διάχυτες βλάβες	Διαβρωτικές βλάβες τύπου Ομαλού λειχήνα	3 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Πλήρης ίαση
	Θ/38/Λ	Διάχυτες βλάβες	Διαβρωτικές βλάβες τύπου Ομαλού λειχήνα	4 χρόνια		Υδροξυχλωροκίνη	Συμπτωματική βελτίωση-υποτροπές
Θ/51/Λ	Καμία βλάβη	-	1 χρόνο	Καμία θεραπεία	Αυτόματη ίαση σε 6 μήνες		
Θ/22/Λ A/67/Λ	Καμία βλάβη Διάχυτες αλλοιώσεις	- Διαβρωτικές βλάβες τύπου Ομαλού λειχήνα	1 χρόνο 3 χρόνια	Καμία θεραπεία Υδροξυχλωροκίνη	Πλήρης ίαση Πλήρης ίαση		
A/43/Λ	Καμία βλάβη	-	3 χρόνια	Καμία θεραπεία	Πλήρης ίαση		
Lorenzana et al. (2000)	Θ/54/Λ	Παρεΐες, πρόσθια παρειάκια ούλα	Στοματίτιδα και ξηροστομία	2-3 χρόνια	Εναπόθεση IgG	Φθοροκινονίδιο (γέλη), Βηταμεθαζόνη Διπροπιονάτη (γέλη)	Πλήρης ίαση

* Λ: λευκής φυλής, ** BM: Βασική μεμβράνη

Solomon et al. (2003)	Θ/54/Λ	Παρειά	Ελκώσεις	2 μήνες	Εναποθέσεις IgG	Φθοροκινονίδιο (αλοιφή)	Συμπτωματική βελτίωση Πλήρης ίαση
	Θ/71/Λ	Παρειά, ούλα, υπερώα	Ελκώσεις και ερύθημα	-	Εναπόθεση IgG/IgA	Κλομπεταζόλη Προπιονική (τοπ.), Υδροξυχλωροκίνη	
	Θ/39/Λ	Παρειακά προσεφυκότα ούλα	Ελκώσεις και ερύθημα	2 μήνες	Εναπόθεση IgG/IgA	-	
Islam et al. (2007)	Θ/81/Λ	Πλάγια χείλη και κορυφή γλώσσας	Πόνος	-	Εναπόθεση IgG ινωδογόνου	Φθοροκινονίδιο (κρέμα)	Σημαντική βελτίωση
	Θ/71/Λ	Πλάγια χείλη, γλώσσα, παρειά	-	>1 χρόνο	Εναπόθεση IgG	Υδροξυχλωροκίνη Κλομπεταζόλη (αλοιφή), Δεξαμεθαζόνη (πλύσεις), Υδροξυχλωροκίνη	
	Θ/75/Λ	Ραχ. επιφ. γλώσσας, ούλα, σκληρή υπερώα	Ξηροστομία και γλωσσοδυνία	4.5 χρόνια	Εναπόθεση IgG	Δαψόνη, Πρεδνιζόνη, Υδροξυχλωροκίνη	
	Θ/40/Λ	Παρειά, γλώσσα	Πόνος και γλωσσοδυνία	>1.5 χρόνο	Εναπόθεση IgG ινωδογόνου	Κλομπεταζόλη (αλοιφή), Δεξαμεθαζόνη (πλύσεις), Υδροξυχλωροκίνη	

Η ΧΕΣ παρουσιάζει συχνά, κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα παρόμοια με αυτά του ομαλού λειχήνα. Σε ποσοστό 48.7% των περιπτώσεων τα ευρήματα από την ιστοπαθολογική εξέταση ήταν ταυτόσημα με του ομαλού λειχήνα, στο 43,6%, το αποτέλεσμα ανέφερε λεμφοκυτταρική διήθηση, ενώ σε ποσοστό 7.7%, το πόρισμα της ιστολογικής εξέτασης ήταν χρόνια λειχηνοειδής βλεννογονίτιδα. Στις περιπτώσεις αυτές η διάγνωση της ΧΕΣ βασίστηκε στα ευρήματα της τεχνικής του άμεσου ανοσοφθορισμού. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό μέσο για τη ΧΕΣ, καθώς αποκαλύπτει χαρακτηριστική στικτή εναπόθεση IgG αντισωμάτων (ANA), στους πυρήνες των κερατινοκυττάρων της βασικής και του κατώτερου τριτημορίου της ακανθωτής στιβάδας. Το πρότυπο αυτό μοντέλο εναπόθεσης IgG αναφέρθηκε σε ποσοστό 74.4% των περιπτώσεων (Πίνακας Ι). Σε μια μόνο περίπτωση από τις 39 παρουσιάστηκαν ψευδώς αρνητικά ευρήματα από τον άμεσο ανοσοφθορισμό³². Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκε επιπλέον, παρόμοιο μοντέλο δέσμωσης αντισωμάτων IgA (5.13%) στις βασικές και παραβασικές περιοχές. Εναπόθεση ινωδογόνου γύρω από τη βασική στιβάδα, επισημάνθηκε σε 4 περιπτώσεις (10,3%). Σε μια μόνο περίπτωση, δε διαπιστώθηκε IgG εναπόθεση με άμεσο ανοσοφθορισμό, αλλά η διάγνωση τέθηκε μετά από ανίχνευση στον ορό της ασθενούς C3 και αντισωμάτων IgA, με έμμεσο ανοσοφθορισμό²⁵. Η υδροξυχλωροκίνη ήταν η επιλεγόμενη θεραπεία στην περίπτωση της ασθενούς, η οποία και ανέφερε πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων²⁵.

Συμπεράσματα

Η ΧΕΣ είναι μια νόσος, που έχει περιγραφεί πολύ πρόσφατα και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση χρόνιων ή υποτροπιάζοντων ελκωτικών ή/και διαβρωτικών αλλοιώσεων, με σχεδόν αποκλειστική εντόπιση στο στοματικό βλεννογόνο και πολύ σπάνια στο δέρμα. Παρουσιάζει κλινική ομοιότητα εκδηλώσεων με τη διαβρωτική μορφή του ομαλού λειχήνα, ενώ από ορισμένους θεωρήθηκε παραλλαγή του

ομαλού λειχήνα. Χάρη στην εξέλιξη της μοριακής βιολογίας, η ΧΕΣ είναι μια διακριτή ασθένεια και πιθανώς αποτελεί ένα παράδειγμα, ότι μελλοντικά και άλλες παθήσεις θα αποδειχτεί ότι περιλαμβάνουν διαφορετικές νοσολογικές οντότητες. Όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια της νόσου, έχει ενοχοποιηθεί η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων (SES-ANA) στον ορό των ασθενών, έναντι της πυρηνικής πρωτεΐνης *ΔNp63α*, που αποτελεί τροποποιημένη μορφή του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p63 και φυσιολογικά εκφράζεται στη βασική και παραβασική στιβάδα του πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου. Η ανίχνευση της ύπαρξης περιπυρηνικών εναποθέσεων των αυτοαντισωμάτων τάξης IgG, γίνεται με την τεχνική του άμεσου ανοσοφθορισμού. Η χαρακτηριστική εικόνα ενός μοντέλου ειδικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων για το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο (SES-ANA) είναι παθογνωμονική για τη νόσο. Αν δεν γίνει άμεσος ανοσοφθορισμός ή άλλες ειδικές εξετάσεις τότε δεν τίθεται σαφής διάγνωση, συνεπώς πολλά περιστατικά ομαλού λειχήνα μπορεί να είναι περιπτώσεις ΧΕΣ αλλά αδιάγνωστες. Η υδροξυχλωροκίνη αποτελεί εξαιρετική θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Τα τελευταία δεδομένα, που τεκμηριώνουν τη ΧΕΣ ως μια αυτοάνοση ασθένεια, ενισχύουν την άποψη ότι τα ανοσορυθμιστικά φάρμακα θα πρέπει να θεωρούνται δυνητικοί θεραπευτικοί παράγοντες. Τέλος, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για το εάν η ΧΕΣ είναι δυνητικά ύποπτη νόσος για κακοήθη εξαλλαγή, όπως συμβαίνει στον ομαλό λειχήνα.

Βιβλιογραφία

1. Jaremko WM, Beutner EH, Kumar V, Kipping H, Condry P, Zeid MY και συν. Chronic ulcerative stomatitis associated with a specific immunologic marker. *J Am Accad Dermatol* (1990) 22:215-20.
2. Islam MN, Cohen DM, Ojha J, Stewart CM, Katz J, Bhattacharyya I. Chronic ulcerative stomatitis: diagnostic and management challenges – four new cases and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2007) 104:194–203.
3. Solomon LW. Chronic ulcerative Stomatitis. *HOT TOPIC. Oral Diseases* (2008) 14:383–9.

4. Lee LA, Walsh P, Prater CA, Su LJ, Marchbank A, Egbert TB και συν. Characterization of an autoantigen associated with chronic ulcerative stomatitis: the CUSP autoantigen is a member of the p53 family. *J Invest Dermatol* (1999) 113:146-51.
5. Parodi A, Cardo PP. Patients with lichen planus may have antibodies directed to a nuclear antigen of epithelial cells. A study of antigen nature. *J Invest Dermatol* (1990) 94:689-93.
6. Beutner EH, Chorzelski TP, Parodi A, Schosser R, Guin J, Cardo PP και συν. Ten cases of chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibodies. *J Am Acad Dermatol* (1991) 24:781-2.
7. Parodi A, Cozzani E, Chorzelski TP, Beutner EH, Rebora A. A molecule of about 70 kDa is the immunological marker of chronic ulcerative stomatitis. *J Am Acad Dermatol* (1998) 38:1005-6.
8. Parodi A, Cozzani E, Massone C, Rebora A, Priano L, Ghigliotti G και συν. Prevalence of stratified epithelium-specific antinuclear antibodies in 138 patients with lichen planus. *J Am Acad Dermatol* (2007) 56(6): 974-8.
9. Carlson M W, Garlick J A, Solomon L W. Chronic ulcerative stomatitis: evidence of autoimmune pathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2011) 111(6):742-8.
10. Choi HR, Batsakis JG, Zhan F, Sturgis E, Luna MA, El-Naggar AK. Differential expression of p53 gene family members p63 and p73 in head and neck squamous tumorigenesis. *Hum Pathol* (2002) 33:158-64.
11. Solomon LW, Neiders ME, Zwick MG, Kirkwood KL, Kumar V. Autoimmunity to deltaNp63alpha in Chronic Ulcerative Stomatitis. *J Dent Res* (2007) 86:826.
12. Yang A, Kaghad M, Wang Y, Gillett E, Fleming MD, Dötsch V et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Mol Cell* (1998) 2:305-16.
13. Liefer KM, Koster MI, Wang XJ, Yang A, McKeon F, Roop DR. Down-regulation of p63 is required for epidermal UV-B-induced apoptosis. *Cancer Res* (2000) 60:4016-20.
14. Koster MI, Kim S, Mills AA, DeMayo FJ, Roop DR. p63 is the molecular switch for initiation of an epithelial stratification program. *Genes Dev* (2004) 18:126-31.
15. Ihrle RA, Marques MR, Nguyen BT, Horner JS, Papazoglu C, Bronson RT et al. Perp is a p63-regulated gene essential for epithelial integrity. *Cell*. (2005) 120:843-56.
16. Marchbank A, Dellavalle RP, Egbert TB. Ultraviolet radiation inhibits the expression of CUSP, a member of the p53 family. *J Invest Dermatol* (1999) 112:558.
17. Ratovitski EA, Patturajan M, Hibi K, Trink B, Yamaguchi K, Sidransky D. p53 associates with and targets Delta Np63 into a protein degradation pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2001) 98:1817-22.
18. Barbieri CE, Pietenpol JA. p63 and epithelial biology. *Exp Cell Res*. (2006) 312:695-706.
19. Alarcon-Segovia D, Ruiz-Arguelles A, Llorente L. Broken dogma: penetration of autoantibodies into living cells. *Immunol Today* (1996) 17:163-4.
20. Reichlin M. Cellular dysfunction induced by penetration of autoantibodies into living cells: cellular damage and dysfunction mediated by antibodies to dsDNA and ribosomal P proteins. *J Autoimmun* (1998) 11:557-61.
21. Rivadeneyra-Espinoza L, Ruiz-Arguelles A. Cell-penetrating antinative DNA antibodies trigger apoptosis through both the neglect and programmed pathways. *J Autoimmun* (2006) 26:52-56.
22. Truong AB, Khavari PA. Control of keratinocyte proliferation and differentiation by p63. *Cell Cycle* (2007) 6:295-9.
23. Scully C, Porter SR. The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Semin Cutan Med Surg* (1997) 16:308-13.
24. Lorenzana ER, Rees TD, Glass M, Detweiler JG. Chronic ulcerative stomatitis: a case report. *J Periodontol* (2000) 71:104-11.
25. Worle B, Wollenberg A, Schaller M, Kunzelmann KH, Plewig G, Murer M. Chronic ulcerative stomatitis. *Br J Dermatol* (1997) 137:262-5.
26. Chorzelski TP, Olszewska M, Jarzabek-Chorzelska M, Jablonska S. Is chronic ulcerative stomatitis an entity? Clinical and immunological findings in 18 cases. *Eur J Dermatol* (1998) 8:261-5.
27. Rinaggio J, Crossland DM, Zeid MY. A determination of the range of oral conditions submitted for microscopic and direct immunofluorescence analysis. *J Periodontol* (2007) 78:1904-10.
28. Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. *Am J Med*. (1996) 100:16S-23S.
29. Jordan RC, Daniels TE, Greenspan JS, Regezi JA. Advanced diagnostic methods in oral and maxillofacial pathology. Part II: immunohistochemical and immunofluorescent methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2002) 93:56-74.
30. Solomon LW, Stark PC, Winter L, Kumar V, Sinha S. ELISA test for p63 antibodies in chronic ulcerative Stomatitis. ORIGINAL ARTICLE *Oral Diseases*. (2010) 16:151-5.
31. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* (2001) 45:420-34.
32. Solomon LW, Aguirre A, Neiders M, Costales-Spindler A, Jividen GJ Jr, Zwick MG και συν. Chronic ulcerative stomatitis: clinical, histopathologic and immunopathologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. (2003) 96:718-26.
33. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum*. (1993) 23:82-91.
34. Church LF Jr, Schosser RH. Chronic ulcerative stomatitis associated with stratified epithelial specific antinuclear antibodies. A case report of a newly described disease entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. (1992) 73:579-82.
35. Schmale H, Bamberger C. A novel protein with strong homology to the tumor suppressor p53. *Oncogene* (1997) 15:1363-7.
36. Cologuhoun AN, Ferguson M. An association between oral lichen planus and a persistently dry mouth, Oral

-
- Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod (2004)
98:60-8.
37. Lewis JE, Beutner EH, Rostami R, Chorzelski TP. Chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibodies. Int J Dermatol (1996) 35:272-5.