

มิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์: ทัศนวิสัยวรรณกรรม

Mucous Membrane Pemphigoid: A Review of Literature

สุรวุฒน์ พงษ์ศิริเวทย์¹, พรรษกร แสงแก้ว²

¹ภาควิชาชีววิทยาช่องปากและวิทยาการวินิจฉัยโรคช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²สำนักวิชาทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

Surawut Pongsiriwet¹, Pansakorn Sangkaew²

¹Department of Oral Biology and Diagnostic Sciences, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University

²School of Dentistry, Mae Fah Luang University

ชม. ทันตสาร 2561; 39(1) : 25-42

CM Dent J 2018; 39(1) : 25-42

บทคัดย่อ

มิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์เป็นโรคกลุ่มภูมิคุ้มกันทำลายตนเองที่มีลักษณะเป็นตุ่มน้ำได้เยื่อผิวชนิดเรื้อรังที่พบที่เยื่อเมือกต่าง ๆ และอาจพบรอยโรคที่ผิวหนังได้ มิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ มักจะพบที่เยื่อเมือกช่องปาก โดยพบเป็นเหงือกอักเสบหลุดลอก การให้การวินิจฉัยโรคจะขึ้นกับลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา และลักษณะทางอิมมูโนพยาธิวิทยา คอร์ติโคสเตียรอยด์ และยากดภูมิคุ้มกันเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ บทความนี้ได้รวบรวมและเรียบเรียงเกี่ยวกับสาเหตุ พยาธิกำเนิด ลักษณะทางคลินิก การให้การวินิจฉัยโรค และการรักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์

คำสำคัญ: มิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ คอร์ติโคสเตียรอยด์ การวินิจฉัย การรักษา

Abstract

Mucous membrane pemphigoid (MMP) is a chronic, autoimmune subepithelial vesiculobullous disease that predominantly involves the mucous membrane and occasionally the skin. Most patients with MMP affecting the oral mucosa manifest desquamative gingivitis. The diagnosis of MMP must be based on clinical, histopathologic, and immunopathologic features. Corticosteroids and immunosuppressive drugs are the main therapeutic agents used in the treatment of MMP. This article reviews the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of MMP.

Keywords: mucous membrane pemphigoid, corticosteroids, diagnosis, treatment

Corresponding Author:

สุรวุฒน์ พงษ์ศิริเวทย์

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาชีววิทยาช่องปากและวิทยาการวินิจฉัยโรคช่องปาก
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Surawut Pongsiriwet

Associate Professor Department of Oral Biology
and Diagnostic Sciences, Faculty of Dentistry,
Chiang Mai University, Chiang Mai, 50200, Thailand
E-mail : surawut1@yahoo.com

บทนำ

มีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ (Mucous membrane pemphigoid; MMP) เป็นโรคที่มีความผิดปกติแสดงลักษณะเป็นตุ่มน้ำใต้เยื่อบุผิว (subepithelial vesiculobullous disease) ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มของโรคตุ่มน้ำใต้เยื่อบุผิวผ่านระบบภูมิคุ้มกันสื่อกลาง (immune-mediated subepithelial blistering disease; IMSEBD) โรคดังกล่าวเป็นโรคเรื้อรังโดยลักษณะทางคลินิกอาจพบเป็นตุ่มน้ำ หรือแผลถลอก ซึ่งสามารถพบได้ทั้งบริเวณเยื่อเมือกต่าง ๆ รวมทั้งเยื่อเมือกช่องปาก และอาจพบที่ผิวหนังได้⁽¹⁻⁷⁾ ในอดีตโรคนี้มีชื่อเรียกต่าง ๆ ได้แก่ บีโนนมีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ (benign mucous membrane pemphigoid) ซิกาทรียเซียลเพมฟิกอยด์ (cicatricial pemphigoid) และเพมฟิกอยด์เกิดที่ตา (ocular pemphigoid)⁽¹⁻⁷⁾ Chan และคณะ ได้เสนอให้ใช้ชื่อมีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ เนื่องจากบางครั้งโรคอาจมีความรุนแรงมาก โดยถ้าเกิดที่ตาและไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้ตาบอดได้⁽⁸⁾

ชนิดของมีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์

มีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ สามารถแบ่งออกเป็น 6 ชนิด โดยจะพิจารณาจากลักษณะทางคลินิก ตำแหน่งที่ตรวจพบรอยโรค ลักษณะทางภูมิคุ้มพยาธิวิทยา ออโตแอนติบอดีที่ตรวจพบในซีรัม และแอนติเจนที่เป็นเป้าหมายของโรค ได้แก่⁽³⁾

1. เพมฟิกอยด์เกิดกับช่องปาก (Oral pemphigoid) ผู้ป่วยจะมีรอยโรคเฉพาะในช่องปาก ผลการตรวจอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยอ้อม (indirect immunofluorescence; IIF) มักจะให้ผลลบ ตำแหน่งของแอนติเจนยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีรายงานตรวจพบแอนติบอดีต่อฮิวแมนแอลฟา 6 อินทีกริน (human $\alpha 6$ integrin subunit)^(9,10)
2. แอนติลามินิน 5 มีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ (Anti-laminin 5 mucous membrane pemphigoid) ชื่อเดิมแอนติอีพิลิกรินเพมฟิกอยด์ (anti-epiligrin pemphigoid) โรคนี้พบได้น้อย ผู้ป่วยจะมีรอยโรคทั้งที่เยื่อเมือก และผิวหนัง ผลการตรวจอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยอ้อมเทคนิค salt-spit skin ให้ผลบวกเฉพาะที่ด้านผิวหนัง โดยตรวจพบออโตแอนติบอดีชนิดอิมมูโนโกลบูลินจี (Immunoglobulin G) ต่อเยื่อฐาน (basement membrane) ในปริมาณต่ำ โดยแอนติบอดี

ที่ตรวจพบ ได้แก่ แอนติลามินิน 5 (anti-laminin-5)^(11,12)

3. แอนติบีพีแอนติเจนมีวคัสเมมฟิกอยด์ (Anti-BP antigen mucosal pemphigoid) ผู้ป่วยจะมีรอยโรคทั้งที่เยื่อเมือกช่องปาก และผิวหนัง โดยอาจพบรอยโรคที่เยื่อเมือกอื่นร่วมด้วย การตรวจออโตแอนติบอดีในซีรัมต่อเยื่อฐานมักให้ผลบวกเช่นเดียวกับบูลลัสเพมฟิกอยด์ (bullous pemphigoid; BP) มีรายงานตรวจพบแอนติบอดีต่อบูลลัสเพมฟิกอยด์ แอนติเจน ขนาด 180 kDa (BP180)^(1,9)
 4. เพมฟิกอยด์เกิดที่ตา (Ocular pemphigoid) ผู้ป่วยจะมีรอยโรคที่ตา โดยอาจมีรอยโรคในช่องปากร่วมด้วย จะตรวจพบการสะสมของไฟบริน (fibrin) ในชั้นเนื้อสังตรวจผลการตรวจอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยอ้อมเทคนิค salt-spit skin ให้ผลลบ การตรวจออโตแอนติบอดีในซีรัมต่อบูลลัสเพมฟิกอยด์แอนติเจนมักให้ผลบวก มีรายงานตรวจพบแอนติบอดีต่อฮิวแมนบีตา 4 อินทีกริน (human $\beta 4$ integrin)^(9,13)
 5. มัลติเพิลแอนติเจน (Multiple antigen) จะพบแอนติบอดีต่อแอนติเจนหลายชนิด^(1,9)
 6. แอนติพี 200 เพมฟิกอยด์ (Anti-p200 pemphigoid) จะพบออโตแอนติบอดีต่อโปรตีนขนาด 200 kDa (p200) ของรอยต่อระหว่างหนังแท้กับหนังกำพร้า (dermal-epidermal junction) ซึ่งน่าจะเป็นโปรตีนที่มีความสำคัญกับการยึดติดของเซลล์กับเมทริกซ์ (cell-matrix adhesion) ผลการตรวจอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยอ้อมเทคนิค salt-spit skin พบออโตแอนติบอดีชนิดอิมมูโนโกลบูลินจีที่ด้านผิวหนัง การตรวจทางอิมมูโนอิเล็กตรอน (immunoelectron) พบออโตแอนติบอดีที่รอยต่อระหว่างลามินาลูซิดา (lamina lucida) กับลามินาเดนซา (lamina densa)⁽¹⁴⁾
- สาเหตุและพยากรณ์**
- มีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์จัดอยู่ในกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเองที่ไม่ทราบสาเหตุการเกิดแน่นอน มีรายงานถึงการเกิดโรคนี้สัมพันธ์กับการได้รับยารักษาโรคบางชนิด เช่น ฟูโรซีไมด์ (furosemide) เพนนิซิลลามิน (penicillamine) ซัลฟาซาลาซีน (sulfasalazine) และฟินาซีติน (phenacetin)⁽¹⁵⁾ และโรคนี้อาจพบร่วมกับโรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเองอื่น ๆ นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ของโรคนี้กับ HLA-DR4⁽¹⁶⁾ HLAQB1*03:01 (ชื่อเดิม DQB1*0301) โดยเฉพาะในผู้ป่วยเพมฟิกอยด์เกิดที่ตา⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

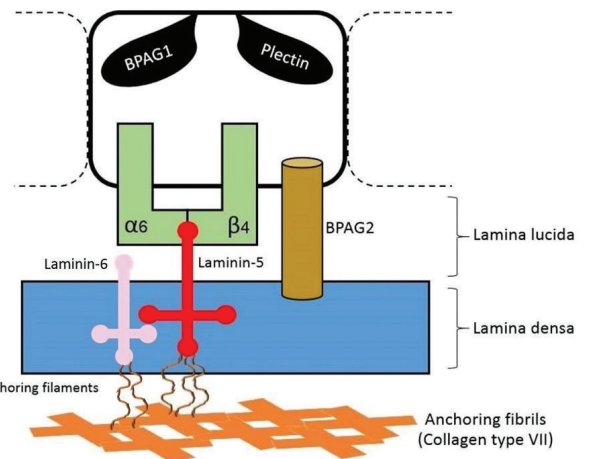
พยาธิกำเนิดของมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ เชื่อว่ามาจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของอโต้แอนติบอดีกับแอนติเจนบริเวณชั้นเยื่อฐาน (basement membrane zone; BMZ) และมีการกระตุ้นคอมพลีเมนต์โดยการกระตุ้นอาจทำให้เกิดการทำลายโดยตรง หรือการกระตุ้นคอมพลีเมนต์จะทำให้เกิดสารสื่อกลาง (mediator) ทำให้มีการดึงให้มีการสะสมของเม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) เข้ามาในบริเวณรอยโรค เม็ดเลือดขาวจะหลั่งเอนไซม์ที่สามารถสลายโปรตีนได้ซึ่งทำให้เกิดการทำลายสิ่งๆตามมาก็คือความสูญเสียการยึดเกาะระหว่างเยื่อผิวกับเยื่อฐานทำให้มีการแยกของเบซิลเซลล์ออกจากเยื่อฐานที่ชั้นลามินาลูซิดา (lamina lucida) นำไปสู่การเกิดตุ่มน้ำใต้ชั้นเยื่อผิว⁽²⁰⁻²³⁾

อโต้แอนติเจนที่ตรวจพบในมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ มีหลากหลาย จากการทบทวนวรรณกรรมพบอโต้แอนติเจนอย่างน้อย 6 ชนิดที่เกี่ยวข้องในมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ ได้แก่ บูลัสเพมฟิกอยด์แอนติเจน 2; BPAg2 (บูลัสเพมฟิกอยด์แอนติเจน ขนาด 180 kDa; BP180)⁽²²⁻²⁷⁾ บูลัสเพมฟิกอยด์แอนติเจน 1; BPAg1 (บูลัสเพมฟิกอยด์แอนติเจน ขนาด 230 kDa; BP230)^(25,27) แอลฟา 6 บีตา 4 อินทีกริน ($\alpha 6 \beta 4$ integrin)^(27,28) ลามินิน 332 (Laminin-332; ชื่อเดิมลามินิน 5)^(25,29) ลามินิน 6 (Laminin-6)^(1,25) และคอลลาเจนชนิด 7 (Type VII collagen)^(1,25) ดังแสดงในตารางที่ 1⁽¹⁾ และรูปที่ 1⁽³⁾ สำหรับอโต้แอนติเจนส่วนใหญ่ที่พบบ่อยในมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ ได้แก่ บูลัสเพมฟิกอยด์แอนติเจน 2⁽²⁵⁻²⁶⁾

ตารางที่ 1 อโต้แอนติเจนที่ตรวจพบในมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ (ดัดแปลงจาก Xu et al., 2013⁽¹⁾)

Table 1 Autoantigens identified in MMP (modified from Xu et al., 2013⁽¹⁾)

อโต้แอนติเจน	บริเวณที่พบ
บูลัสเพมฟิกอยด์แอนติเจน ขนาด 180 kDa (BPAg2; BP180)	เฮมิเดสโมโซม/ ลามินาลูซิดา (เยื่อหุ้มเซลล์) (Hemidesmosome/ lamina lucida (transmembrane))
บูลัสเพมฟิกอยด์แอนติเจน ขนาด 230 kDa (BP230; BPAg1)	เฮมิเดสโมโซม (ภายในเซลล์) (Hemidesmosome; intracellular)
แอลฟา 6 บีตา 4 อินทีกริน ($\alpha 6 \beta 4$ integrin)	เฮมิเดสโมโซม (เยื่อหุ้มเซลล์)
ลามินิน 332 (ชื่อเดิม ลามินิน 5) (Laminin-332; laminin-5)	ลามินาลูซิดาชั้นล่าง (lower lamina lucida)
ลามินิน 6 (Laminin-6)	ลามินาลูซิดาชั้นล่าง (lower lamina lucida)
คอลลาเจนชนิด 7 (Type VII collagen)	ลามินาเดนซา/ ใต้ต่อลามินาเดนซา (Lamina densa/ sub-lamina densa)



รูปที่ 1 แอนติเจนที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ (ดัดแปลงจาก Scully et al., 1999⁽³⁾)

Figure 1 Antigens involved in pathogenesis of MMP (modified from Scully et al., 1999⁽³⁾)

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์การเกิดมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ยังไม่ชัดเจน มีการศึกษาทางระบาดวิทยาในประชากรชาวฝรั่งเศสและเยอรมัน พบอุบัติการณ์ของโรคนี้นี้ประมาณ 1.3-2 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคนต่อปี^(30,31) สำหรับการศึกษาในประชากรชาวอังกฤษ พบอุบัติการณ์การเกิดของมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์เกิดที่ตา 0.8 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคน⁽³²⁾ มี

รายงานว่ามีวัคส์เมมเบรนเพมฟิกอยด์พบได้น้อยกว่าบูลัสเพมฟิกอยด์ประมาณ 7 เท่า⁽³³⁾ แต่พบได้บ่อยกว่าเพมฟิกัส (pemphigus) ถึง 3 เท่า⁽³⁴⁾

โรคนี้อพบได้ในทุกเพศ ทุกเชื้อชาติ ซึ่งจะพบในเพศหญิงมากกว่าชายประมาณ 2 เท่า โดยจะพบมากในผู้ป่วยวัยกลางคนถึงวัยสูงอายุ อายุอยู่ในช่วง 50-80 ปี อาจพบได้ในเด็กแต่พบได้น้อยมากซึ่งอาการจะรุนแรงกว่าในผู้ใหญ่⁽¹⁻⁵⁾

ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะทางคลินิกของมีวัคส์เมมเบรนเพมฟิกอยด์ อาจพบรอยโรคเฉพาะในช่องปาก หรืออาจพบรอยโรคที่ผิวหนังร่วมด้วย นอกจากนี้ยังอาจพบรอยโรคที่เยื่อเมือกอื่น ๆ ได้แก่ เยื่อบุตา (conjunctiva) กล่องเสียง (larynx) คอหอย (pharynx) หลอดอาหาร (esophagus) องคชาติ (penis) ช่องคลอด (vagina) และทวารหนัก (anus) รอยโรควัคส์เมมเบรนเพมฟิกอยด์เวลาหายอาจทำให้เกิดแผลเป็นได้ เยื่อเมือกช่องปากเป็นบริเวณที่พบรอยโรคบ่อยที่สุดโดยพบได้ประมาณร้อยละ 85 รองลงมา ได้แก่ เยื่อบุตา โดยพบได้ร้อยละ 65⁽³⁵⁻³⁶⁾ โดยรอยโรคจะมีลักษณะเป็นตุ่มน้ำใส หรืออาจเป็นตุ่มน้ำที่มีเลือดอยู่ข้างใน (รูปที่ 2) ตุ่มน้ำมักจะแตกออกภายใน 24 ชั่วโมง และจะพบเป็นแผลถลอกมีเนื้อตายปกคลุม รอยโรคจะพบบ่อยบริเวณเหงือกโดยจะพบลักษณะเป็นเหงือกอักเสบหลุดลอกทั่วไปร่วมกับแผลถลอกในผู้ป่วยมีวัคส์เมมเบรนเพมฟิกอยด์ (รูปที่ 3-5) และยังสามารถพบรอยโรคที่บริเวณอื่น ๆ ได้แก่ เยื่อบุกระพุ้งแก้ม (buccal mucosa) ส่วนทบเยื่อเมือกด้านแก้ม (buccal vestibule) (รูปที่ 6) เพดาน (รูปที่ 7) ลิ้น พื้นปาก (floor of the mouth) และริมฝีปาก (lips) (รูปที่ 8) ผู้ป่วยมักจะมีอาการปวดแสบปวดร้อนในช่องปากร่วมด้วย^(1-7,16) รอยโรคจะให้ผลบวกต่อการทดสอบนิโคลสกีไชน์ (Nikolsky's sign) ซึ่งทำได้โดยใช้ด้ามเครื่องมือกดโดยออกแรงเบา ๆ บนเนื้อเยื่อช่องปากตำแหน่งที่ไม่พบรอยโรค ถ้าให้ผลบวกจะพบมีการสร้างตุ่มน้ำขึ้นมาหรืออาจพบเป็นรอยถลอกแดงในบริเวณที่กด⁽³⁷⁾



รูปที่ 2 ตุ่มน้ำที่มีเลือดบริเวณเยื่อบุกระพุ้งแก้มในผู้ป่วยมีวัคส์เมมเบรนเพมฟิกอยด์
Figure 2 An intact blood-filled blister on the buccal mucosa in a patient with MMP.



รูปที่ 3 เหงือกอักเสบหลุดลอกทั่วไปร่วมกับแผลถลอกในผู้ป่วยมีวัคส์เมมเบรนเพมฟิกอยด์
Figure 3 Generalized desquamative gingivitis and ulcers in a patient with MMP.



รูปที่ 4 รอยโรคของมีวัคส์เมมเบรนเพมฟิกอยด์บริเวณเหงือกแสดงลักษณะเหงือกอักเสบหลุดลอกและแผล
Figure 4 Gingival lesions of MMP showing desquamative gingivitis and ulceration.



รูปที่ 5 เหงือกอักเสบหลุดลอกบริเวณเหงือกของฟันหน้าล่าง ในผู้ป่วยมีวคัลเมมเบรนเพมฟิโกอยด์

Figure 5 Desquamative gingivitis on the gingiva of lower anterior teeth in a patient with MMP.



รูปที่ 8 มีวคัลเมมเบรนเพมฟิโกอยด์บริเวณริมฝีปากล่าง พบตุ่มน้ำที่แตกออก และแผลตกสะเก็ด

Figure 8 MMP of the lower lip presenting as a ruptured blister and crust.



รูปที่ 6 แผลคลุมด้วยเยื่อเทียมบริเวณเหงือก และส่วนทบเยื่อเมือกด้านแก้มในผู้ป่วยมีวคัลเมมเบรนเพมฟิโกอยด์

Figure 6 An ulcer covered by pseudomembrane on the gingiva and buccal vestibule in a patient with MMP.



รูปที่ 7 มีวคัลเมมเบรนเพมฟิโกอยด์บริเวณเพดานแสดงลักษณะตุ่มน้ำที่แตกออก

Figure 7 MMP of the palatal mucosa showing a ruptured blister.

รอยโรคที่ตาพบได้บ่อยเป็นอันดับสองรองจากรอยโรคในช่องปาก รอยโรคบริเวณนี้สำคัญมากด้วยเหตุที่อาจทำให้ผู้ป่วยตาบอดได้ อาการมักจะเริ่มจากเยื่อตาอักเสบ (conjunctivitis) ร่วมกับอาการปวดแสบปวดร้อน ระคายเคือง และมีน้ำตาไหลมากกว่าปกติ ตุ่มน้ำใสพบได้น้อยมาก ส่วนใหญ่จะพบเป็นแผล ซึ่งถ้าไม่รักษาโรคระยะท้ายจะเกิดแผลเป็น อาจส่งผลให้ทำให้เยื่อตาบริเวณเปลือกตาและตาขาวติดกัน (symblepharon) หรือเกิดการยึดติดของขอบตาบนและล่าง (ankyloblepharon) การหดตัวของเยื่อตามีผลทำให้เกิดการดึงรั้งของขอบเปลือกตาอาจทำให้เกิดภาวะหนังตาม้วนเข้าใน (entropion) ทำให้เกิดขนตาคด (trichiasis) ทำให้ขนตาที่มกระจกตา ซึ่งอาจส่งผลให้ตาบอดได้^(2,3,16) สำหรับรอยโรคที่ผิวหนังและเยื่อเมือกอื่น ๆ พบได้ไม่บ่อย รอยโรคที่ผิวหนังมักจะพบที่ใบหน้า หนังศีรษะ แขน และขา โดยไม่มีลักษณะชี้เฉพาะแน่นอน อาจพบเป็นตุ่มน้ำ รอยแดงถลอก แผล หรือแผลตกสะเก็ด (รูปที่ 9) โดยการหายของแผลอาจพบเป็นแผลเป็นหรือไม่ก็ได้⁽¹⁻⁴⁾ รอยโรคที่หลอดอาหารอาจทำให้ผู้ป่วยมีการกลืนลำบาก (dysphagia) หรือมีอาการกลืนเจ็บ (odynophagia) รอยโรคที่อวัยวะสืบพันธุ์จะพบเป็นแผลถลอกที่เยื่อเมือก และอาจทำให้มีความบกพร่องทางเพศเนื่องจากความเจ็บปวดบริเวณแผล⁽¹⁻⁴⁾



รูปที่ 9 แผลตกสะเก็ดบริเวณผิวหนังในผู้ป่วยมีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์

Figure 9 A crust on the skin in a patient with MMP.

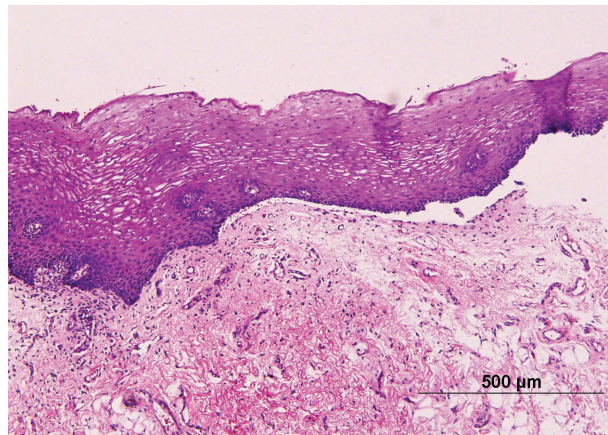
การวินิจฉัยโรค

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจะพิจารณาจากลักษณะทางคลินิก โดยจะพบเป็นโรคตุ่มน้ำเรื้อรังที่พบบริเวณเยื่อเมือกต่าง ๆ โดยอาจจะพบรอยโรคที่ผิวหนังหรือไม่ก็ได้ การหายของแผลซึ่งอาจพบแผลเป็น ร่วมกับลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาและอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยตรง^(1-4,8)

สำหรับการให้การวินิจฉัยโรคด้วยการตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา และอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์จะไม่เลือกตัดชิ้นเนื้อบริเวณแผล เพราะบริเวณนี้จะแสดงถึงการฉีกขาดของเยื่อผิว บริเวณที่เหมาะสมในการตัดชิ้นเนื้อคือบริเวณข้างหรือรอบ ๆ รอยโรค และควรหลีกเลี่ยงการตัดชิ้นเนื้อบริเวณเหงือก เพราะการอักเสบของเหงือกอาจทำให้เกิดความผิดพลาดในการอ่านและแปลผลได้^(1,3) ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้กระตุ้นให้เกิดตุ่มน้ำโดยการกดเบา ๆ ด้วยด้ามเครื่องมือก่อนจะทำการตัดชิ้นเนื้อ⁽³⁵⁾

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของมีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ จะพบเป็นตุ่มน้ำบริเวณใต้ชั้นเบซิลเซลล์ (basal cell) ของเยื่อผิว โดยพบการแยกชั้นที่ตำแหน่งเยื่อฐานและจะพบของเหลวอยู่ในตุ่มน้ำ (รูปที่ 10) สำหรับในชั้นลามินาโพรเปรีย (lamina propria) จะพบเซลล์อักเสบชนิดต่างๆ ได้แก่ ลิมโฟไซต์ (lymphocytes) พลาสมาเซลล์ (plasma cells) อีโอซิโนฟิล (eosinophils) และนิวโทรฟิล (neutrophils) สะสมอยู่⁽¹⁻⁶⁾



รูปที่ 10 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของมีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ พบการแยกในชั้นใต้เยื่อผิวที่ตำแหน่งเยื่อฐาน

Figure 10 Histopathologic features of MMP showing subepithelial separation at the level of the basement membrane.

การตรวจอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์

ลักษณะอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยตรงของรอยโรคจะพบแอนติบอดีชนิดอิมมูโนโกลบูลินจี (ร้อยละ 97) และอาจพบอิมมูโนโกลบูลินเอ (ร้อยละ 27) รวมทั้งคอมพลีเมนต์ C3 (ร้อยละ 78) การตรวจพบมีปฏิกิริยาต่อเยื่อฐานโดยจะพบการสะสมแบบเป็นเส้น (linear pattern)^(1,3,24)

สำหรับการตรวจอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยอ้อม ด้วยเทคนิคมาตรฐานมักให้ผลลบหรือผลบวกที่มีไตเตอร์ต่ำ (low titers)^(1,3,24)

การวินิจฉัยแยกโรค

ลักษณะทางคลินิกของมีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ ต้องให้การวินิจฉัยแยกโรคกับโรคในกลุ่มตุ่มน้ำหรือแผลถลอกอื่น ๆ ได้แก่ เพมฟิกัสวัลการิส (pemphigus vulgaris) บูลลัสเพมฟิกอยด์ (bullous pemphigoid) อีริทีมามัลติฟอร์เม (erythema multiforme) และไลเคนแพลานัสชนิดแผลถลอก (ulcerative lichen planus)^(1,3,7,38)

มีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ และบูลลัสเพมฟิกอยด์ จะมีผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา และอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยตรงเหมือนกัน ดังนั้นการวินิจฉัยแยกโรคจะพิจารณาจากตำแหน่งที่พบรอยโรค และผลการตรวจทางอิมมูโนฟลูออ

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปของเพมฟิกัส มิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ และบูลลัสเพมฟิกอยด์

Table 2 General features of pemphigus, mucous membrane pemphigoid and bullous pemphigoid

ลักษณะ	เพมฟิกัส	มิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์	บูลลัสเพมฟิกอยด์
ออโตแอนติบอดีในซีรัม	พบ (ร้อยละ 80-90)	ไม่พบ	พบ (ร้อยละ 50-90)
ออโตแอนติบอดีที่ติดกับเนื้อเยื่อ	พบชนิด IgG, IgM และ C3	พบชนิด IgG และ C3	พบชนิด IgG และ C3
เนื้อเยื่อเป้าหมาย	เดสโมโซม	เยื่อฐาน (ลามินาลูซิดาล่าง)	เยื่อฐาน (ลามินาลูซิดาบน)
ลักษณะตุ่มน้ำ	ตุ่มน้ำภายในชั้นเยื่อบุผิว	ตุ่มน้ำใต้ชั้นเยื่อบุผิว	ตุ่มน้ำใต้ชั้นเยื่อบุผิว
ตำแหน่งที่พบบ่อย	เยื่อเมือกช่องปาก ผิวหนัง	เยื่อเมือกช่องปาก เยื่อบุตา	ผิวหนัง
นิโคลสกีไชน์	ให้ผลลบ	ให้ผลลบ	ให้ผลลบ

เรสเซนต์โดยอ้อม โดยมีวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ มักพบรอยโรคที่เยื่อเมือก ในขณะที่บูลลัสเพมฟิกอยด์มักพบรอยโรคที่ผิวหนัง และมักจะตรวจไม่พบออโตแอนติบอดีต่อเยื่อฐานในซีรัมในผู้ป่วยมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์^(1,3,7,38)

ลักษณะความแตกต่างระหว่างเพมฟิกัส มิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ และบูลลัสเพมฟิกอยด์ ดังแสดงในตารางที่ 2^(1,3,38)

การรักษา

การรักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ จะพิจารณาจากตำแหน่งและความรุนแรงของโรค โดยจะแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ (low-risk patients) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีรอยโรคเฉพาะเยื่อเมือกช่องปาก หรือมีรอยโรคในช่องปากร่วมกับรอยโรคที่ผิวหนัง ซึ่งมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดแผลเป็นและผลตามทางคลินิกต่ำ และผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (high-risk patients) ได้แก่ ผู้ป่วยที่พบรอยโรคที่เยื่อเมือกอื่น ๆ เช่น เยื่อบุตา คอหอย หลอดอาหาร กล่องเสียง และอวัยวะสืบพันธุ์^(1,8,39)

ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำจะให้การรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ได้แก่ สเตียรอยด์ทาเฉพาะที่ หรือยาด้านแคลซินิวริน (calcineurin inhibitor) ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาเฉพาะที่อาจให้สเตียรอยด์แบบฉีดที่รอยโรค หรือยาทางระบบ สำหรับผู้ป่วยความเสี่ยงสูงจะให้การรักษาด้วยยาทางระบบ ได้แก่ สเตียรอยด์ทางระบบ หรือยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับยาทาเฉพาะที่^(1,6,8,39)

สำหรับผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ผิวหนังหรือเยื่อเมือกอื่น ๆ ร่วม ควรมีการขอคำปรึกษาและให้การรักษาร่วมกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาต่าง ๆ ได้แก่ จักษุแพทย์ (ophthalmologist) อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร (gastroenterologist) แพทย์ด้านโสต นาสิก ลาริงซ์ (otolaryngologist) สูตินรีแพทย์ (gynecologist) และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคผิวหนัง (dermatologist) เนื่องจากรอยโรคมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ สามารถพบได้บ่อยที่เยื่อบุตาซึ่งหากรอยโรคไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดเยื่อบุตาบริเวณเปลือกตาและตาขาวติดกัน ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยตาบอดได้ ดังนั้นควรส่งผู้ป่วยปรึกษาจักษุแพทย์ทุกรายแม้ผู้ป่วยจะไม่มีอาการทางตา^(1-6,39)

การกำจัดสิ่งระคายเคืองเฉพาะที่ เช่น ฟันแหลมคม วัสดุบูรณะฟันแตก และฟันเทียมที่ชำรุด การขูดหินน้ำลาย และรักษาโรคปริทันต์ ร่วมกับให้คำแนะนำการดูแลสุขภาพช่องปากจะช่วยให้รอยโรคตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาดีขึ้น^(1-6,39) Arduino และคณะ ปี 2012 ได้พัฒนาโปรแกรมในการให้คำแนะนำการดูแลสุขภาพช่องปากร่วมกับการรักษาโรคปริทันต์สำหรับผู้ป่วยมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ พบว่าหากผู้ป่วยมีสถานะปริทันต์ที่ดีขึ้นจะส่งผลให้ความเสี่ยงของโรคลดลง⁽⁴⁰⁾

สรุปขั้นตอน และแนวทางการรักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ดังแสดงในรูปที่ 11⁽¹⁾ และตารางที่ 3⁽⁸⁾

ตารางที่ 3 สรุปแนวทางการรักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ (ดัดแปลงจาก Chan et al., 2002⁽⁸⁾)

Table 3 Summary of treatment recommendations for MMP (modified from Chan et al., 2002⁽⁸⁾)

ระดับความรุนแรงของโรค	ข้อพิจารณา	การรักษา
ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง	มีรอยโรคที่ตา อวัยวะสืบพันธุ์ หลอดอาหาร และกล่องเสียง ร่วมด้วย <i>หรือ</i> รอยโรคมีการลุกลามรวดเร็ว	กรณีโรคมีความรุนแรงมาก - เพร์ดนิโซโลน (0.5-1.5 มก./กก./วัน) ร่วมกับ ไซโคลฟอสฟาไมด์ (1-2 มก./กก./วัน) <i>หรือ</i> การรักษาทางเลือกอื่นๆ - อะซาไทโอพรีน (1-2 มก./กก./วัน) *โดยควรตรวจระดับไทโอพิวรีน เมธิลทรานสเฟอร์เรส (TPMT) ก่อนเริ่มจ่ายยา หากมีค่าต่ำอาจแสดงถึงภาวะไขกระดูกถูกกด จากยา หรือภาวะไม่พึงประสงค์อื่นๆ - ไมโคฟีโนเลตโมฟีทิล (1-2 กรัม/วัน แบบแบ่งรับประทาน) กรณีโรคมีความรุนแรงน้อย - แดปโซน (50-200 มก./วัน) *โดยควรตรวจระดับเอนไซม์ G6PD หากมีค่าต่ำอาจมีความเสี่ยงเกิดภาวะโลหิตจางสาเหตุเม็ดเลือดแดงแตก - ซัลฟาไพริดีน (0.25-1 กรัม/วัน) *หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาภายในเวลา 3 เดือน อาจให้ เพร์ดนิโซโลนร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น
ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ	มีรอยโรคในช่องปากเท่านั้น <i>หรือ</i> มีรอยโรคในช่องปากร่วมกับรอยโรคที่ผิวหนัง	สเตียรอยด์ทาเฉพาะที่ความแรงปานกลางถึงสูง *อาจให้ร่วมกับ - แดปโซน (50-200 มก./วัน) <i>หรือ</i> ยากลุ่มซัลฟา - สเตียรอยด์ทางระบบขนาดต่ำ - เตตราไซคลิน (1-2 กรัม/วัน) และนิโคตินาไมด์ (2-2.5 กรัม/วัน) **อาจให้ร่วมกับ - อะซาไทโอพรีน (1-2 มก./กก./วัน) - ไมโคฟีโนเลตโมฟีทิล (1-2 กรัม/วัน แบบแบ่งรับประทาน)

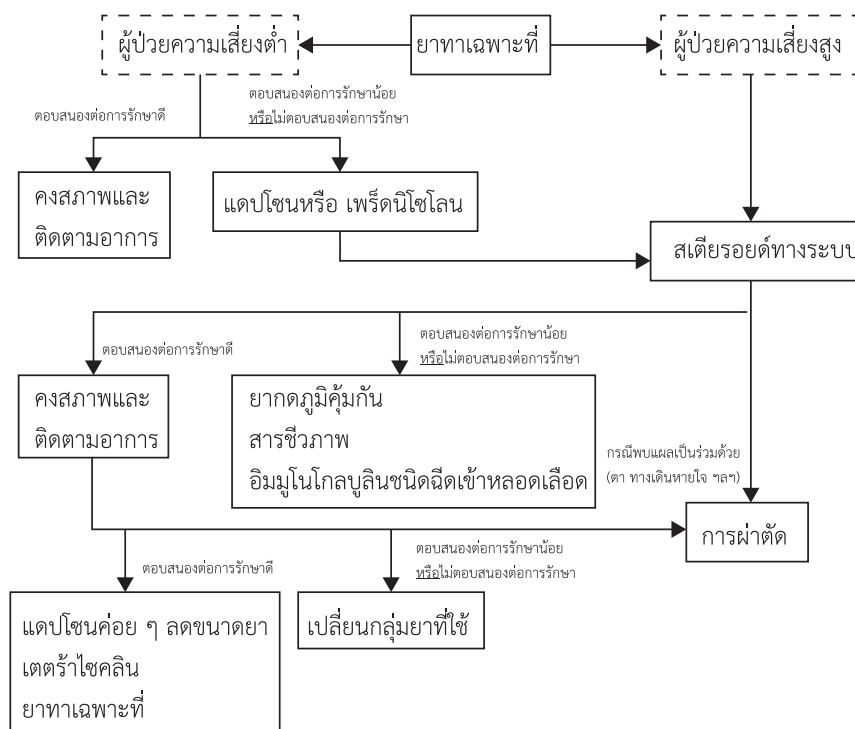
การรักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ ยาเฉพาะที่ สเตียรอยด์เฉพาะที่

สเตียรอยด์ทาเฉพาะที่ที่มีความแรงสูง เช่น ฟลูโอซิโนไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.05 (fluocinonide 0.05%) ฟลูโอซิโนโลนอะเซทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 (fluocinolone acetonide 0.1%) โคลเบทาซอลโพรพิโอเนต ความเข้มข้นร้อยละ 0.05 (clobetasol propionate 0.05%) และเบต้าเมทาโซนไดโพรพิโอเนต ความเข้มข้นร้อยละ 0.05 (betamethasone dipropionate 0.05%) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ที่มีอาการไม่รุนแรง^(1-6,41) ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่เหงือกอาจให้ยาทาเฉพาะที่ร่วมกับถาดให้ยาเฉพาะบุคคล (custom tray)^(1,42) (รูปที่ 12)

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาทาเฉพาะที่อาจให้สเตียรอยด์แบบฉีดที่รอยโรค โดยฉีด ไตรแอมซิโนโลนอะเซทไนด์ (triamcinolone acetonide) ความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณ 0.1 มิลลิลิตรต่อตารางเซนติเมตร ที่รอยโรค⁽¹⁾

ยาด้านแคลซินิวรีน (Calcineurin inhibitors)

ยาด้านแคลซินิวรีน ได้แก่ ทาโครลิมีส (tacrolimus) ไพเมโครลิมีส (pimecrolimus) และไซโคลสปอรีน (cyclosporine) มีประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์เฉพาะที่^(43,44) มีรายงานการใช้ทาโครลิมีสแบบขี้ผึ้ง ความเข้มข้นร้อยละ 0.1⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ และไพเมโครลิมีส แบบครีม ความเข้มข้นร้อยละ 1 ในการรักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์^(43,44)



รูปที่ 11 ขั้นตอนการรักษาโรคผิวหนังแบบรุนแรงเพิ่มเติม (ดัดแปลงจาก Xu et al., 2013⁽¹⁾)

Figure 11 Treatment algorithm for MMP. (modified from Xu et al., 2013⁽¹⁾)



รูปที่ 12 การรักษาโรคเหงือกที่เหงือกด้วยสเตียรอยด์ทาเฉพาะที่ร่วมกับถาดให้ยาเฉพาะบุคคล

Figure 12 Treatment of gingival lesions by topical application of steroids in a custom tray.

ยาทางระบบ

คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid)

คอร์ติโคสเตียรอยด์แบบรับประทานมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคผิวหนังแบบรุนแรงเพิ่มเติมที่เป็นรุนแรง และพบรอยโรคหลายตำแหน่งในช่องปาก⁽¹⁻⁶⁾ แต่ต้องระมัดระวังอาการข้างเคียงจากการใช้ยาสเตียรอยด์ทางระบบ ได้แก่ การคั่งของสารน้ำในร่างกาย ความดันโลหิตสูง น้ำหนักตัว

เพิ่ม ระดับน้ำตาลในเลือดสูง อารมณ์แปรปรวน นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ต้อกระจก (cataract) โรคกล้ามเนื้อ (myopathy) การติดเชื้อ และภาวะการกดต่อมหมวกไต (adrenal suppression) ดังนั้นการให้สเตียรอยด์ทางระบบจึงแนะนำให้ใช้ขนาดยาปานกลางหรือสูงในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ และค่อย ๆ ลดขนาดยาลงช้า ๆ^(1,48)

สำหรับสเตียรอยด์แบบรับประทานที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ เพรีดนิโซน หรือเพรีดนิโซโลน วันละ 0.5-1 มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัมต่อวัน ค่อย ๆ ลดขนาดของยาลง และคงสภาพรอยโรคโดยใช้สเตียรอยด์ทาเฉพาะที่ โดยแนะนำให้ใช้สเตียรอยด์ทางระบบในระยะเวลาที่สั้นที่สุด^(1,3)

แคปไซซิน (Dapsone)

แคปไซซินเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ (sulfonamides) ใช้รักษาโรคเรื้อรัง (leprosy) แคปไซซินสามารถนำมาใช้เป็นยาอย่างเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับสเตียรอยด์แบบรับประทานในการรักษาโรคผิวหนังแบบรุนแรงเพิ่มเติม⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ แคปไซซินออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเคลื่อนที่ของนิวโทรฟิล

(neutrophil) และยับยั้งการสังเคราะห์โปรสตาแกลนดินอี 2 (prostaglandin E2) มีผลลดการอักเสบ ขนาดของยาที่ใช้รักษาคือ 50-200 มิลลิกรัมต่อวัน^(5,49-51) อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อาการคัน ผื่นผิวหนัง ผื่นหนังอักเสบ ตับอักเสบ ปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) โลหิตจางสาเหตุเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) และภาวะแกรนูโลไซด์น้อย (agranulocytosis) แดปโซนมีข้อห้ามใช้ ในผู้ป่วยที่พร่องเอนไซม์กลูโคสซิกซ์ฟอสเฟตดีไฮโดรจีเนส (glucose-6-phosphate dehydrogenase; G6PD) โดยแนะนำให้ตรวจระดับเอนไซม์กลูโคสซิกซ์ฟอสเฟตดีไฮโดรจีเนส หากมีค่าต่ำอาจมีความเสี่ยงเกิดภาวะโลหิตจางสาเหตุเม็ดเลือดแดงแตก⁽⁵⁰⁾

อะซาไทโอพรีน (Azathioprine)

อะซาไทโอพรีนเป็นยากดภูมิคุ้มกัน สามารถนำมาใช้ในการรักษาเสริมกับสเตียรอยด์แบบรับประทาน ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์แค่บางส่วน หรือในรายที่ต้องปรับลดปริมาณสเตียรอยด์เพื่อลดผลเสียจากการใช้ยา อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย พิษต่อตับ กดการทำงานของไขกระดูก และเพิ่มโอกาสติดเชื้อ ขนาดของยาที่ใช้รักษาคือ 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน^(1,3,52,53)

ไซโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide)

ไซโคลฟอสฟาไมด์ เป็นยากดภูมิคุ้มกัน ออกฤทธิ์โดยลดจำนวนของลิมโฟไซต์และลดการสร้างแอนติบอดี ไซโคลฟอสฟาไมด์ร่วมกับสเตียรอยด์แบบรับประทานถูกแนะนำให้ป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยมีดัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ที่มีความเสี่ยงสูง⁽⁸⁾ อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ กระเพาะปัสสาวะอักเสบมีเลือดออก (hemorrhagic cystitis) กดไขกระดูก และการเกิดมะเร็ง ขนาดของยาที่ใช้รักษาคือ 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน^(8,53-55)

ไมโคฟีโนเลตโมฟีทิล (Mycophenolate mofetil)

ไมโคฟีโนเลตโมฟีทิลเป็นยากดภูมิคุ้มกัน ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์อินซิมโนฟอสเฟตดีไฮโดรจีเนส (inosine monophosphate dehydrogenase) มีผลยับยั้งการเติบโตของลิมโฟไซต์ มีรายงานถึงประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้นเมื่อให้

ไมโคฟีโนเลตโมฟีทิลร่วมกับสเตียรอยด์แบบรับประทาน ในการรักษาเม็ดเลือดแดงแตกแบบเรื้อรัง ขนาดของยาที่ใช้รักษา คือ 1-2 กรัมต่อวัน อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อิมมูโนโกลบูลินในเลือดต่ำ (hypogammaglobulinemia) และภาวะหลอดลมพอง (bronchiectasis)^(8,56-58)

เมโทเทรกเซต (Methotrexate)

เมโทเทรกเซตมีประสิทธิผลในการลดการอักเสบในผู้ป่วยที่ต้องปรับลดปริมาณสเตียรอยด์ เมโทเทรกเซตถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาซิคาทริเซียลเพมฟิกอยด์เกิดที่ตาที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง⁽⁵⁹⁾ ขนาดของยาที่ใช้รักษาคือ 12.5-22.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ผมร่วง ปวดท้อง ท้องเสีย กดไขกระดูก พิษต่อตับ และพิษต่อไต⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾

ไซโคลสปอริน (Cyclosporine)

ไซโคลสปอรินสามารถนำมาใช้ในการรักษาเสริมกับสเตียรอยด์แบบรับประทานเพื่อลดปริมาณสเตียรอยด์และผลเสียจากการใช้ยา ยังมีรายงานการใช้ไซโคลสปอรินในการรักษาเม็ดเลือดแดงแตกแบบเรื้อรังจำนวนน้อย⁽⁶¹⁻⁶³⁾ จากการศึกษาของ Foster และคณะ พบว่าไซโคลสปอรินไม่มีประสิทธิผลในการควบคุมอาการของโรคเม็ดเลือดแดงแตกแบบเรื้อรัง⁽⁶⁴⁾ อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ พิษต่อไต ปวดศีรษะ ชัก ความดันโลหิตสูง และภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia)⁽⁶¹⁻⁶³⁾

เตตราไซคลิน (Tetracyclines)

ยาปฏิชีวนะในกลุ่มเตตราไซคลิน มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและกดภูมิคุ้มกัน จึงมีการนำยากลุ่มนี้ ได้แก่ เตตราไซคลิน และมีโนไซคลิน (minocycline) มาใช้เป็นยาทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยเม็ดเลือดแดงแตกที่มีความเสี่ยงต่ำ อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน มีน็ริษะ ภาวะไวแสง (photosensitivity) และการมีสารสีเกิน (hyperpigmentation) ขนาดของยาที่ใช้รักษาคือ เตตราไซคลิน 1500-2000 มิลลิกรัมต่อวัน^(1,8) และมีโนไซคลิน 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน^(1,8,65,66) มีรายงานประสิทธิผลของเตตราไซคลิน ให้ร่วมกับนิโคตินาไมด์ (nicotinamide) ขนาด 500-2500 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษาเม็ดเลือดแดงแตก^(8,67,68)

สารชีวภาพ (Biologics)

สารชีวภาพได้นำมาใช้ในการรักษาโรคของเยื่อเมือกและผิวหนังหลาย ๆ โรค^(69,70) แต่ยังมีการศึกษาที่รายงานถึงความสำเร็จในการใช้สารชีวภาพในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวนไม่มาก⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾ อีทานอร์เซพต์ (etanercept) เป็นยายับยั้งทูเมอร์เนคโครซิสแฟกเตอร์-แอลฟา (TNF-alpha inhibitors) มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾

ริทูซิแมบ (Rituximab) เป็นยาต้านซีดี 20 โมโนโคลนอลแอนติบอดี (anti-CD 20 monoclonal antibody) มีรายงานการใช้ริทูซิแมบร่วมกับอิมมูโนโกลบูลินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด (intravenous immunoglobulin) ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เกิดที่ตาที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาพบว่าสามารถลดการลุกลามของโรคและป้องกันการเกิดตาบอดได้^(76,77) นอกจากนี้ริทูซิแมบยังมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ต่อต่อการรักษาด้วยยาอื่น ๆ⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾

อิมมูโนโกลบูลินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด (Intravenous immunoglobulin)

อิมมูโนโกลบูลินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดสามารถใช้เป็นยาอย่างเดี่ยว หรือใช้เป็นยาเสริมในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์^(76,81) ขนาดของยาที่ใช้รักษาคือ 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยให้ 5 วันติดต่อกัน ทุกๆ 4 สัปดาห์นาน 4-6 เดือน⁽⁷⁶⁾ มีรายงานการใช้อิมมูโนโกลบูลินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพบว่ามีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยในการรักษา⁽²²⁾ อย่างไรก็ตามก็มีรายงานถึงความล้มเหลวในการใช้อิมมูโนโกลบูลินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เกิดที่ตา⁽⁸²⁾

สรุปการศึกษาถึงยาที่ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ดังแสดงในตารางที่ 4^(45,47,49,51,53,55-57,66,71,78,83-88)

ตารางที่ 4 การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยา

Table 4 Pharmacologic treatment of MMP

ยาที่ศึกษา	เอกสารอ้างอิง	ผลการศึกษา
<p>ยาทาเฉพาะที่</p> <p>1. สเตียรอยด์</p> <p>โคลเบทาซอล</p>	<p>Canizares et al., 2006⁽⁷¹⁾</p> <p>Carrozzo et al., 2009⁽⁶⁶⁾</p> <p>Le Roux-Villet et al., 2011⁽⁷⁸⁾</p>	<p>MMP เกิดที่ตาและช่องปาก ให้ร่วมกับอีทานอร์เซพต์ พบว่า 2/3 อาการดีขึ้น และ 1/3 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์</p> <p>MMP เกิดกับช่องปาก ให้ร่วมกับมิโนไซคลิน พบว่า 3/9 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ 2/9 ไม่ตอบสนองต่อยา</p> <p>MMP รุนแรง ให้ร่วมกับริทูซิแมบ พบว่า 17/25 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ และ 10/25 มีการกลับมาเป็นซ้ำหลังหยุดยา</p>
<p>2. ยายับยั้งการทำงานของแคลซิเนวริน</p> <p>ไซโคลสปอริน</p> <p>ทาโครลิมีส</p>	<p>Doycheva et al., 2011⁽⁵⁷⁾</p> <p>Assmann et al., 2004⁽⁴⁷⁾</p> <p>Lee et al., 2011⁽⁴⁵⁾</p>	<p>MMP เกิดที่ตา ให้เสริมกับไมโคฟีโนเลตโมฟีทิล พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการอักเสบที่ตาลดลง</p> <p>MMP เกิดกับช่องปาก พบว่า 2/2 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์</p> <p>MMP เกิดกับช่องปาก ในผู้ป่วย 84 ปี พบว่ารอยโรคหายโดยสมบูรณ์</p>

<p>ยาทางระบบแบบรับประทาน</p> <p>1. สเตียรอยด์ เพริคินิโซโลน</p> <p>2. ยากดภูมิคุ้มกัน ไซโคลฟอสฟาไมด์</p> <p>อะซาไทโอพรีน โมโคฟีโนเลตโมฟีทิล</p> <p>3. ยาปฏิชีวนะ มิโนไซคลิน</p> <p>แคปไซน</p>	<p>Kharfi et al., 2010⁽⁸³⁾</p> <p>Chaidemenos et al., 2011⁽⁸⁴⁾</p> <p>Munyangango et al., 2013⁽⁵⁵⁾</p> <p>Thorne et al., 2008⁽⁵³⁾</p> <p>Thorne et al., 2008⁽⁵³⁾ Chaidemenos et al., 2011⁽⁸⁴⁾</p> <p>Doycheva et al., 2011⁽⁵⁷⁾ Staines et al., 2012⁽⁵⁶⁾</p> <p>Carrozzo et al., 2009⁽⁶⁶⁾</p> <p>Ciarrocca et al., 1999⁽⁵¹⁾</p> <p>Arash and Shirin, 2008⁽⁴⁹⁾</p> <p>Chaidemenos et al., 2011⁽⁸⁴⁾</p> <p>Staines et al., 2012⁽⁵⁶⁾</p>	<p>MMP ในเด็กอายุ 20 เดือน ประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยเพริคินิโซโลน และคงสภาพด้วยแคปไซนและไซโคลสبورินแบบเฉพาะที่</p> <p>MMP รุนแรง พบว่า 1/4 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์เมื่อให้เสริมกับเพริคินิโซน</p> <p>MMP รุนแรง พบว่า 7/13 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ และ 2/13 ต้องหยุดยาเนื่องจากลมโพไซต์ต่ำ</p> <p>MMP เกิดที่ตา รักษาด้วยเพริคินิโซโลนเสริมด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ไซโคลฟอสฟาไมด์ และอะซาไทโอพรีน พบว่า 58/70 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ พบผลข้างเคียง ได้แก่ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 34/70 และมีรายงานการเกิดมะเร็ง 8/70 (ดูผลในไซโคลฟอสฟาไมด์)</p> <p>MMP รุนแรง ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้โมโคฟีโนเลตโมเฟทิลเสริมกับเพริคินิโซน</p> <p>MMP เกิดที่ตา พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีการอักเสบที่ตาลดลง</p> <p>MMP เกิดกับช่องปาก ให้ร่วมกับเพริคินิโซโลนและแคปไซน พบว่า 6/6 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ใน 18 เดือน</p> <p>MMP เกิดกับช่องปาก พบว่า 3/9 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ 2/9 ไม่ตอบสนองต่อยา และ 5/9 หยุดยาจากผลข้างเคียงของยา</p> <p>MMP เกิดกับช่องปาก ให้ร่วมกับสเตียรอยด์เฉพาะที่ พบว่า 7/11 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ และ 4/11 รอยโรคตอบสนองต่อการรักษา</p> <p>MMP เกิดกับช่องปาก ให้ร่วมกับสเตียรอยด์เฉพาะที่ พบว่า 15/15 รอยโรคตอบสนองต่อการรักษา</p> <p>MMP รุนแรง พบว่า 3/10 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์เมื่อใช้เสริมกับเพริคินิโซน</p> <p>MMP เกิดกับช่องปาก ให้ร่วมกับเพริคินิโซโลนและโมโคฟีโนเลตโมฟีทิล พบว่า 6/6 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ใน 18 เดือน</p>
<p>ยาทางระบบแบบฉีด</p> <p>1. สเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน เพริคินิโซโลน ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด ร่วมกับไซโคลฟอสฟาไมด์ ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด</p> <p>2. อิมมูโนโกลบูลิน อิมมูโนโกลบูลิน ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด</p>	<p>Suelves et al., 2013⁽⁸⁵⁾</p> <p>Sami et al., 2004⁽⁸⁶⁾</p> <p>Segura et al., 2007⁽⁸⁷⁾</p>	<p>MMP เกิดที่ตา พบว่า 54/65 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ 3/54 มีรายงานการเกิดมะเร็ง</p> <p>MMP เกิดที่ตา พบว่า 10/10 รอยโรคดีขึ้นในช่วงแรก 8/10 การมองเห็นชัดเจนขึ้นและโรคไม่ลุกลาม และ 2/10 ถอนตัวระหว่างการศึกษ</p> <p>MMP รุนแรง พบว่า 1/4 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ 2/4 รอยโรคหายบางส่วน และ 1/4 ไม่ตอบสนองต่อการรักษา</p>

<p>3. สารชีวภาพ</p> <p>ริทูซิแมบ ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด</p> <p>อีทานอร์เซพต์ ชนิดฉีดใต้ผิวหนัง</p>	<p>Lourari et al., 2011⁽⁸⁸⁾</p> <p>Le Roux-Villet et al., 2011⁽⁷⁸⁾</p> <p>Canizares et al., 2006⁽⁷¹⁾</p>	<p>MMP รุนแรง พบว่า 4/6 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์</p> <p>MMP รุนแรง พบว่า 17/25 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์ และ 10/25 มีการกลับมาเป็นซ้ำหลังหยุดยา</p> <p>MMP เกิดที่ตาและช่องปาก ให้ร่วมกับสเตียรอยด์เฉพาะที่ พบว่า 2/3 อากาเรตขึ้น และ 1/3 รอยโรคหายโดยสมบูรณ์</p>
---	---	--

การรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยา

การผ่าตัด (Surgery)

การผ่าตัดไม่สามารถรักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ให้หายได้ แต่สามารถป้องกันอาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่น ตาบอด ทางเดินหายใจตีบ และการหดรั้งของหลอดอาหารและทวารหนัก และการผ่าตัดช่วยคืนสภาพการทำหน้าที่ของร่างกายและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย^(1,89,90)

เลเซอร์ (Laser)

เลเซอร์ระดับต่ำ (Low-level laser) มีประสิทธิภาพในการรักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ โดยจะช่วยการหายของแผลดีขึ้น^(91,92) มีรายงานการใช้เลเซอร์ระดับต่ำร่วมกับสเตียรอยด์เฉพาะที่ในการรักษารอยโรคในช่องปากของมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์⁽⁹²⁾

ข้อแนะนำผู้ป่วยมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์^(1-6,38)

1. มิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์เป็นโรคเรื้อรัง ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ และโรคนี้ไม่ใช่โรคติดต่อ
2. ผู้ป่วยควรได้รับการกำจัดหินน้ำลาย รักษาโรคปริทันต์ และกำจัดสิ่งระคายเคือง ร่วมกับสอนการดูแลสุขภาพช่องปาก
3. ควรระวังการบาดเจ็บ (trauma) เพราะจะทำให้เกิดตุ่มน้ำ หรือแผลถลอกได้
4. แนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาโรค รวมทั้งอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
5. แนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับการดูแลแผล
6. รอยโรคที่ตาถ้าไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดแผลเป็น ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยตาบอดได้

บทสรุป

มิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ เป็นโรคที่มีความผิดปกติแสดงลักษณะเป็นตุ่มน้ำใต้เยื่อบุผิว ซึ่งมักพบที่เยื่อเมือกช่องปาก และเยื่อบุตา โรคนี้จะพบบ่อยในเพศหญิงวัยกลางคนถึงวัยสูงอายุ ลักษณะรอยโรคในช่องปากจะพบเป็นเหงือกอักเสบหลุดลอก ร่วมกับแผลถลอกซึ่งเป็นผลมาจากการแตกออกของตุ่มน้ำ การรักษาจะพิจารณาจากความรุนแรงของโรคโดยสเตียรอยด์ และยากดภูมิคุ้มกันเป็นยาหลักที่ใช้รักษามิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รศ. ทพญ. วัชรารัตน์ ทศพร และ ทพญ. ณิชชา โกมลมาลัย ที่ให้คำแนะนำในการเขียนบทความและให้ความอนุเคราะห์ในการเตรียมรูปภาพทางจุลพยาธิวิทยา

เอกสารอ้างอิง

1. Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am* 2013; 57: 611-630.
2. Di Zenzo G, Carrozzo M, Chan LS. Urban legend series: mucous membrane pemphigoid. *Oral Dis* 2014; 20: 35-54.
3. Scully C, Carrozzo M, Gandolfo S, Puiatti P, Monteil R. Update on mucous membrane pemphigoid: a heterogeneous immune-mediated subepithelial blistering entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 56-68.
4. Scully C, Lo Muzio L. Oral mucosal diseases: mucous membrane pemphigoid. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 358-366.

5. Sollecito TP, Parisi E. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 91-106.
6. Bagan J, Lo Muzio L, Scully C. Mucosal disease series. Number III. Mucous membrane pemphigoid. *Oral Dis* 2005; 11(4): 197-218.
7. ฐิติกานต์ เหล่าธรรมทัศน์. มีวคัส เมมเบรน เพมฟิกอยด์. ใน กอบกาญจน์ ทองประสม (บรรณาธิการ). *เวชศาสตร์ช่องปากขั้นสูง*. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2552: 205-222.
8. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138(3): 370-379.
9. Rashid KA, Gurcan HM, Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2631-2636.
10. Bhol KC, Goss L, Kumari S, Colon JE, Ahmed AR. Autoantibodies to human alpha6 integrin in patients with oral pemphigoid. *J Den Res* 2001; 80: 1711-1715
11. Domloge-Hultsch N, Gammon W, Briggaman R, Gil S, Carter W, Yancey K. Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is a target in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering skin disease. *J Clin Invest* 1992; 90: 1628-1633.
12. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Yancey KB. Anti epiligrin cicatricial pemphigoid: clinical findings, immunopathogenesis, and significant associations. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 177-186.
13. Chan RY, Bhol K, Tesavibul M, et al. The role of antibody to human beta4 integrin in conjunctival basement membrane separation: possible in vitro model for ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2283-2290.
14. Egan CA, Yee C, Zillikens D, Yancey KB. Anti-p200 pemphigoid: diagnosis and treatment of a case presenting as an inflammatory subepidermal blistering disease. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 786-789.
15. Vassileva S. Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol* 1998; 16: 379-387.
16. Bruch-Gerharz D, Hertl M, Ruzicka T. Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 191-200.
17. Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8569-8571.
18. Ahmed AR, Foster S, Zaltas M, et al. Association of DQw7 (DQB1*0301) with ocular cicatricial pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 11579-11582.
19. Carrozzo M, Fasano ME, Broccoletti R, et al. HLA-DQB1 alleles in Italian patients with mucous membrane pemphigoid predominantly affecting the oral cavity. *Br J Dermatol* 2001; 145: 805-808.
20. Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases. Selective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 555-571.
21. Eversole LR. Adhesion molecules and oral mucosal diseases. *Oral Dis* 1996; 2: 185-187.
22. Yeh SW, Usman AQ, Ahmed AR. Profile of autoantibody to basement membrane zone proteins in patients with mucous membrane pemphigoid: long-term follow up and influence of therapy. *Clin Immunol* 2004; 112: 268-272.
23. Carrozzo M, Cozzani E, Broccoletti R, et al. Analysis of antigens targeted by circulating IgG and IgA antibodies in patients with mucous membrane pemphigoid predominantly affecting the oral cavity. *J Periodontol* 2004; 75: 1302-1308.
24. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381: 320-332.

25. Rashid KA, Gurcan HM, Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2631-2636.
26. Balding SD, Prost C, Diaz LA, Bernard P, Bedane C, Aberdam D, Giudice GJ. Cicatricial pemphigoid autoantibodies react with multiple sites on the BP180 extracellular domain. *J Invest Dermatol* 1996; 106(1): 141-146.
27. Leverkus M, Bhol K, Hirako Y, et al. Cicatricial pemphigoid with circulating autoantibodies to beta4 integrin, bullous pemphigoid 180 and bullous pemphigoid 230. *Br J Dermatol* 2001; 145(6): 998-1004.
28. Bhol KC, Goss L, Kumari S, et al. Autoantibodies to human alpha6 integrin in patients with oral pemphigoid. *J Dent Res* 2001; 80: 1711-1715.
29. Kirtschig G, Marinkovich MP, Burgeson RE, Yancey KB. Antibasement membrane autoantibodies in patients with anti-epiligrin cicatricial pemphigoid bind the alpha subunit of laminin 5. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 543-548.
30. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995; 131: 48-52.
31. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, et al. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 434-440.
32. Radford CF, Rauz S, Williams GP, et al. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrising conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1199-1208.
33. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995; 131: 48-52.
34. Daniels TE, Quadra-White C. Direct immunofluorescence in oral mucosal disease: a diagnostic analysis of 130 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51: 38-47.
35. Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol* 2001; 19: 703-711.
36. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111: 45-52.
37. Siegel MA, Balciunas BA. Oral presentation and management of vesiculobullous disorders. *Semin Dermatol* 1994; 13(2): 78-86
38. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral pathology. *Clinical pathologic correlations*. 6th ed. St. Louis: Mo Elsevier/Saunders; 2012: 15-17.
39. Taylor J, McMillan R, Shephard M, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120(2): 161-171.
40. Arduino PG, Lopetuso E, Carcieri P, et al. Professional oral hygiene treatment and detailed oral hygiene instructions in patients affected by mucous membrane pemphigoid with specific gingival localization: a pilot study in 12 patients. *Int J Dent Hyg* 2012; 10: 138-141.
41. Lozada F, Silverman S Jr. Topically applied fluocinonide in an adhesive base in the treatment of oral vesiculoerosive diseases. *Arch Dermatol* 1980; 116(8): 898-901.
42. Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A, et al. Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95(6): 688-692.
43. Fistarol SK, Itin PH. Anti-inflammatory treatment. *Curr Probl Dermatol* 2011; 40: 58-70.
44. Al Johani KA, Hegarty AM, Porter SR, Fedele S. Calcineurin inhibitors in oral medicine. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(5): 829-840.

45. Lee HY, Blazek C, Beltraminelli H, et al. Oral mucous membrane pemphigoid: complete response to topical tacrolimus. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 604–605.
46. Suresh L, Martinez Calixto LE, Radfar L. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with tacrolimus. *Spec Care Dentist* 2006; 26: 66–70.
47. Assmann T, Becker J, Ruzicka T, et al. Topical tacrolimus for oral cicatricial pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 674–676.
48. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol* 2010; 49: 239–248.
49. Arash A, Shirin L. The management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone and topical corticosteroid. *J Oral Pathol Med* 2008; 37:341–344.
50. Rogers RS 3rd, Mehregan DA. Dapsone therapy of cicatricial pemphigoid. *Semin Dermatol* 1988; 7: 201–205.
51. Ciarrocca KN, Greenberg MS. A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 159–163.
52. Kasperkiewicz M, Schmidt E. Current treatment of autoimmune blistering diseases. *Curr Drug Discov Technol* 2009; 6(4): 270-280.
53. Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, Anhalt GJ. Treatment of ocular mucous membrane pemphigoid with immunosuppressive drug therapy. *Ophthalmology* 2008; 115: 2146-2152.
54. Hayashi H, Sakai J, Matsuura H, et al. Cyclophosphamide and amniotic membrane transplantation in the management of ocular disease in a case of antiiepiligrin cicatricial pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e477–479.
55. Munyangango EM, Le Roux-Villet C, Doan S, et al. Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 2013; 168: 381-390.
56. Staines K, Hampton PJ. Treatment of mucous membrane pemphigoid with the combination of mycophenolate mofetil, dapsone, and prednisolone: a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114: e49–56.
57. Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G, et al. Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 431–438.
58. Rallis E, Anyfantakis V. Coexistent psoriasis and bullous pemphigoid responding to mycophenolate mofetil monotherapy. *Skinmed* 2008; 7: 101–102.
59. McCluskey P, Chang JH, Singh R, et al. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111: 796–801.
60. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2009; 116: 2188–2198.
61. Alonso A, Bignone ML, Brunzini M, et al. Ocular autoimmune pemphigoid and cyclosporin A. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34: 113–115.
62. Kacmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010; 117: 576–584.
63. Williams DY, Oziemski M, Varigos G. Cyclosporine therapy of life-threatening cicatricial pemphigoid affecting the respiratory tract. *Int J Dermatol* 1995; 34: 639–641.
64. Foster CS, Neumann R, Tauber J. Long-term results of systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Doc Ophthalmol* 1992; 82: 223–229.
65. Poskitt L, Wojnarowska F. Minimizing cicatricial pemphigoid orodynia with minocycline. *Br J Dermatol* 1995; 132: 784–789.
66. Carrozzo M, Arduino P, Bertolusso G, Cozzani E, Parodi A. Systemic minocycline as a therapeutic option in predominantly oral mucous membrane pemphigoid: a cautionary report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38: 1071-1076.

67. Reiche L, Wojnarowska F, Mallon E. Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 254–257.
68. Sakamoto K, Mori K, Hashimoto T, et al. Antiepileptic cicatricial pemphigoid of the larynx successfully treated with a combination of tetracycline and niacinamide. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1420–1423.
69. O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: principles of use and practical considerations. *Oral Dis* 2012; 18: 525–536.
70. O'Neill ID. Off-label use of biologicals in the management of inflammatory oral mucosal disease. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 575–581.
71. Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, et al. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1457–1461.
72. Cusano F, Iannazzone SS, Riccio G, et al. Coexisting bullous pemphigoid and psoriasis successfully treated with etanercept. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 520.
73. Kennedy JS, Devillez RL, Henning JS. Recalcitrant cicatricial pemphigoid treated with the anti-TNF-alpha agent etanercept. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 68–70.
74. Prey S, Robert PY, Drouet M, et al. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with the tumour necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 74–75.
75. Sacher C, Rubbert A, Konig C, et al. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 113–115.
76. Foster CS, Chang PY, Ahmed AR. Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report. *Ophthalmology* 2010; 117: 861–869.
77. Shetty S, Ahmed AR. Critical analysis of the use of rituximab in mucous membrane pemphigoid: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 499–506.
78. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011; 147: 843–849.
79. Ross AH, Jaycock P, Cook SD, et al. The use of rituximab in refractory mucous membrane pemphigoid with severe ocular involvement. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 421–422.
80. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, et al. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 552–558.
81. Mignogna MD, Leuci S, Piscopo R, et al. Intravenous immunoglobulins and mucous membrane pemphigoid. *Ophthalmology* 2008; 115: 752–752.e1.
82. Iaccheri B, Roque M, Fiore T, et al. Ocular cicatricial pemphigoid, keratomycosis, and intravenous immunoglobulin therapy. *Cornea* 2004; 23: 819–822.
83. Kharfi M, Khaled A, Anane R, Fazaa B, Kamoun MR. Early onset childhood cicatricial pemphigoid: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 119–124.
84. Chaidemenos G, Sidiropoulos T, Katsioulas P, Koussidou-Eremondi T. Colchicine in the management of mucous membrane pemphigoid. *Dermatol Ther* 2011; 24: 443–445.
85. Suelves AM, Arcinue CA, Gonzalez-Martin JM, Kruh JN, Foster C. Analysis of a novel protocol of pulsed intravenous cyclophosphamide for recalcitrant or severe ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2013; 120: 1201–1209.
86. Sami N, Letko E, Androudi S, Daoud Y, Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up. *Ophthalmology* 2004; 111: 1380–1382.

87. Segura S, Iranzo P, Martinez-de Pablo I, et al. High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases: evaluation of its use in 19 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 960-967.
88. Lourari S, Herve C, Doffoel-Hantz V, et al. Bullous and mucous membrane pemphigoid show a mixed response to rituximab: experience in seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1238-1240.
89. Trimarchi M, Bellini C, Fabiano B, et al. Multiple mucosal involvement in cicatricial pemphigoid. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29: 222-225.
90. Higgins TS, Cohen JC, Sinacori JT. Laryngeal mucous membrane pemphigoid: a systematic review and pooled-data analysis. *Laryngoscope* 2010; 120: 529-536.
91. Cafaro A, Broccoletti R, Arduino PG. Low-level laser therapy for oral mucous membrane pemphigoid. *Lasers Med Sci* 2012; 27: 1247-1250.
92. Yilmaz HG, Kusakci-Seker B, Bayindir H, et al. Low-level laser therapy in the treatment of mucous membrane pemphigoid: a promising procedure. *J Periodontol* 2010; 81: 1226-1230.