

## Oral Lichen Planus in a Patient with Ectodermal Dysplasia and Undifferentiated Connective Tissue Disease

Saowanee maipanich<sup>1</sup>, Naruemon panpradit<sup>2</sup>, Nis okuma<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Amnatcharoen Hospital, Amnatcharoen province

<sup>2</sup> Department of Oral Medicine and Periodontics, Faculty of Dentistry, Mahidol university

---

Oral lichen planus is a common mucocutaneous disorder presented in oral medicine clinic. Although, mostly affected mucosa and occasionally skin, sometimes this lesion probably lead to the diagnosis of systemic disease which manifest similarly in oral cavity. This case report presented the female patient who had been diagnosed with ectodermal dysplasia, presented with mucosal lesion clinically consistent with oral lichen planus. Since she had several systemic abnormality, the oral manifestation from systemic disorder was suspected. Further investigations were performed, leading to the diagnosis of undifferentiated connective tissue disease and subsequent appropriate treatment.

**Keywords :** Ectodermal dysplasia, Oral lichen planus, undifferentiated connective tissue disease

**How to cite:** Maipanich S, Panpradit N, Okuma N. Oral lichen planus in a patient with ectodermal dysplasia and undifferentiated connective tissue disease M Dent J 2018; 38: 249-265.

---

---

**Correspondence author:** Nis Okuma

Department of Oral Medicine and Periodontics, Faculty of Dentistry, Mahidol university  
6 Yothi Road, Ratchathewi, Bangkok 10400

Tel: 0-2200-7841, E-mail: nis.oku@mahidol.ac.th

Received : 10 August 2018

Accepted : 24 December 2018

# โรคไลเคนแพลนัสในช่องปากในผู้ป่วยโรคเอดส์ มัลติสเพลเซียและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ยังไม่ทราบชนิด

เสาวนีย์ ไม้พานิช<sup>1</sup>, นฤมล พันธุ์ประดิษฐ์<sup>2</sup>, นิษณ์ โกฎมา<sup>2</sup>

<sup>1</sup> โรงพยาบาลอำนาจเจริญ อ.เมือง จ.อำนาจเจริญ

<sup>2</sup> ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปากและปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคไลเคนแพลนัสในช่องปาก เป็นโรคที่ทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อเมือกช่องปากที่พบได้บ่อยในคลินิกเวชศาสตร์ช่องปาก แม้ว่าโดยส่วนใหญ่โรคนี้จะมีผลกระทบกับเยื่อเมือกช่องปาก และอาจพบร่วมกับรอยโรคที่ผิวหนังได้ แต่ในบางครั้ง รอยโรคนี้อาจนำไปสู่การวินิจฉัยโรคทางระบบที่มีอาการแสดงในช่องปากที่คล้ายกัน ดังเช่นผู้ป่วยที่นำเสนอในรายงานผู้ป่วยฉบับนี้ ซึ่งเป็นผู้ป่วยเพศหญิง ที่มีประวัติได้รับการวินิจฉัยโรคเอดส์มัลติสเพลเซีย และมารับการตรวจด้วยโรคในช่องปากที่มีลักษณะเข้าได้กับรอยโรคไลเคนแพลนัสในช่องปาก แต่เนื่องจากความผิดปกติทางร่างกายหลายประการ จึงคาดว่ารอยโรคในช่องปากอาจเป็นอาการแสดงของโรคทางระบบ อันนำไปสู่การตรวจเพิ่มเติม จนได้รับการวินิจฉัยโรคโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ยังไม่ทราบชนิด และนำไปสู่การรักษาโรคทางระบบต่อไป

**คำสำคัญ:** ไลเคนแพลนัสในช่องปาก เอดส์มัลติสเพลเซีย โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ยังไม่ทราบชนิด

**การอ้างอิง:** เสาวนีย์ ไม้พานิช, นฤมล พันธุ์ประดิษฐ์, นิษณ์ โกฎมา. โรคไลเคนแพลนัสในช่องปากในผู้ป่วยโรคเอดส์มัลติสเพลเซียและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ยังไม่ทราบชนิด. ว.ทันต มหิดล 2561; 38: 249-265.

## บทนำ (Introduction)

โรคไลเคนแพลนัส (*lichen planus*) เป็นโรคของเยื่อเมือกช่องปาก (mucocutaneous disease) ที่พบได้ค่อนข้างบ่อย โดยมีรายงานความชุกประมาณร้อยละ 1-2 ในประชากรทั่วไป ซึ่งร้อยละ 65 มีรอยโรคในช่องปากร่วมด้วย [1] แม้ว่าสาเหตุของโรคจะยังไม่ชัดเจน แต่มีข้อมูลที่น่าสนับสนุนถึงความเกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันร่างกายชนิดเซลล์เป็นสื่อซึ่งเป็นพยาธิกำเนิดหลักของโรค รอยโรคในช่องปากมีลักษณะได้หลายรูปแบบ โดยลักษณะที่พบเป็นรอยแดง (erythematous) จากการมีเยื่อฝ่อ (atrophy) หรือถลอก (erosion) ร่วมกับลายเส้นสีขาว (white striae) เป็นอาการแสดงที่พบได้บ่อย<sup>2</sup> ซึ่งลักษณะดังกล่าวมีความคล้ายคลึงกับ

โรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง (autoimmune disease) เช่น โรคลูปัสอีริทีมาโตซัส (lupus erythematosus) [2-4] จึงต้องอาศัยผลการตรวจเพิ่มเติมเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยสุดท้าย ในกรณีที่ลักษณะทางคลินิกไม่สามารถบ่งชี้โรคได้ชัดเจน

โรคเอดส์มัลติสเพลเซีย (*ectodermal dysplasia*) เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดซึ่งเป็นผลจากความบกพร่องของการพัฒนาโครงสร้างที่เจริญมาจากเนื้อเยื่อผิวหนัง (ectoderm) ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของผิวหนังและรยางค์ผิว (skin appendage) ได้แก่ ผม เล็บ ต่อมเหงื่อและต่อมไขมัน รวมถึงฟัน [5, 6] นอกจากนี้ ยังอาจส่งผลต่อความผิดปกติของอวัยวะอื่นที่พัฒนามาจากเนื้อเยื่อผิวหนัง ได้แก่ ต่อมมน้ำนม (mammary gland) ต่อมไทรอยด์ (thyroid gland) ต่อมไทมัส

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ: นิษณ์ โกฎมา

ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปากและปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล,

6 ถ.โยธี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

วันรับเรื่อง : 10 สิงหาคม 2561 วันยอมรับการตีพิมพ์ : 24 ธันวาคม 2561

(thymus) ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) ต่อมหมวกไตส่วนใน (adrenal medulla) ระบบประสาทส่วนกลาง หนูก้อนอก เมลาโนไซต์ (melanocyte) กระจกตา (cornea) ต่อมและท่อน้ำตา (lacrimal gland and duct) เยื่อเมือกช่องปาก จมูก และลำไส้ตรง (rectal mucosa) ด้วยเหตุที่โรคนี้มีลักษณะแสดงออกได้หลากหลาย รวมถึงการจำแนกโรคที่มีหลายระบบ ทำให้ข้อมูลอุบัติการณ์ของโรคไม่ได้มีการระบุอย่างชัดเจนนัก อย่างไรก็ตาม โรคไฮโปไฮโดรติกเอกโตเดอรั่มัลติสเพลเซีย (*hypohidrotic ectodermal dysplasia, HED*) เป็นความผิดปกติในกลุ่มโรคเอกโตเดอรั่มัลติสเพลเซียที่พบได้มากที่สุด โดยมีรายงานอุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อ 10,000 ถึง 1 ต่อ 100,000 คนของเด็กแรกเกิดเพศชาย [5, 7] ซึ่งความผิดปกติของการเจริญของขากรรไกรและฟัน ทั้งในแง่ของจำนวนและรูปร่างของฟัน เป็นหนึ่งในอาการแสดงสำคัญของโรค [5-9] เนื่องจากเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีนโรค HED จึงมีรายงานการพบร่วมกับความผิดปกติที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนอื่น รวมถึงโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย ทั้งโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง ได้แก่ โรคต่อมไร้ท่อผิดปกติจากภูมิคุ้มกันต้านตนเอง (autoimmune polyendocrinopathy), โรคโลหิตจางเพอร์นิเชียส (pernicious anemia) [10] และโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง [11] อย่างไรก็ตาม ไม่พบรายงานของโรคนี้ร่วมกับโรคของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease)

โรคของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เป็นกลุ่มของโรคที่มีพยาธิกำเนิดเกี่ยวข้องกับการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตัวเอง (autoantibody) เนื่องจากโรคในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ และมักจะทับซ้อนกัน ดังนั้น การวินิจฉัยโรคจึงจำเป็นต้องอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัย (diagnostic criteria) อย่างไรก็ตามยังคงมีโรคบางโรคที่มีลักษณะทางคลินิกหรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สนับสนุนการมีโรคในกลุ่มนี้ แต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยสุดท้ายว่าเป็นโรคใดโรคหนึ่งได้อย่างแน่ชัด เนื่องจากผลการตรวจที่ไม่ครบหรือ

ไม่สอดคล้องตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรค ซึ่งโรคดังกล่าว จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ยังไม่ทราบชนิด (*undifferentiated connective tissue disease, UCTD*) [12, 13] โดยเมื่อติดตามผู้ป่วยโรคนี้ร้อยละ 5-68 พัฒนาไปเป็นโรคใดโรคหนึ่งในช่วงเวลาเฉลี่ย 17.5-60 เดือน [13]

รายงานฉบับนี้ได้นำเสนอผู้ป่วยที่เป็นโรคเอกโตเดอรั่มัลติสเพลเซีย ที่มารับการตรวจด้วยรอยโรคในช่องปากที่มีลักษณะคล้ายกับโรคไลเคนแพลนัสในช่องปาก (oral lichen planus) และนำไปสู่การวินิจฉัยโรคทางระบบ คือ UCTD ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการประเมินความผิดปกติภายนอกช่องปาก ร่วมกับการตรวจและวินิจฉัยโรคภายในช่องปากของผู้ป่วย ตลอดจนการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการส่งต่อผู้ป่วยเพื่อรับการดูแลจากแพทย์อย่างเหมาะสม ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและรักษาโรคอย่างไม่ล่าช้าเกินไป เพื่อผลลัพธ์ของการรักษาที่ดี

## รายงานผู้ป่วย (Case report)

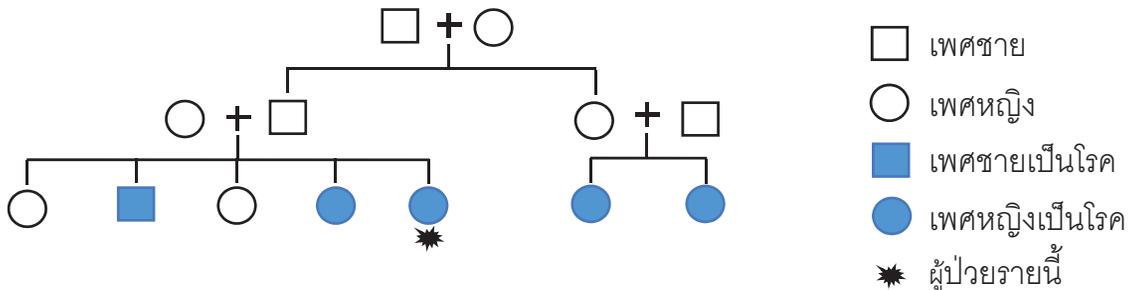
**ข้อมูลผู้ป่วย (Patient profile)** ผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 48 ปี สถานภาพโสด ภูมิลำเนาจังหวัดกรุงเทพมหานคร

**อาการสำคัญและอาการเจ็บป่วยปัจจุบัน (Chief complaint and present illness)** มีอาการแสบในช่องปากมานาน 2 ปี โดยเมื่อ 2 ปีก่อน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการแสบบริเวณกระพุ้งแก้ม 2 ข้างเวลารับประทานอาหารรสจัด เคยไปรับการตรวจกับแพทย์ ได้รับการตัดชิ้นเนื้อบริเวณเยื่อกระพุ้งแก้มทั้ง 2 ข้าง แพทย์แจ้งว่าไม่เป็นมะเร็ง แต่ไม่ทราบผลการตรวจที่ชัดเจน ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยาทาในช่องปาก

**ประวัติทางการแพทย์ (Medical history)** ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอกโตเดอรั่มัลติสเพลเซีย และโรคภูมิแพ้ โดยมีประวัติแพ้ฝุ่น และมีผื่นบริเวณใบหน้าเมื่อสัมผัสแสงแดด ปัจจุบันรับประทานยาแก้แพ้ ลอราทาดีน (loratadine) และใช้น้ำตาเทียมเป็นประจำ

**ประวัติครอบครัว (Family history)** พี่สาว เป็นโรคภูมิคุ้มกันโรคที่มาโดยทั่วร่างกาย (systemic lupus erythematosus, SLE) และความดันโลหิตสูง ส่วน พี่ชายเป็นโรคเบาหวาน

สำหรับการเป็นโรคเอดโตเดอรัมัลติสเพลเซีย ของสมาชิกครอบครัว แสดงในแผนผังครอบครัว ดังนี้ (แผนภาพ 1)



**แผนภาพ 1** แสดงแผนผังครอบครัวสำหรับโรคเอดโตเดอรัมัลติสเพลเซีย

**ประวัติส่วนตัว (Personal history)** ผู้ป่วยปฏิเสธ ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์/สูบบุหรี่ และการรับประทานอาหารเสริมและสมุนไพร

### ลักษณะทางคลินิก (Clinical findings)

#### การตรวจบริเวณศีรษะ ใบหน้า และลำคอ

ใบหน้ามีความสมมาตร ไม่พบลักษณะผิดปกติรูปร่างของอวัยวะหรือโครงสร้างใบหน้า ไม่พบผื่นบนใบหน้า แต่พบว่ามีกระ (freckle) บริเวณโหนกแก้มทั้ง 2 ข้าง บริเวณหนังศีรษะ พบบริเวณไรผมแบบไม่มีแผลเป็น (non-scarring alopecia) อยู่โดยทั่วไป การตรวจข้อต่อ ซากรรไกร ไม่พบความผิดปกติ การตรวจต่อมน้ำเหลือง บริเวณศีรษะและลำคอ คลำไม่พบ (รูป 1, 2)

#### การตรวจร่างกาย

นิ้วมือและนิ้วเท้าทุกนิ้ว มีลักษณะตั้งของผิวหนัง (sclerodactyly) นิ้วดูสั้นกว่าปกติ ไม่พบรอยย่นผิวหนังของข้อต่อนิ้วมือส่วนปลาย (distal interphalangeal joint) มีการจำกัดการเคลื่อนที่ของมือในการกำมือ และพบผิวหนังบริเวณฝ่ามือแห้ง ลอกเป็นขุย และมีผื่นแดงกระจายในบริเวณสัมผัส (รูป 3-5)



**รูป 1, 2** ลักษณะบริเวณศีรษะ ใบหน้า และลำคอ



รูป 3-5 ลักษณะระยางค์บนและล่าง

**การตรวจช่องปาก** การตรวจฟัน พบว่าลักษณะของฟันโดยทั่วไป มีขนาดเล็กกว่าปกติ (microdontia) แต่มีรูปร่างปกติ และพบรอยสึกบนด้านบดเคี้ยว (occlusal surface) และด้านแก้ม (buccal surface) นอกจากนี้ยังพบว่าฟันที่ไม่ขึ้นหลายตำแหน่ง ได้แก่ ฟันที่ 17, 26-28, 38, 47, และ 48 ซึ่งไม่มีประวัติ

ของการถอนฟันมาก่อน พบวัสดุอุดฟันชนิดอะมัลกัม (amalgam) ที่ด้านบดเคี้ยวของฟันที่ 16, 36, และ 46 และด้านบดเคี้ยวและด้านแก้มของฟันที่ 37 ซึ่งมีสภาพค่อนข้างเก่า ผิวไม่เรียบ และมีขอบรั่วบางตำแหน่ง (รูป 6-9)



รูป 6, 7 แสดงลักษณะทางคลินิกของฟันในขากรรไกรบน (รูป 6) และล่าง (รูป 7)



รูป 8, 9 แสดงลักษณะทางคลินิกของฟันและเหงือกทางด้านขวา (รูป 8) และด้านซ้าย (รูป 9)

การตรวจเนื้อเยื่ออ่อน เยื่อบุกระพุ้งแก้ม (buccal mucosa) ด้านขวา พบเยื่อแดงร่วมกับลายเส้นสีขาว และบริเวณส่วนล่างใกล้กับร่องพับด้านแก้ม (buccal vestibule) พบรอยแผลที่กำลังหายขนาด 2x6 มิลลิเมตร (รูป 10) ส่วนเยื่อบุกระพุ้งแก้มด้านซ้าย พบเยื่อแดงร่วมกับลายเส้นสีขาว (รูป 11) บริเวณเหงือกยึด (attached gingiva) ด้านแก้มของฟันที่ 25 พบมีแผลที่ปกคลุมด้วยเยื่อเทียมสีเหลือง ขอบชัดเจน ขนาด 3x4 มิลลิเมตร (รูป 9) ซึ่งผู้ป่วยให้ประวัติว่าแผลงั้นแตกโดน 2-3 วันก่อน ส่วนเยื่อเมือกช่องปากโดยไปมีลักษณะแห้ง และเป็นมัน ไม่พบมีน้ำลายขังบริเวณพื้นปาก เหงือกไม่มีลักษณะคล้ายผิวส้ม (stippling)

อนามัยช่องปาก (oral hygiene) อยู่ในระดับปานกลาง มีคราบจุลินทรีย์ (plaque) และหินน้ำลายสะสมเล็กน้อย



รูป 10, 11 แสดงลักษณะทางคลินิกของเยื่อบุกระพุ้งแก้ม ด้านขวา (รูป 10) และด้านซ้าย (รูป 11)

**การวินิจฉัยแยกโรค (differential diagnosis)**  
เนื่องจากรอยโรคมีลักษณะเป็นรอยโรคสีแดง ร่วมกับลายเส้นสีขาว จึงให้การวินิจฉัยโรคที่มีโอกาสเป็นไปได้ โดยพิจารณาจากลักษณะรอยโรคในช่องปาก ร่วมกับความผิดปกติภายนอกช่องปาก และประวัติการมีผื่นเมื่อสัมผัสแสงแดด ตามลำดับความน่าจะเป็น ดังนี้

1. ไลเคนแพลนัสในช่องปาก
2. ไลเคนอยติในช่องปากเหตุสัมผัส (oral lichenoid contact lesion)

3. ภูมิแพ้ที่มาจากยา

สำหรับความผิดปกติทางร่างกาย ซึ่งตรวจพบความผิดปกติของใบหน้า ผม รวมถึงนิ้วมือ/เท้าที่พบว่ามีความตึงของผิวหนังมากกว่าปกติ จึงให้การวินิจฉัยแยกโรค ดังนี้

1. โรคเอดโตเดอรั่มลัดิสเพลเซีย ซึ่งเป็นโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยอยู่แล้ว
2. โรคของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ซึ่งโรคที่ทำให้มีลักษณะนิ้วตึงแข็ง ได้แก่ โรคหนังแข็ง (scleroderma, systemic sclerosis) และโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันผสม (mixed connective tissue disease, MCTD)

**การตรวจเพิ่มเติม (supplementary investigation)**  
จากการตรวจพบว่ามีฟันหายไปหลายตำแหน่ง โดยไม่มีประวัติของการถอนฟันมาก่อน จึงส่งตรวจทางภาพรังสีเพื่อการวินิจฉัยฟันที่ไม่ขึ้นในช่องปาก

**การตรวจทางภาพรังสีปริทัศน์ (panoramic radiography)**

ไม่พบฟันคุดหรือฟันฝังในบริเวณที่ตรวจไม่พบฟันในช่องปากไม่พบรอยโรคของกระดูกขากรรไกร (รูป 12)

เนื่องจากลักษณะทางคลินิกสำหรับรอยโรคในช่องปาก ไม่สามารถให้การวินิจฉัยสุดท้ายได้ จึงจำเป็นต้องทำการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตัดเนื้อเยื่อออกตรวจ โดยพิจารณาทำการตัดเนื้อเยื่อออกตรวจบางส่วนเพื่อการวินิจฉัย (incisional biopsy) จากบริเวณรอยโรคที่มีลักษณะเยื่อแดงและลายเส้นสีขาวอยู่ปนกันที่เยื่อบุกระพุ้งแก้มด้านขวา เพื่อส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) และอิมมูโนฟลูออเรสเซนส์โดยตรง (direct immunofluorescence)



รูป 12 แสดงภาพรังสีปริทัศน์ของผู้ป่วย

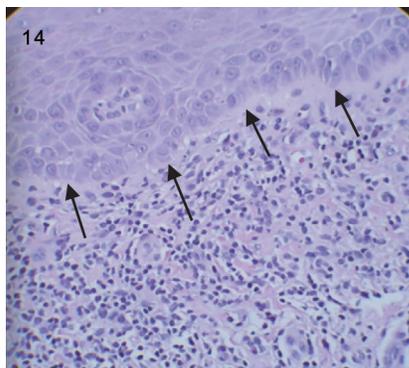
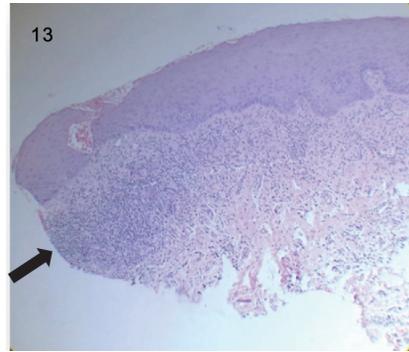
**ผลจุลพยาธิวิทยา พบลักษณะดังนี้**

พบชั้นเยื่อบุผิวหนาตัว (acanthosis) และการหนาตัวของชั้นเคอราติน (hyperkeratosis) (รูป 13) และพบแถบของกลุ่มลิมโฟไซต์ (lymphocyte) ที่มารวมกันในชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้ต่อชั้นเยื่อฐาน (รูป 13, ลูกศรหนา) บริเวณชั้นฐานของเยื่อบุผิว พบการเสื่อมสลายของเซลล์ในลักษณะของ liquefactive degeneration (รูป 14, ลูกศรบาง) ส่วนการพิจารณาการมีหลอดเลือดอักเสบไม่สามารถทำได้ เนื่องจาก มีการกระจายของเซลล์อักเสบเรื้อรังลงมาในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชั้นลึก จึงไม่สามารถระบุการมีเซลล์อักเสบรอบหลอดเลือดได้

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา สอดคล้องกับการวินิจฉัยโรคไลเคนพลาเนียหรือปฏิกิริยาไลเคนอยด์ในช่องปาก แต่ไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของโรคลูปัสอีรีทีมาโตซัสจากชิ้นเนื้อส่งตรวจนี้ได้

**ผลอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยตรง** ให้ผลลบ (negative) ต่อไฟบริโนเจน (fibrinogen) อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) จี อิมมูโนโกลบูลินเอ็ม อิมมูโนโกลบูลินเอ และคอมพลีเมนต์ 3 (complement 3)

เนื่องจากตำแหน่งของรอยโรคที่มีความสัมพันธ์กับวัสดุอุดฟันชนิดอะมัลกัม จึงมีความเป็นไปได้ที่จะทำให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์ในช่องปากเหตุสัมผัส จึงได้ส่งผู้ป่วยเพื่อตรวจเพิ่มเติม คือ การทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังด้วยวิธีการสัมผัส (skin patch test) ซึ่งให้ผลลบต่อวัสดุทางทันตกรรม โดยสารที่ทำการทดสอบ เช่น ทอง นิกเกิล (nickel) โคบอลต์ (cobalt) แพลเลเดียม (palladium)ปรอท (mercury) ทองแดง (copper)



รูป 13, 14 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ในกำลังขยายขนาดต่ำ (รูป 13) และสูง (รูป 14)

นอกจากนี้ จากอาการแสดงภายนอกช่องปากของผู้ป่วย ที่ตรวจพบลักษณะของนิ้วตึงและแข็ง ร่วมกับประวัติการมีผื่นแดงภายหลังการสัมผัสแสงแดด ซึ่งอาจเกิดจากภาวะไวแสง (photosensitivity) และผลการตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่ไม่สามารถตัดโรคลูปัสอีรีทีมาโตซัสออกได้ จึงพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปัสอีรีทีมาโตซัสทั่วร่างกายและโรคหนังแข็ง ดังนี้

**การตรวจแอนติบอดีต่อนิวเคลียส (antinuclear antibody, ANA)** ให้ผลบวก (positive) โดยพบรูปแบบที่เป็นเนื้อเดียวกันทั้งนิวเคลียส (homogeneous) และเป็นปื้นละเอียดกระจายทั่วนิวเคลียส (fine speckled) ด้วยระดับแอนติบอดีไตเตอร์ (antibody titer) 1:1,280 ส่วนการตรวจแอนติบอดีต่อดับเบิลสแตรนด์ของกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก (anti-double stranded DNA antibody, anti-dsDNA) ให้ผลลบ

**การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด** (complete blood count, CBC) พบความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงเล็กน้อย โดยพบว่าเม็ดเลือดแดงมีปริมาณฮีโมโกลบินเฉลี่ยและความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน (mean corpuscular hemoglobin, MCH และ mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) ต่ำกว่าปกติเล็กน้อย และมีความกว้างของการกระจายขนาดเม็ดเลือดแดง (red cell distribution width, RDW) สูงกว่าปกติ ส่วนจำนวนเม็ดเลือดขาวระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเลือด (hematocrit, Hct) และเกล็ดเลือด อยู่ในระดับปกติ

จากผลการตรวจเลือด ที่พบแอนติบอดีต่อนิวเคลียสในระดับที่สูง จึงได้ส่งปรึกษาอายุรแพทย์ เพื่อการตรวจเพิ่มเติม โดยผลการตรวจจากแพทย์มีรายงานดังต่อไปนี้

**แอนติบอดีต่อแอนติเจนสมิทต์ (anti-Sm), แอนติบอดีต่อส่วนโปรตีนไรโบนิวเคลียร์ (anti-ribonucleoprotein, anti-RNP) และแอนติบอดีต่อเอสซีแอล เจ็ดสิบ (anti-Scl-70) ให้ผลลบทั้งหมด**

**การวินิจฉัยสุดท้าย (final diagnosis)** จากประวัติผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยา และการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนัง เข้าได้กับการวินิจฉัย **รอยโรคไลเคนแพลนัสในช่องปากมากที่สุด ส่วนโรคทางระบบ แพทย์ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรค UCTD**

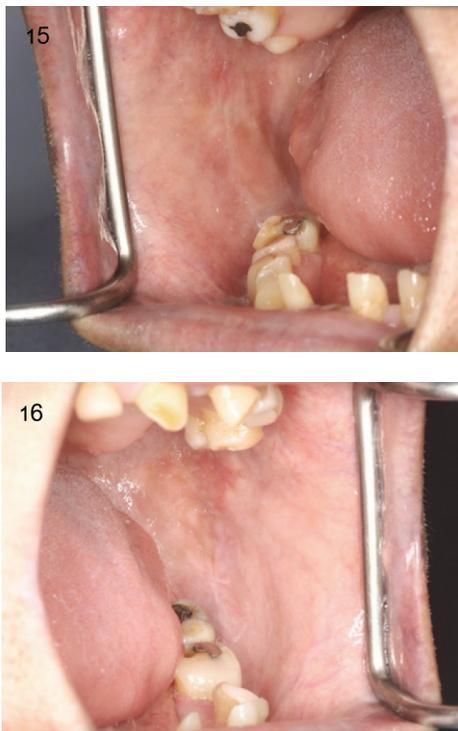
**การรักษา (Treatment)** เนื่องจากรอยโรคในช่องปากมีความรุนแรงน้อย จึงพิจารณาให้การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ โดยจ่ายยาฟลูออซิโนโลนอะเซไทด์

ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในออร่าเบส (0.1% fluocinolone acetonide in orabase) โดยให้ทายาบริเวณรอยโรควันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและก่อนนอน ร่วมกับการให้ผู้ป่วยใช้น้ำลายเทียม (xerostomia mouthwash) ที่ผลิตโดยคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล โดยให้กลั้วปากก่อนอาหารและก่อนนอน และเมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคทางระบบ อายุรแพทย์ได้ให้การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ทางระบบ ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressant) ได้แก่ ยาเพรดนิโซโลน (prednisolone) ขนาด 5 มิลลิกรัม ทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้าและเย็น และยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า ร่วมกับยาลดกรดในกระเพาะอาหาร คือ ยาโอเมพราโซล (omeprazole) ขนาด 20 มิลลิกรัม ครั้งละ 1 แคปซูล ก่อนอาหารเช้า

หลังจากเริ่มให้การรักษาประมาณ 2 เดือน รอยโรคในช่องปากดีขึ้นมาก (รูป 15, 16) พิจารณาให้การรักษาด้วยยาฟลูออซิโนโลนอะเซไทด์ ทาบริเวณรอยโรค 1 ครั้ง ก่อนนอน วันเว้นวัน ร่วมกับน้ำลายเทียม สำหรับการรักษาโรค UCTD หลังจากการทานยาประมาณ 6 เดือน อายุรแพทย์ได้หยุดยาสเตียรอยด์ทางระบบ และจ่ายเฉพาะยาไฮดรอกซีคลอโรควิน โดยค่อยๆ ลดขนาดยาลง จนล่าสุด ทานยาครั้งละ 0.5 เม็ด วันละ 1 ครั้ง วันเว้นวัน และได้ติดตามการควบคุมโรคด้วยการตรวจวัดอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (erythrocyte sedimentation rate, ESR) ซึ่งผลตรวจล่าสุด ได้ค่า 18 มิลลิเมตรต่อชั่วโมง (ค่าปกติ น้อยกว่า 30 มิลลิเมตรต่อชั่วโมง)

**ตาราง 1** สรุปผลการตรวจเพิ่มเติม

	Tissue examination			Blood investigation		
	Histopathology	DIF	CBC	Serologic test		Skin patch test
				ANA	Anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl-70	
<b>Result</b>	Consistent with OLP, OLL	(-)	Abnormal RBC morphology	1:1,280 pattern; homogeneous, fine speckled	(-)	(-)



รูป 15, 16 แสดงเยื่อบุกระพุ้งแก้มภายหลังการรักษา 6 เดือน

สำหรับการรักษาทางทันตกรรม ผู้ป่วยได้รับการส่งต่อเพื่อรับการรักษารากฟันซี่ 31, 41 และ 36 และวางแผนการบูรณะด้วยการทำครอบฟันซี่ 36 และอุดฟันในตำแหน่งที่มีการสึก รวมถึงการใส่ฟันเทียมถอดได้ เพื่อให้สามารถใช้เคี้ยวอาหารได้ และลดภาระต่อฟันธรรมชาติที่ยังคงเหลืออยู่

## บทวิจารณ์ (Discussion)

ปัจจุบัน มีข้อมูลที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของโรคหรือความผิดปกติในช่องปากกับโรคทางระบบเพิ่มมากขึ้น [14-16] ทั้งที่เกิดกับฟัน เหงือกและอวัยวะปริทันต์ เนื้อเยื่ออ่อน และกระดูก การวินิจฉัยและเชื่อมโยงความผิดปกติในช่องปากกับภาวะทางระบบจึงจำเป็นต้องอาศัยความรู้เกี่ยวกับอาการแสดงในช่องปากของโรคทางระบบ การชักประวัติของความผิดปกติทั้งภายในช่องปากและทางระบบที่เกี่ยวข้อง ตลอดจนการสังเกตอาการแสดงบริเวณศีรษะและใบหน้าผิวหนัง

และรอยโรค ซึ่งอาจนำไปสู่การวินิจฉัยโรคทางระบบที่ยังไม่ได้รับการตรวจพบ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมก่อนที่จะมีการลุกลามของโรค

ผู้ป่วยรายนี้มารับการตรวจที่คลินิกเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เนื่องจากมีอาการแสบปากเวลาทานอาหารสัปดาห์ 2 ปี จากการตรวจทางคลินิก พบลักษณะภายนอกช่องปากที่ผิดปกติ ได้แก่ ผมหาง ผิวแห้ง ร่วมกับความผิดปกติของนิ้วมือ/เท้า ซึ่งลักษณะดังกล่าวสอดคล้องกับการวินิจฉัยโรค *เอกโตเดอรั่มัลดิสเพลเซีย* ซึ่งเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม และมีลักษณะแสดงออกได้มากกว่า 100 ลักษณะ โดยที่ลักษณะของโรคในกลุ่มนี้ที่พบได้มากที่สุด คือ โรค HED โดยความผิดปกติของโรคนี้ประกอบไปด้วย การมีผมหงอกหรือขนตามร่างกายน้อย (hypotrichosis) การมีเหงื่อออกน้อย (hypohidrosis) และการมีฟันหายแต่กำเนิด (hypodontia) แม้ว่าโดยส่วนใหญ่ โรคนี้จะถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อยบนโครโมโซม X (X-linked recessive) แต่มีรายงานการถ่ายทอดทางพันธุกรรมบนออโตโซมทั้งแบบยีนเด่นและยีนด้อย (autosomal dominant/recessive) ด้วยเช่นกัน [5-7, 17, 18] ซึ่งเมื่อพิจารณาจากแผนผังการเป็นโรคของคนในครอบครัวผู้ป่วยแล้ว มีความเป็นไปได้ที่จะมีการถ่ายทอดแบบยีนเด่นบนออโตโซมมากที่สุด อย่างไรก็ตาม เนื่องจากลักษณะความผิดปกติของนิ้วมือ/เท้าของผู้ป่วยรายนี้ ที่พบว่ามีความตึงและแข็ง ไม่ใช่ลักษณะที่มีรายงานการพบในโรคนี้ จึงมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดจากโรคอื่นร่วมด้วย โดยโรคที่พบว่าเป็นสาเหตุของภาวะนิ้วแข็งได้บ่อย คือ *โรคหนังแข็ง* และ *MCTD*

**โรคหนังแข็ง** เป็นโรคในกลุ่มโรคระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่พบได้ไม่บ่อยนัก โดยมีรายงานอุบัติการณ์ของโรคประมาณ 10-20 คนต่อประชากร 1,000,000 คน ซึ่งลักษณะสำคัญของโรคหนังแข็งนี้ คือ การมีผิวหนังแข็งตึง ดังนั้น การมีนิ้วแข็งจึงเป็นอาการแสดงหนึ่งพบในผู้ป่วยส่วนใหญ่ [19] ส่วนโรค *MCTD* เป็นโรคที่มีลักษณะทางคลินิกของโรคระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอย่างน้อย 2 โรคจาก 4 โรค คือ โรคลูปัสอีริที่มาโตซัส

ทั่วร่าง โรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ (rheumatoid arthritis) โรคกล้ามเนื้ออักเสบ (polymyositis) และโรคหนังแข็ง [20] และเนื่องจากผู้ป่วยอาจมีลักษณะทางคลินิกของโรคหนังแข็งร่วมด้วย จึงอาจพบการมีนิ้วแข็งตั้งได้ในผู้ป่วยบางราย

สำหรับลักษณะภายในช่องปาก จากที่พบฟันหายไปแต่กำเนิดหลายซี่ ซึ่งยืนยันด้วยภาพรังสีปริทัศน์ถึงการไม่มีฟันคุด/ฟันฝังในขากรรไกร ร่วมกับลักษณะของฟันซี่เล็ก ลักษณะดังกล่าวเข้าได้กับโรคเอดโตเดอรัลด์ิสเพลเซียตั้งได้กล่าวไปแล้ว สำหรับรอยโรคของเนื้อเยื่ออ่อนที่พบเป็นลักษณะเยื่อแดงและลายเส้นสีขาว ร่วมกับแผลบางตำแหน่ง และมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง จึงให้การวินิจฉัยโรคในกลุ่มที่เกิดจากภูมิคุ้มกันร่างกาย (immune-mediated disease) โดยที่ **ไลเคนแพลนัสในช่องปาก** เป็นโรคที่มีความเป็นไปได้มากที่สุด เนื่องจากลักษณะทางคลินิกของโรคนี้ที่พบได้บ่อยคือ ลายเส้นสีขาว หรือ Wickham's stria ร่วมกับเยื่อแดงและการพบรอยโรคที่สมมาตรกันบนเยื่อบุกระพุ้งแก้มทั้ง 2 ข้าง เป็นลักษณะสำคัญอีกอย่างหนึ่งของโรคนี้ [2, 3, 21] อย่างไรก็ตาม จากการตรวจพบวัสดุอุดฟันชนิดอะมัลกัมที่ค่อนข้างเก่าบนด้านบดเคี้ยวของฟันซี่ 17, 36 และ 46 และด้านบดเคี้ยวและด้านแก้มของฟันซี่ 37 และมีรอยโรคบางตำแหน่งที่สัมพันธ์กับวัสดุอุดฟันนี้ด้วย ทำให้มีโอกาสที่จะเป็นสาเหตุของการเกิดรอยโรคที่คล้ายกับไลเคนแพลนัสได้ จึงให้การวินิจฉัยรอยโรค **ไลเคนอยด์ในช่องปากเหตุสัมผัส** เป็นการวินิจฉัยแยกโรคลำดับที่สอง ซึ่งมีพยาธิกำเนิดที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาภูมิไวเกินแบบที่ 4 (Type IV hypersensitivity reaction) โดยพบความสัมพันธ์กับวัสดุที่สึกกร่อน และเมื่อทำการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนัง พบว่าส่วนใหญ่จะให้ผลบวกต่อสารปรอท รวมถึงสารอื่นที่เป็นส่วนประกอบในอะมัลกัม เช่น เงิน (silver) ทองแดง ดีบุก (tin) [22-25] และแม้ว่ารอยโรคในช่องปากของผู้ป่วยรายนี้บางตำแหน่งจะไม่ได้สัมผัสกับวัสดุอะมัลกัมโดยตรง แต่มีการศึกษาที่แสดงถึงการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังที่ให้ผลเป็นบวกต่อสารในวัสดุอุดฟันอะมัลกัม ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคคล้าย

ไลเคนแพลนัสในช่องปากที่รอยโรคไม่สัมผัสกับวัสดุโดยตรง และเมื่อเปลี่ยนวัสดุอุดฟันเป็นชนิดอื่นพบว่าบางส่วนมีรอยโรคที่ดีขึ้น [23] จึงมีความเป็นไปได้ที่รอยโรคของผู้ป่วยรายนี้จะเกิดจากปฏิกิริยาต่อสารโลหะทางทันตกรรมได้เช่นกัน

โรค **ลูปัสอีริทีมาโตซัส** ซึ่งเป็นโรคที่อยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคลำดับที่สาม เป็นหนึ่งในโรคของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่พบได้ค่อนข้างบ่อยเมื่อเทียบกับโรคอื่น โดยโรคนี้แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ ดิสคอยด์ลูปัสอีริทีมาโตซัส (discoid lupus erythematosus, DLE) และลูปัสอีริทีมาโตซัสทั่วร่าง ซึ่งมีรายงานการพบรอยโรคในช่องปากได้ประมาณร้อยละ 4-25 และร้อยละ 8-45 ตามลำดับ [14] แม้ว่าจะมีอาการแสดงในช่องปากได้หลายรูปแบบ แต่รอยโรคดิสคอยด์ในช่องปาก (oral discoid) เป็นอาการแสดงที่พบได้บ่อย [14, 26, 27] ซึ่งรอยโรคนี้มีลักษณะเฉพาะ คือ เป็นรอยแดงที่เกิดจากการฟ่อลีบ หรือแผลที่มีขอบเขตชัดเจน ล้อมรอบด้วยเส้นสีขาวที่อาจพบการเรียงตัวเป็นรูปรัศมี (radiating striae) [14, 27] จึงทำให้เป็นรอยโรคที่แยกได้ยากจากรอยโรคไลเคนแพลนัสในช่องปากด้วยลักษณะทางคลินิกเพียงอย่างเดียว อีกทั้ง ผู้ป่วยรายนี้ยังให้ประวัติการมีผื่นแดงเมื่อสัมผัสแสงแดด ซึ่งอาจเป็นภาวะไวแสงอันเป็นหนึ่งในอาการแสดงของโรคลูปัสอีริทีมาโตซัสทั่วร่าง จึงมีความเป็นไปได้ที่รอยโรคในช่องปากของผู้ป่วยจะเป็นอาการแสดงของโรคนี้

**ภาวะหลังน้ำลายน้อย (hyposalivation)** เป็นอีกหนึ่งความผิดปกติที่พบในช่องปากของผู้ป่วยรายนี้ แม้ว่าจะไม่ได้ทำการตรวจวัดอัตราการไหลของน้ำลาย แต่จากอาการแสดงทางคลินิกที่ตรวจพบเยื่อเมือกช่องปากลักษณะแห้งและเป็นมัน ไม่พบมีน้ำลายขังบริเวณพื้นปาก และเหงือกสูญเสียลักษณะคล้ายผิวส้ม ซึ่งอาการแสดงเหล่านี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการไหลของน้ำลายทั้งหมดขณะพัก (unstimulated whole saliva) [28, 29] โดยสาเหตุที่ทำให้มีการลดลงของการไหลของน้ำลายในผู้ป่วยรายนี้ คาดว่าเป็นผลจากความผิดปกติของต่อมน้ำลายจาก

โรคเอดโตเดอรั่มัลติสเพลเซีย [30-33] อย่างไรก็ตาม จากที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงทางระบบที่สอดคล้องกับโรคของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ดังนั้น **กลุ่มอาการโจเกรน (Sjögren's syndrome)** ทั้งแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ จึงอาจเป็นสาเหตุของภาวะนี้ได้เช่นกัน

สำหรับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยสุดท้ายสำหรับรอยโรคในช่องปากนั้น จำเป็นต้องทำการตัดเนื้อเยื่อออกตรวจ เพื่อแยกแยะระหว่างรอยโรคไลเคนแพลนัสและโรคลูปัสอีรีที่มาโตซัส เนื่องจากความคล้ายคลึงกันของลักษณะทางคลินิกดังกล่าวไปแล้ว จึงต้องอาศัยความแตกต่างของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา และวิธีอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยตรง โดยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรคลูปัสอีรีที่มาโตซัส จะพบการสะสมของลิมโฟไซต์ ทั้งที่ส่วนบนของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้ชั้นเยื่อบุผิว และบริเวณที่อยู่ลึกลงมา รวมถึงบริเวณรอบหลอดเลือด [4, 26] แต่สำหรับรอยโรคไลเคนแพลนัสจะไม่พบการสะสมของลิมโฟไซต์ในบริเวณชั้นลึกของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และบริเวณรอบหลอดเลือดดังกล่าว [4, 34] ส่วนการตรวจด้วยวิธีอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยตรงของโรคลูปัสอีรีที่มาโตซัส พบอิมมูโนโกลบูลินจี อิมมูโนโกลบูลินเอ็ม หรือคอมพลีเมนต์ 3 ที่รอยต่อระหว่างเยื่อบุผิวและเนื้อเยื่อยึดต่อใต้เยื่อบุผิว ลักษณะเป็นเส้น (linear pattern) หรืออาจพบในลักษณะแถบขอบไม่เรียบ (shaggy pattern) หรือรูปแบบแกรนูลาร์ (granular pattern) รวมทั้งอาจพบที่บริเวณรอบหลอดเลือด นอกจากนี้ อาจพบไฟบริโนเจนในลักษณะเป็นแถบขอบไม่เรียบที่รอยต่อระหว่างเยื่อบุผิวกับเนื้อเยื่อยึดต่อใต้เยื่อบุผิวได้ [26, 35-37, 39] ในขณะที่รอยโรคไลเคนแพลนัสส่วนใหญ่จะพบไฟบริโนเจนที่รอยต่อระหว่างเยื่อบุผิวกับเนื้อเยื่อยึดต่อใต้เยื่อบุผิวต่อเนืองลงไปจนถึงบริเวณส่วนบนของชั้นลามินาโพรเพรีย (lamina propria) ลักษณะเป็นแถบขอบไม่เรียบ และอาจพบร่วมกับอิมมูโนโกลบูลินเอ็มที่คอลลอยด์บอดี (colloid body) รวมถึงอาจพบคอมพลีเมนต์ 3 ที่คอลลอยด์บอดีได้ด้วยเช่นกัน [2, 4, 37, 38]

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของรอยโรคในผู้ป่วยรายนี้ สอดคล้องกับลักษณะที่พบได้ในรอยโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยดีในช่องปาก อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการสะสมของลิมโฟไซต์บริเวณเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้ชั้นเยื่อบุผิวไม่ได้เรียงตัวกันเป็นแถบหนาแน่นอย่างชัดเจนนัก อีกทั้งยังมีการกระจายของการอักเสบลงมาในชั้นของเนื้อเยื่อส่วนลึกบางส่วน ทำให้ไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของโรคลูปัสอีรีที่มาโตซัสออกไปได้ ส่วนผลการตรวจด้วยวิธีอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยตรงที่ให้ผลเป็นลบทั้งหมด จึงไม่สนับสนุนการวินิจฉัยโรคใดได้ ดังนั้น เมื่อรวบรวมข้อมูลจากประวัติ การตรวจทางคลินิก และลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา โรคไลเคนแพลนัสในช่องปากจึงเป็นการวินิจฉัยที่มีความเป็นไปได้มากที่สุด แต่เนื่องจากการพบว่ารอยโรคมีความสัมพันธ์กับวัสดุอุดฟันชนิดอะมัลกัม และการแยกรอยโรคไลเคนแพลนัสกับรอยโรคไลเคนอยดีในช่องปากไม่สามารถอาศัยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาได้ [40] จึงพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อทดสอบปฏิกิริยาการแพ้ต่อวัสดุทางทันตกรรม

*การทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังด้วยวิธีการสัมผัส (skin patch test)* เป็นการทดสอบผิวหนังโดยใช้สารที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของโรคผื่นแพ้ที่ผิวหนังบริเวณหลังเพื่อทดสอบปฏิกิริยาที่ผิวหนังต่อสารนั้นๆ โดยมีหลายงานวิจัยที่ศึกษาถึงความแม่นยำในการวินิจฉัยรอยโรคไลเคนอยดีในช่องปากเหตุสัมผัสจากวัสดุอุดฟันชนิดอะมัลกัม [23-25, 41, 42] แม้ว่าจะมีประโยชน์ในการประเมินโอกาสของการเกิดปฏิกิริยาของเนื้อเยื่อต่อวัสดุทางทันตกรรมก็ตาม แต่มีผลการศึกษาที่แสดงถึงการเกิดผลบวกลวง (false positive) และผลลบลวง (false negative) ได้ โดยการเปรียบเทียบกับ การตอบสนองต่อการเปลี่ยนวัสดุอุดฟัน [23-25, 41, 42] ดังนั้น การวินิจฉัยโรคนี้จึงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางคลินิก โดยการพิจารณาความสัมพันธ์ของตำแหน่งรอยโรคกับวัสดุอุดฟัน ร่วมกับการให้ผลบวกของการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังต่อปรอทหรือองค์ประกอบอื่นในอะมัลกัม และยืนยันการวินิจฉัยโดยการสังเกตการตอบสนองของรอยโรคเมื่อทำการกำจัดวัสดุที่เป็นสาเหตุ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้

เมื่อพิจารณาทั้งจากความสัมพันธ์ของตำแหน่งรอยโรค และผลการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังที่ให้ผลเป็นลบแล้ว ไม่นับสนุนการวินิจฉัยโรคไลเคนอยดีในช่องปากเหตุสัมผัส

สำหรับโรคภูมิต้านทานที่มากโตซัส แม้ว่าข้อมูลจากการตรวจเพิ่มเติมดังกล่าวถึงก่อนหน้านี้นี้ จะไม่เพียงพอสำหรับการวินิจฉัยหรือตัดความเป็นไปได้ของโรคนี้ แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีความผิดปกติของร่างกายในระบบอื่นร่วมด้วย อันได้แก่ ประวัติของการมีผื่นภายหลังการสัมผัสแสงแดด และการแข็งตัวของนิ้วมือและเท้า จึงมีความเป็นไปได้ที่จะมีโรคของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย รวมถึงโรคภูมิต้านทานที่มากโตซัสทั่วร่าง ซึ่งการวินิจฉัยโรคดังกล่าว จำเป็นต้องอาศัยข้อมูลทางคลินิก ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรค โดยปัจจุบัน มีการนำเกณฑ์การวินิจฉัยตาม systemic lupus international collaborating clinics ปีค.ศ.2012 หรือ *SLICC criteria 2012* มาใช้แทนเกณฑ์การวินิจฉัยเดิมของราชวิทยาลัยโรครูมาติซึมแห่งสหรัฐอเมริกา (American college of rheumatology, ACR) ซึ่งใช้มาตั้งแต่ปีค.ศ.1997 โดยมีผลการศึกษาที่ยืนยันถึงความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยที่สูงกว่า [43, 46] ดังที่ได้กล่าวถึงข้างต้น การวินิจฉัยโรคในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจะต้องอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยที่กำหนดไว้สำหรับแต่ละโรค อย่างไรก็ตาม พบว่าการตรวจแอนติบอดีต่อนิวเคลียสที่ให้ผลบวกมีความไวสูงมากในการวินิจฉัยโรคภูมิต้านทานที่มากโตซัสทั่วร่าง คือ มีรายงานการตรวจพบผลบวกมากกว่าร้อยละ 95 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย [43-45] จึงมีบางการศึกษาที่แนะนำให้ใช้การตรวจนี้สำหรับการคัดกรองโรคภูมิต้านทานที่มากโตซัสทั่วร่าง [44] โดยพิจารณาร่วมกับระดับแอนติบอดีไตเตอร์และรูปแบบการติดสี แต่เนื่องจากการมีความไวสูง จึงต้องมีการยืนยันด้วยการตรวจแอนติบอดีชนิดอื่นควบคู่ด้วย เช่น แอนติบอดีต่อดีเอ็นเอสกัดของกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก แอนติบอดีต่อกลุ่มของแอนติเจนที่สกัดได้จากนิวเคลียส (anti-extracted nuclear antigen, anti-ENA) เช่น แอนติบอดีต่อแอนติเจนสมิทท์, แอนติบอดีต่อส่วน

โปรตีนไรโบนิวคลีอิก ซึ่งแอนติบอดีเหล่านี้มีความไวน้อยกว่า แต่มีความจำเพาะ (specificity) มากกว่า แอนติบอดีต่อนิวเคลียส นอกจากนี้ เนื่องจากโรคภูมิต้านทานที่มากโตซัสทั่วร่างมีผลต่อทุกระบบในร่างกาย ดังนั้น การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เพื่อประเมินผลกระทบต่อระบบเลือด (hematologic involvement) จึงเป็นอีกหนึ่งการตรวจสำหรับการวินิจฉัยโรคนี้ โดยความผิดปกติของระบบเลือดที่สัมพันธ์กับโรค ได้แก่ ภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) เม็ดเลือดขาวหรือลิมโฟไซต์ต่ำ (leukopenia/lymphopenia) และเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) [46] สำหรับลักษณะทางคลินิกที่ผิดปกติอีกประการหนึ่งในผู้ป่วยรายนี้ คือ การมีนิ้วตึงแข็ง อันเป็นอาการแสดงหนึ่งที่พบได้บ่อยในโรคหนังแข็ง ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัยนอกจากจะพิจารณาจากลักษณะทางคลินิกของการมีผิวหนังแข็งแล้ว ยังมีการตรวจเลือดเพื่อตรวจหาแอนติบอดี ซึ่งแอนติบอดีที่มีความสัมพันธ์กับโรคหนังแข็งนอกจากแอนติบอดีต่อนิวเคลียสแล้ว ยังรวมถึงแอนติบอดีต่อเฮลซี้แอล เจ็ดสิบ และแอนติเซนโทรเมียร์ (anti-centromere) ซึ่งมีความจำเพาะมากกว่า [47, 48]

สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมในผู้ป่วยรายนี้ พบผลบวกต่อแอนติบอดีต่อนิวเคลียสในระดับไตเตอร์ที่สูง คือ 1:1,280 ในรูปแบบที่เป็นเนื้อเดียวกันทั้งนิวเคลียส และเป็นป็นละเอียดกระจายทั่วนิวเคลียส ซึ่งทั้ง 2 รูปแบบนี้พบได้บ่อยในโรคภูมิต้านทานที่มากโตซัสทั่วร่าง และอาจพบได้ในโรคหนังแข็งด้วย [44] สำหรับการตรวจแอนติบอดีชนิดอื่น ให้ผลเป็นลบทั้งหมด และการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดก็ไม่พบความผิดปกติที่บ่งชี้โรคเช่นเดียวกัน

จากข้อมูลข้างต้น ให้การวินิจฉัยรอยโรคในช่องปากที่เป็นไปได้มากที่สุด คือ **รอยโรคไลเคนแพลนัสในช่องปาก** อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์การวินิจฉัยรอยโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยดีในช่องปาก ตามเกณฑ์การวินิจฉัยที่ดัดแปลงจากเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกเดิม ที่ระบุว่า การวินิจฉัยรอยโรคไลเคนแพลนัสในช่องปาก ต้องประกอบด้วย

ลักษณะทางคลินิกและจุลพยาธิวิทยาที่ครบถ้วน [2] แต่เนื่องจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาจากรอยโรคในผู้ป่วยรายนี้ ที่พบการรวมกลุ่มของลิมโฟไซต์กระจายลงสู่เนื้อเยื่อเกี่ยวพันชั้นลึก จึงทำให้การวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยาสอดคล้อง (consistent) กับทั้งรอยโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยดีในช่องปาก แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติของการได้รับยาทางระบบที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดรอยโรคไลเคนอยดีในช่องปาก และไม่พบความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับวัสดุที่อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน ประกอบกับผลการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังด้วยวิธีการสัมผัสที่ให้ผลลบ จึงมีความเป็นไปได้ของโรคไลเคนแพลนัสมากกว่ารอยโรคไลเคนอยดีในช่องปาก

ส่วนความผิดปกติทางระบบในผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากมีการตรวจพบแอนติบอดีต่อนิวเคลียสในระดับไตเตอร์ที่สูง ส่วนแอนติบอดีอื่นให้ผลลบทั้งหมด อายุรแพทย์จึงให้การวินิจฉัยโรค *UCTD* โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยประกอบด้วย 1) มีลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับโรคของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน แต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยเป็นโรคใดโรคหนึ่งได้อย่างแน่ชัด และ 2) ผลการตรวจที่ให้ผลบวกสำหรับแอนติบอดีต่อนิวเคลียส จากการตรวจ 2 ครั้ง โดยเงื่อนไขที่สำคัญของการวินิจฉัยโรคนี้ คือ ข้อมูลทางคลินิกและการตรวจเพิ่มเติมต้องไม่ครบถ้วนในการให้การวินิจฉัยโรคใดโรคหนึ่งได้ ซึ่งสอดคล้องกับผู้ป่วยรายนี้ คือ การมีนิ้วตึงแข็ง และประวัติที่คล้ายกับภาวะไวแสง ซึ่งเข้าได้กับโรคของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และมีผลการตรวจพบแอนติบอดีต่อนิวเคลียสในระดับไตเตอร์ที่สูงจากการตรวจยืนยันโดยอายุรแพทย์ นอกจากนี้ เนื่องจากโรคดังกล่าวอาจเป็นอาการแสดงเริ่มต้นก่อนที่จะมีการพัฒนาไปเป็นโรคใดโรคหนึ่ง เกณฑ์การวินิจฉัยใหม่จึงรวมไปถึงเงื่อนไขด้านเวลา คือ ต้องมีระยะเวลาการเป็นโรคอย่างน้อย 3 ปี [49] ซึ่งจากการติดตามผู้ป่วยรายนี้เป็นเวลามากกว่า 3 ปี ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ถึงโรคใดโรคหนึ่ง ส่วนอาการแสดงในช่องปากของโรคนี้ พบว่าร้อยละ

3-27 มีแผลในช่องปาก ร่วมกับภาวะน้ำลายไหลน้อยหรือปากแห้ง [13]

หลังจากได้รับการวินิจฉัยแล้ว จึงได้พิจารณาให้การรักษารอยโรคในช่องปาก ซึ่งการรักษารอยโรคไลเคนแพลนัสในช่องปากมีแนวทางการรักษาได้หลายวิธี โดยพิจารณาจากองค์ประกอบต่างๆ ได้แก่ ลักษณะของรอยโรค ระดับความรุนแรง ตำแหน่งและอาการของรอยโรค อายุ และประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วย โดยวัตถุประสงค์ในการรักษามุ่งเน้นในการกำจัดรอยโรคที่มีลักษณะเยื่อแดง หรือเป็นแผล เพื่อลดอาการเจ็บปวด รวมถึงโอกาสเสี่ยงในการกลายเป็นมะเร็งของรอยโรค [21, 61] ซึ่งยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษา ทั้งในรูปแบบของยาทา ยาฉีดเฉพาะที่ และยาทางระบบ โดยที่รูปแบบของยาทาถูกใช้เป็นยาหลักสำหรับการรักษา โดยการเลือกใช้ระดับความแรง (potency) ของยาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของรอยโรค แต่โดยทั่วไป การเลือกใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีความแรงระดับปานกลางถึงสูง เช่น โคลเบทาซอล โพรพิโอเนต (clobetasol propionate) ฟลูอซิโนไนด์ (fluciclonide) หรือเบตาเมทาโซน (betamethasone) จะทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างรวดเร็ว [21, 56, 61] สำหรับยาเฉพาะที่ในรูปแบบยาน้ำ (elixir) หรือยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) มีการใช้ในกรณีที่รอยโรคมีการกระจายทั่วไป หรือมีรอยโรคในตำแหน่งที่ยากต่อการทายา [21] และเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของภูมิคุ้มกันในช่องปากอันเป็นผลจากยา ทำให้การติดเชื้อโดยเฉพาะการติดเชื้อราแคนดิดา (candidiasis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยสำหรับการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ [21, 50, 55] ดังนั้น การเสริมการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรา (antifungal) จึงอาจช่วยให้การควบคุมโรคเป็นไปได้ดีขึ้น [21, 55] อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อมูลจากบางการศึกษาที่ไม่สนับสนุนคำแนะนำสำหรับการใช้ยาต้านเชื้อรา เพื่อลดความเสี่ยงของการติดเชื้อราแคนดิดาในผู้ที่ได้รับการรักษารอยโรคด้วยสเตียรอยด์เฉพาะที่ [50, 58] ส่วนภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาในระยะยาว เช่น การฟอสฟอรัสของเยื่อบุผิว [21] รวมถึง

การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งอาจมีผลลดการทำงาน ของต่อมหมวกไต พบว่าเกิดได้น้อยจากการใช้ยาทา ในช่องปาก [21, 56] แต่อาจมีความเสี่ยงของการเกิด มากขึ้นในกรณีที่ใช้ยาสเตียรอยด์ความแรงสูง ร่วมกับการปิดทับบริเวณที่ทายา (occlusive dressing) [57, 61] สำหรับผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากรอยโรคมีความรุนแรงน้อย ทั้งในแง่ของขนาดและลักษณะของรอยโรค การกระจาย ของรอยโรคที่จำกัดอยู่เฉพาะที่ และตำแหน่งที่สามารถ ทายาได้ จึงพิจารณาให้การรักษาด้วยยาในรูปแบบยาทา โดยยาที่เลือกใช้ คือ ฟลูโอซิโนโลน อะเซโตนีด 0.1% ในออร์ราเบล

สำหรับการรักษาโรค UCTD มีรายงานการรักษา ด้วยยาในกลุ่มต่างๆ ตั้งแต่กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ยาสเตียรอยด์ทางระบบ กลุ่มยาด้านมาลาเรีย (antimalarial drugs) เช่น ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ไซโคลสปอริน (cyclosporine) ยาแคลเซียมแชนแนลบล็อกเกอร์ (calcium channel blocker) และยาด้านเกล็ดเลือด (antiplatelet agents) ในผู้ป่วยที่มีปรากฏการณ์เรเนาต์ (Raynaud's phenomenon) [53] สำหรับผู้ป่วยรายนี้ หลังจากยืนยัน การวินิจฉัยแล้วอายุรแพทย์ได้ให้การรักษาด้วยยา สเตียรอยด์ทางระบบ คือ เพรดนิโซโลน ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาไฮดรอกซีคลอโรควิน ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน และประเมินการรักษาโดยการ ตรวจวัดอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง ซึ่งเป็น ตัวชี้วัดการอักเสบ (inflammatory marker) ที่นิยมใช้ ในโรคของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน [54] ซึ่งผลการตรวจ อยู่ในระดับปกติ อันแสดงถึงการควบคุมโรคที่ดี นอกจากนี้ เนื่องจากยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้ง 2 ชนิด เป็นยา ที่มีผลในการลดการอักเสบของรอยโรคไลเคนแพลนัส ในช่องปากด้วย [21, 57] การได้รับยาของผู้ป่วยจึง ไม่เพียงแต่ส่งผลต่อการควบคุมโรคทางระบบเท่านั้น แต่ยังช่วยส่งเสริมการหายของรอยโรคในช่องปากด้วย เช่นเดียวกัน

นอกจากปัญหาโรคในช่องปากและโรคทางระบบ ของผู้ป่วยดังกล่าวไปแล้ว การดูแลแก้ไขภาวะหลัง น้ำลายน้อยเป็นหนึ่งในขั้นตอนการรักษาที่มีความสำคัญ ในผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากบทบาทที่สำคัญหลายประการ ของน้ำลายในป้องกันและฟื้นฟูสภาพในช่องปาก ภาวะหลัง น้ำลายน้อยจึงเป็นภาวะที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค ทั้งต่อฟัน อวัยวะปริทันต์ และเนื้อเยื่ออ่อนในช่องปาก [59] แม้ว่าปัจจุบันจะมีการรักษาภาวะปากแห้งด้วยยากระตุ้น การหลั่งน้ำลาย (sialogogues) มากขึ้น แต่ด้วยผลข้างเคียง ของยา จึงเป็นข้อจำกัดในการใช้ยากลุ่มดังกล่าว [59] มาตรการในการกระตุ้นการหลั่งน้ำลายเฉพาะที่ หรือ การใช้สารทดแทนน้ำลาย จึงมีความปลอดภัย และเป็น ที่นิยมใช้มากกว่า [59, 60] ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการสั่งจ่าย น้ำลายเทียม ซึ่งนอกจากจะช่วยลดความเสี่ยงของโรค ฟันผุและโรคปริทันต์แล้ว ยังช่วยป้องกันการติดเชื้อรา แคนดิดา และลดการระคายเคืองต่อรอยโรคจากฟัน ใกล้เคียง ซึ่งจะส่งผลให้การควบคุมรอยโรคทำได้มากขึ้น

ระหว่างการรักษารอยโรคในช่องปาก ผู้ป่วยได้รับการ ส่งต่อเพื่อรับการรักษาทางทันตกรรมอื่นๆ เพื่อกำจัด โรคของฟันและอวัยวะปริทันต์ การคงสภาพอนามัยช่อง ปากให้ดี หลีกเลี่ยงการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่ออ่อน ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการกำเริบของโรคจากปรากฏการณ์ ที่เรียกว่าโคเอบเนอร์ (Koebner phenomenon) [61] รวมถึงการวางแผนการรักษาเพื่อใส่ฟันเทียมทดแทน ฟันที่ไม่มีในช่องปาก เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถบดเคี้ยว อาหารได้ดีขึ้น ส่งเสริมภาวะโภชนาการ และลดภาวะ ต่อฟันที่มีอยู่ในช่องปาก

## สรุป

รอยโรคไลเคนแพลนัสในช่องปาก เป็นโรคที่เกิด จากภูมิคุ้มกันร่างกายที่ทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อ เมือกในช่องปาก ซึ่งแม้ว่าส่วนใหญ่จะมีลักษณะเฉพาะ ของรอยโรคทางคลินิก แต่รอยโรคในลักษณะเดียวกันนี้ อาจเป็นอาการแสดงของโรคทางระบบ โดยเฉพาะโรค

ของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ซึ่งการวินิจฉัยจำเป็นต้องอาศัยความเชื่อมโยงของอาการแสดงในช่องปาก กับความผิดปกติทางร่างกาย การซักประวัติที่เกี่ยวข้อง และการตรวจร่างกายเบื้องต้น จึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการพิจารณาการตรวจเพิ่มเติมที่เหมาะสม อันจะนำไปสู่การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง ทั้งนี้ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างครอบคลุมและเป็นองค์รวม

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ศ.ดร.ทพญ.วราพันธ์ บัวจีบ, รศ.ดร.ทพญ.สุพานี ธนาคุณ และ รศ.ดร.ทพญ.สิริบังอร พิบูลนิยม ไขวิฑูรกิจ สำหรับการร่วมวางแผนการรักษา และดูแลผู้ป่วย รวมถึงการให้คำแนะนำในการเขียนรายงานผู้ป่วยฉบับนี้

## เอกสารอ้างอิง

- De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dent Clin N Am.* 2014;58:299-313.
- Cheng YSL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122:332-54.
- do Canto AM, de Freitas RR, Müller H, da Silva Santos PS. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis. *An Bras Dermatol.* 2010;85:669-75.
- Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol.* 2016; 30:S54-S67.
- Deshmukh S, Prashanth S. Ectodermal dysplasia: a genetic review. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2012;5:197-202.
- Visinoni AF, Lisboa-Costa T, Pagnan NAB, Chautard-Freire-Maia EA. Ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *Am J Med Genet A.* 2009;149: 1980-2002.
- Singh CGP, Saxena LCV. Case report hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Med J Armed Forces India.* 2015;71:S530-33.
- Pagnan NAB, Visinoni AF. Update on ectodermal dysplasia clinical classification. *Am J Med Genet A.* 2014;164:2415-23.
- Nguyen-Nielsen M, Skovbo S, Svaneby D, Pedersen L, Fryzek J. The prevalence of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) in Denmark, 1995-2010. *Eur J Med Genet.* 2013;56: 236-42.
- Hung SO, Patterson A. Ectodermal dysplasia associated with autoimmune disease. *Br J Ophthalmol.* 1984;65:367-9.
- Keller MD, Petersen M, Ong P, Church J, Risma K, Burham J, *et al.* Hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency with coincident NEMO and EDA mutations. *Front Immunol.* 2011;2:1-8.
- Vaz CC, Couto M, Medeiros D, Miranda L, Costa J, Nero P. *et al.* Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28:915-21.
- Mosca M, Neri R, Bombardieri. Undifferentiated connective tissue disease (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:615-20.
- Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestation of systemic disease. *Am Fam Physician.* 2010;82:1381-8.
- Babu RSA, Chandrashekar P, Kumar KK, Reddy GS, Chandra KLP, Rao V, *et al.* A study on oral mucosal lesion in 3500 patients with dermatological diseases in south India. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4: S84-93.
- Porter SR, Mercadante V, Fedele S. Oral manifestation of systemic disease. *BDJ.* 2017;223:683-91.
- Glavina D, Majstorović M, Lulić-Dukić O, Jurić H. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: dental features and carriers detection. *Coll Antropol.* 2001;25:303-10.
- Chokshi A, Chokshi K, Chokshi R, Mhambrey S. Ectodermal dysplasia: a review. *Int J Oral Health Med Res.* 2015;2:101-4.

19. Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician*. 2008;78:961-8.
20. Reisetter S, Gunnarsson R, Corander J, Haydon J, Lund MB, AalØkken TM, et al. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:284-92.
21. Olson MA, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol*. 2016;34:495-504.
22. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesion to mercury and dental amalgam-a review. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 [cited 2018 July 1]:1-8. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Oral-Lichenoid-Contact-Lesions-to-Mercury-and-McParland-Warnakulasuriya/69799bd0ffa892e39a2a775f3c50d11ef06afdd3>.
23. Thanyavuthi A, Boonchai W, Kasemsarn P. Amalgam contact allergy in oral lichenoid lesions. *ACDS*. 2016; 27:215-21.
24. Suter VGA, Warnakulasuriya S. The role of patch testing in the management of oral lichenoid reaction. *J Oral Pathol Med*. 2016;45:48-57.
25. Lynch M, Ryan A, Galvin S, Flint S, Healy CM, O'Rourke N, et al. Patch testing in oral lichenoid lesions on uncertain etiology. *ACDS*. 2015;26:89-93.
26. Lourenço SV, de Carvalho FRG, Boggio P, Sotto MN, Vilela MAC, Rivitti EA, et al. Lupus erythematosus: clinical and histopathology study of oral manifestation and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltration. *J Cutan Pathol*. 2007;34:558-64.
27. López-Labady J, Villarroel-Dorrego M, González N, Pérez R, de Henning MM. Oral manifestation of systemic and cutaneous lupus erythematosus in a Venezuelan population. *J Oral Pathol Med*. 2007; 36:524-7.
28. Osailan S, Pramanik R, Shirodaria S, Challacombe SJ, Proctor GB. Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness. *Oral Dis*. 2011;17:109-14.
29. Jager DHJ, Bots CP, Forouzanfar T, Brand HS. Clinical oral dryness score: evaluation of a new screening method for oral dryness. *Odontology* [Internet]. 2018 [cited 2018 July 1]:1-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10266-018-0339-4>.
30. Mehta U, Brunworth J, Fete TJ, Sindwani R, Louis S. Head and neck manifestations and quality of life of patients with ectodermal dysplasia. *OTO Open*. 2007;136:843-7.
31. Yildirim M, Yorgancilar E, Gun R, Topcu I. Ectodermal dysplasia: otolaryngologic evaluation of 23 cases. *Ear Nose Throat J*. 2012;91:28-33.
32. Seraj B, Nahvi A. Hydrotic or hypohydrotic ectodermal dysplasia: diagnostic dilemmas. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2015;4:778-83.
33. Saltnes SS, Jensen JL, Sæves R, Nordgarden H, Geirdal AØ. Association between ectodermal dysplasia, psychological distress and quality of life in a group of adults with oligodontia. *Acta Odontol Scand*. 2017;75:564-72.
34. Shirasuna K. Oral lichen planus: malignant potential and diagnosis. *Oral Science International*. 2014;11:1-7.
35. 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.
36. Lo Rosso L, Fedele S, Guiglia R, et al. Diagnostic pathways and clinical significance of desquamative gingivitis. *J Periodontol*. 2008;79:4-24.
37. Nithya SJ, Sankarnarayanan R, Hemalatha VT, Sarumathi T. Immunofluorescence in oral lesions. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017;21:402-6.
38. Buajeeb W, Okuma N, Thanakun S, Laothumthut T. Direct immunofluorescence in oral lichen planus. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:ZC34-7.
39. Anuradha CH, Malathi N, Anandan S, Magesh KT. Current concepts of immunofluorescence in oral mucocutaneous diseases. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011;15:261-6.

40. Thornhill MH, Sankar V, Xu XJ, Barrett AW, High AS, Odell EW, Speight PM, Farthing PM. The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. *J Oral Pathol* 2006;35:233-40.
41. Thornhill MA, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesion and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*2003;95:291-9.
42. Şahin EB, Çetinözman F, Avcu N, Karaduman A. Evaluation of patients with oral lichenoid lesions by dental patch testing and results of removal of the dental restoration material. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology.* 2016;50:1-7.
43. Aberle T, Bourn RL, Chen H, Roberts VC, Guthridge JM, Bean K, *et al.* Use of SLICC criteria in a large, diverse lupus registry enables SLE classification of a subset of ACR-designated subjects with incomplete lupus. *Lupus Sci Med [Internet].* 2017 [cited 2018 July 1];4:1-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/2614>
44. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol.* 2000;53:424-32.
45. Ippolito A, Wallace DJ, Gladman D, Fortin PR, Urowitz M, Werth V, *et al.* Autoantibodies in systemic lupus erythematosus; comparison of historical and current assessment of seropositivity. *Lupus.* 2011;20:250-5.
46. Balachandran A, Mathew AJ. SLICC classification criteria for SLE. *Evidence Based Medicine – SLICC criteria for SLE.* 2015:37-46.
47. Hudson M, Fritzler MJ. Diagnostic criteria of systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:38-41.
48. Adnan ZA. Diagnosis and treatment of scleroderma. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.*2008;40: 109-12.
49. Mosca M, Tani C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev.* 2006;6:1-4.
50. Marable DR, Bowers LM, Stout TL, Stewart CM, Berg KM, Sankar V, *et al.* Oral candidiasis following steroid therapy for oral lichen planus. *Oral Dis.* 2016;22:140-7.
51. Ellepola ANB, Samaranayake LP. Inhalational and topical steroids, and oral candidosis: a mini review. *Oral Dis.* 2001;7:211-6.
52. Nadig SD, Ashwathappa DT, Manjunath M, Krishna S, Annaji AG, Shivaprakash PK. A relationship between salivary flow rates and Candida counts inpatients with xerostomia. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017;21:316.
53. Conti V, Esposito A, Cagliuso M, Fantauzzi A, Pastori D, Mezzaroma I, *et al.* Undifferentiated connective tissue disease – an unsolved problem: revision of literature and case studies. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 23:271-8.
54. Birtane M, Yavuz S, Taştekin N. Laboratory evaluation in rheumatic diseases. *World J Methodol.* 2017;7:1-8.
55. Au J, Patel D, Campbell JH. Oral lichen planus. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013;25:93-100.
56. Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus. *Am Fam Physician.* 2011;84:53-60.
57. Patil S, Khandelwal S, Sinha N, Kaswan S, Rahman F, Tipu S. Treatment modalities of oral lichen planus: an update. *J Oral Diag.* 2016;01:47-52.
58. Lodi G, Tarozzi M, Sardella A, Demarosi F, Canegallo L, Di Benedetto D, *et al.* Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007; 156:1136-41.
59. Epstein JB, Jensen SB. Management of hyposalivation and xerostomia: criteria for treatment strategies. *Compendium.* 2015;36:2-6.
60. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:45-51.
61. Eisen D, Carozzo M, Began Sebastein J-V, Thongprasom K. Mucosal diseases series number V, oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis.* 2005;11:338-49.

