

เพมฟิกัสวัลการิสในช่องปาก Oral Pemphigus Vulgaris

สุรวุฒน์ พงษ์ศิริเวทย์¹, วีระยุทธ กุณทรนिरานันต์², วชิราภรณ์ ทศพร¹

¹ภาควิชาทันตวิทยา-พยาธิวิทยาช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลศรีส้างวัลย์ จังหวัดแม่ฮ่องสอน

Surawut Pongsiriwet¹, Theerayuth Kuntharaniranan², Wacharaporn Thosaporn¹

¹Department of Odontology and Oral Pathology, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University

²Dental Department, Srisangwal Hospital, Maehongson Province

ชม.ทันตสาร 2551; 29(2) : 15-25

CM Dent J 2008; 29(2) : 15-25

บทคัดย่อ

เพมฟิกัสวัลการิสเป็นโรคภูมิคุ้มกันต้านทานเนื้อเยื่อตัวเองที่มีลักษณะเป็นตุ่มน้ำชนิดที่เกิดในชั้นเยื่อเมือกชั้นตื้นที่สามารถเกิดได้ทั้งบริเวณผิวหนัง และเยื่อเมือกต่างๆ เยื่อเมือกช่องปากเป็นบริเวณที่พบรอยโรคบ่อย และอาจพบรอยโรคในช่องปากเป็นอาการเริ่มแรกของโรค รอยโรคในช่องปากจะมีลักษณะเริ่มแรกเป็นตุ่มน้ำใส หลังจากนั้นตุ่มน้ำจะแตกออกเป็นแผลเจ็บปวด การให้การวินิจฉัยโรคเพมฟิกัสวัลการิสจะขึ้นกับการตรวจรอยโรคทางคลินิก ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา และลักษณะทางภูมิคุ้มพยาธิวิทยา สเตียรอยด์ทางระบบเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาเพมฟิกัสวัลการิส บทความนี้ได้รวบรวมและเรียบเรียงเกี่ยวกับสาเหตุพยาธิกำเนิด ลักษณะทางคลินิก การให้การวินิจฉัยโรค และการรักษาเพมฟิกัสวัลการิส

คำไชรหัส: เพมฟิกัสวัลการิส สเตียรอยด์

Abstract

Pemphigus vulgaris (PV) is a chronic autoimmune intraepithelial vesiculobullous disease of the skin and mucous membranes. PV commonly affects the oral mucosa and it can be the initial site of presentation. Oral lesions present as painful ulcers preceded by bullae. The diagnosis of PV is based on clinical, histopathologic and immunopathologic examination. Systemic steroids are the mainstay of treatment for PV. This article reviews the etiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and management of PV.

Key Words: pemphigus vulgaris, steroids

บทนำ

เพมฟิกัสเป็นโรคที่มีความผิดปกติที่แสดงลักษณะเป็นตุ่มน้ำของผิวหนัง และเยื่อเมือก เกิดจากภูมิคุ้มกันต้านทานเนื้อเยื่อตัวเองในชั้นเยื่อเมือก ทำให้เกิดตุ่มน้ำชนิดในชั้นเยื่อเมือก (intraepithelium bullae) ซึ่งมีลักษณะเฉพาะทางจุลพยาธิวิทยาคือตรวจพบการแยกชั้นของเยื่อ

เมือก และการตรวจทางภูมิคุ้มโนฟลูออเรสเซนซ์ (immunofluorescence) ของรอยโรคจะพบแอนติบอดี (antibody) ชนิดภูมิโนโกลบูลินจี (immunoglobulin G; IgG) เกาะติดบริเวณสารยึดต่อระหว่างเซลล์ (intercellular substance) ของเยื่อเมือก เพมฟิกัสจะแบ่งเป็น 4 ชนิด ได้แก่ เพมฟิกัสวัลการิส (pemphigus vulgaris; PV) เพม-

พิกัสเวจแทนส์ (pemphigus vegetans) เพมพิกัสโฟลิเอเซียส (pemphigus foliaceus) และเพมพิกัสอีรีทีมาโตซัส (pemphigus erythematosis)⁽¹⁻⁶⁾

เพมพิกัสวัลการิสเป็นโรคที่มีความผิดปกติแสดงลักษณะเป็นตุ่มน้ำของผิวหนัง และเยื่อเมือก เป็นเพมพิกัสชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด

บทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะเพมพิกัสวัลการิส และพารานีโอพลาสติกเพมพิกัส (paraneoplastic pemphigus) ซึ่งเป็นเพมพิกัสชนิดที่พบได้ในช่องปาก

เพมพิกัสวัลการิส

สาเหตุและพยาธิกำเนิด

เพมพิกัสวัลการิสจัดอยู่ในกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันต้านทานเนื้อเยื่อตัวเอง (autoimmune disease) ที่ไม่ทราบสาเหตุการเกิดแน่นอน มีรายงานถึงการเกิดโรคนี้สัมพันธ์กับการได้รับยารักษาโรค เช่น เพนิซิลลามีน (penicillamine) แคปโทพริล (captopril) และกลีเบนคลาไมด์ (glibenclamide)⁽¹⁻⁴⁾

เพมพิกัสวัลการิสเป็นโรคที่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยพันธุกรรม (genetic factor) และเผ่าพันธุ์ โดยจะพบโรคนี้บ่อยในชนชาติยิวแอสเคเนซิก (Ashkenazic Jews) ประชากรแถบเมดิเตอร์เรเนียน (Mediterranean) และแถบเอเชียใต้ และพบความสัมพันธ์ของโรคนี้กับการมีฮิวแมนลิวโคไซต์แอนติเจน (human leukocyte antigen; HLA) จำเพาะบางชนิด ได้แก่ HLA-DR4, HLA-DRw14 และ DRw6^(4,7-9) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์กับ HLA-B15 family ในผู้ป่วยเพมพิกัสวัลการิสชาวญี่ปุ่น⁽¹⁰⁾

โรคนี้อาจพบร่วมกับโรคภูมิคุ้มกันต้านทานเนื้อเยื่อตัวเองอื่นๆ ได้แก่ โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดร้าย (myasthenia gravis) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ลูปัสอีรีทีมาโตซัส (lupus erythematosus) และกลุ่มอาการไซเกรนส์ (Sjögren's syndrome)⁽²⁻⁴⁾

เพมพิกัสวัลการิสเป็นโรคตุ่มน้ำที่เกิดขึ้นภายในชั้นเยื่อเมือก ที่เกี่ยวข้องกับออโตแอนติบอดี (autoantibodies) ที่ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต้านทานตัวเองต่อแอนติเจนของเซลล์เยื่อเมือก ได้แก่ เดสโมเกริน 1 และ 3 (desmoglein 1,3; Dsg1,3)^(4,11,12) ทำให้เกิดการทำลายโปรตีนที่ใช้ยึดระหว่างเซลล์บริเวณช่องว่างระหว่างเซลล์ และเกิดการ

สูญเสียการยึดเกาะระหว่างเซลล์ ที่เรียกว่า อะแคนโทไลซิส (acantholysis) ทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคที่เป็นตุ่มน้ำระหว่างเซลล์เยื่อเมือก มีผลทำให้เซลล์เยื่อเมือกแยกออกจากกัน ซึ่งพบลักษณะเป็นอะแคนโทไลติกเซลล์ (acantholytic cells)⁽¹⁻⁴⁾

จากการศึกษาการตรวจแอนติบอดีต่อเดสโมเกริน 1 และ 3 ในผู้ป่วยเพมพิกัสวัลการิสพบว่าในผู้ป่วยที่มีรอยโรคเฉพาะที่เยื่อเมือกจะตรวจพบแอนติบอดีต่อเดสโมเกริน 3 แต่ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคทั้งเยื่อเมือก และผิวหนังจะตรวจพบแอนติบอดีต่อทั้งเดสโมเกริน 1 และ เดสโมเกริน 3⁽¹¹⁾

ออโตแอนติบอดีที่เกี่ยวข้องกับกลไกการทำลายในโรคเพมพิกัสวัลการิส ได้แก่ อิมมูโนโกลบูลินจี 1 และ 4 (IgG1, IgG4) โดยการที่ออโตแอนติบอดีจับกับเดสโมเกรินจะไปมีผลกระตุ้นคอมพลีเมนต์ (complement) โดยการกระตุ้นอาจทำให้เกิดการทำลายโดยตรง หรือการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ จะทำให้เกิดสารน้ำที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammatory mediators) และมีผลทำลายสารยึดระหว่างเซลล์เยื่อเมือก^(2-4,13)

ระบาดวิทยา

เพมพิกัสวัลการิสพบได้ไม่บ่อยนัก อุบัติการณ์การเกิดโรคยังไม่ชัดเจน แต่มีรายงานว่าเพมพิกัสวัลการิสพบได้ประมาณ 0.1-0.5 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี โรคนี้พบได้ในทุกเพศ ซึ่งจะพบในเพศหญิงเท่ากับชาย แต่ในบางการศึกษาจะพบโรคนี้ในเพศหญิงมากกว่าชายเล็กน้อย เพมพิกัสวัลการิสพบได้บ่อยในชนชาติยิว นอกจากนี้อาจพบในชนชาติอิตาลี กรีก และอาหรับ โดยจะพบมากในผู้ป่วยวัยกลางคน อายุอยู่ในช่วงประมาณ 40-60 ปี อาจพบได้ทั้งก่อนวัยเจริญพันธุ์ และในเด็กแต่พบได้น้อย⁽²⁻⁴⁾

จากการศึกษาข้อมูลทางระบาดวิทยาของผู้ป่วยเพมพิกัสวัลการิสชาวไทยจำนวน 18 ราย พบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 38 ปี และพบในเพศหญิงมากกว่าชายในอัตราส่วน 2:1⁽¹⁴⁾

ลักษณะทางคลินิก

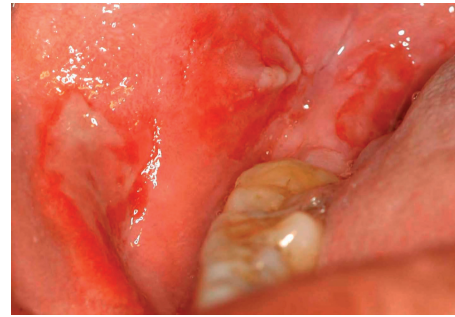
ลักษณะทางคลินิกของเพมพิกัสวัลการิสอาจพบรอย

โรคเฉพาะที่เยื่อเมือกหรืออาจพบรอยโรคที่ผิวหนังร่วมด้วย เยื่อเมือกช่องปากเป็นบริเวณที่พบรอยโรคบ่อย โดยพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 66-90 จะพบรอยโรคในช่องปากระหว่างการเกิดโรค และพบว่าร้อยละ 60 ของผู้ป่วยจะพบอาการในช่องปากเป็นอาการเริ่มแรก บางครั้งรอยโรคในช่องปากอาจเกิดก่อนรอยโรคที่ผิวหนังนานเป็นเดือนๆ^(1-6,15)

รอยโรคในช่องปากจะมีลักษณะเป็นตุ่มน้ำใส ตุ่มน้ำมักจะแตกออกอย่างรวดเร็ว และจะพบเป็นแผลถลอกตื้นๆ จากการหลุดลอกของเนื้อเยื่อบุผิว แผลมีขอบเขตไม่ชัดเจน รอยโรคจะพบบ่อยที่บริเวณเยื่อเมือกแก้ม (buccal mucosa) (รูปที่ 1) เพดานปาก (รูปที่ 2) และริมฝีปาก (รูปที่ 3) รอยโรคที่เหงือกพบได้ไม่บ่อยนัก ซึ่งจะพบลักษณะเป็นเหงือกอักเสบหลุดลอก (desquamative gingivitis) (รูปที่ 4) หรือแผลถลอก (รูปที่ 5)⁽¹⁻⁶⁾

จากการศึกษาของ กอบกาญจน์ ปี 1999 ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยเพมฟิกัสวัลการิสที่มารับการรักษาที่คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จำนวน 8 คน พบว่ารอยโรคในช่องปากส่วนใหญ่จะพบเริ่มแรกที่บริเวณเหงือก และจะเกิดรอยโรคตำแหน่งอื่นๆ ได้แก่ เยื่อเมือกแก้ม ฟันปาก เพดานปาก และลิ้น ตามมา^(6,16) และ การศึกษาของ Iamaroon และคณะ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยเพมฟิกัสวัลการิสชาวไทยที่มารับรักษาที่คลินิกเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ หลายๆ สถาบัน จำนวน 18 ราย พบว่าตำแหน่งที่พบบ่อยในช่องปาก ได้แก่ เหงือก และเยื่อเมือกแก้ม⁽¹⁴⁾

ผู้ป่วยมักจะมีอาการปวดแสบปวดร้อนในช่องปากร่วมด้วย ในรายที่เป็นรุนแรงผู้ป่วยจะเจ็บปวดมาก กลืนอาหารลำบาก และอาจมีอาการเจ็บคอร่วมด้วย รอยโรคจะให้ผลบวกต่อการทดสอบนิโคลสกีไชน์ (Nikolsky's sign) ซึ่งทำได้โดยใช้ด้ามเครื่องมือกดและขูดโดยออกแรงเบาๆ บนเนื้อเยื่อในช่องปากที่ไม่มีรอยโรค (รูปที่ 6) ถ้าให้ผลบวกจะพบมีการสร้างตุ่มน้ำใส หรืออาจพบเป็นรอยถลอกแดงในบริเวณที่กด สำหรับการทดสอบนี้จะไม่จำเพาะเจาะจงสำหรับเพมฟิกัสวัลการิสเท่านั้น การทดสอบนี้ยังให้ผลบวกในโรคอื่นๆ ได้แก่ ปิโนนมิวคัส-เมมเบรนเพมฟิกอยด์ (benign mucous membrane pemphigoid) บูลลัสเพมฟิกอยด์ (bullous pemphigoid)



รูปที่ 1 แผลถลอกหลายแผลบริเวณเยื่อเมือกแก้ม และแผ่นนมท้ายฟันกรามล่างในผู้ป่วยเพมฟิกัสวัลการิส
Figure 1 Multiple ulcers on the buccal mucosa and retromolar pad in a PV patient



รูปที่ 2 รอยถลอกแดงบริเวณเพดานปากในผู้ป่วยเพมฟิกัสวัลการิส
Figure 2 Red erosions on the palate in a PV patient



รูปที่ 3 แผลบริเวณเยื่อเมือกริมฝีปาก และริมฝีปากล่างในผู้ป่วยเพมฟิกัสวัลการิส
Figure 3 Ulcers on the labial mucosa and lower lip in a PV patient



รูปที่ 4 เหงือกอักเสบหลุดลอกในผู้ป่วยเพมฟิกัสวัลการิส
Figure 4 Desquamative gingivitis in a PV patient



รูปที่ 5 เหงือกอักเสบหลุดลอกและแผลถลอกเป็นแอ่งในผู้ป่วยเพมฟิกัสวัลการิส
Figure 5 Desquamative gingivitis with ulcerative craters in a PV patient



รูปที่ 6 การทดสอบนิโคลสกีไชน์ โดยใช้ด้ามกระจกส่องปากกดเบาๆ บนเนื้อเยื่อในช่องปาก
Figure 6 Application of gentle pressure with mouth mirror handle to oral tissue, known as Nikolsky's sign

ไลเคนแพลนัส (lichen planus) อีพิดอร์โมลัยซิสบูลโลซา (epidermolysis bullosa) และอีริทีมามัลติฟอร์เม (erythema multiforme)^(1-4,17)

สำหรับรอยโรคที่ผิวหนังในระยะแรกมักปรากฏเป็นตุ่มน้ำใสลักษณะไม่ตึง (รูปที่ 7) ตุ่มน้ำจะแตกง่ายทำให้เกิดแผลถลอกที่เจ็บปวดและมักขยายขนาดใหญ่เชื่อมกับแผลข้างเคียง ถ้ากดบริเวณตุ่มน้ำใสตุ่มน้ำใสจะขยายขนาด และถ้ากดบริเวณผิวหนังปกติจะเกิดเป็นรอยโรคใหม่ขึ้นมาเรียกว่าผลบวกต่อการทดสอบนิโคลสกีไชน์^(2,3,17)



รูปที่ 7 รอยโรคเพมฟิกัสวัลการิสบริเวณผิวหนัง มีลักษณะเป็นตุ่มน้ำใสลักษณะไม่ตึง
Figure 7 Flaccid bullae on the skin in a PV patient

นอกจากนี้ยังอาจพบรอยโรคที่เยื่อเมือกอื่นๆ ได้แก่ เยื่อเมือกตา (conjunctiva) กล่องเสียง (larynx) คอหอย (pharynx) หลอดอาหาร (esophagus) องคชาต (penis) ช่องคลอด (vagina) และทวารหนัก (anus)⁽²⁻⁴⁾

การให้การวินิจฉัยโรค

การให้การวินิจฉัยโรคจะขึ้นกับการตรวจรอยโรคทางคลินิก ทดสอบนิโคลสกีไชน์ การตรวจทางวิทยาเซลล์ (cytology) ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) และลักษณะทางภูมิคุ้มพยาธิวิทยา (immunopathology)^(2,3,18)

การซักประวัติ และตรวจรอยโรคที่เป็นตุ่มน้ำ

ทันตแพทย์ควรตรวจรอยโรค และซักถามผู้ป่วยให้ได้ข้อมูลที่สำคัญที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค ได้แก่ ลักษณะของรอยโรค จำนวนของรอยโรคว่าเป็นรอยโรคเดี่ยว หรือหลายๆ รอยโรค อยู่กันเป็นกลุ่มหรือกระจาย

ตำแหน่งของรอยโรคในช่องปาก และรอยโรคที่ตำแหน่งอื่นๆ ของร่างกาย เช่น ผิวหนัง รวมทั้งเยื่อเมือกอื่นๆ ได้แก่ เยื่อเมือกตา กล่องเสียง คอหอย หลอดอาหาร อวัยวะสืบพันธุ์ และทวารหนัก รวมทั้งควรซักประวัติอาการของโรค มีอาการเจ็บ ปวดแสบปวดร้อนหรือไม่ ผู้ป่วยเคยมีรอยโรคมาก่อนแล้วหายไปแล้วกลับมาเป็นใหม่ หรือเป็นเรื้อรังไม่เคยหาย รวมทั้งประวัติการเกิดตุ่มน้ำก่อนแล้วแตกเป็นแผล^(1-3,19)

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

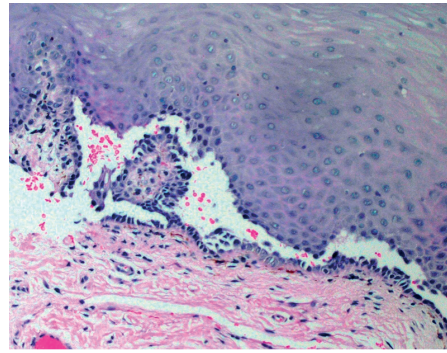
ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเพมฟิกัสวัลการิสพบจะพบลักษณะอะแคนโทไลซิส ทำให้เกิดการแยกชั้นที่เหนือชั้นเบซิลเซลล์ (suprabasal) โดยพบเบซิลเซลล์ยังคงยึดติดกับเบสเม้นต์เมมเบรน (basement membrane) ทำให้เกิดเป็นตุ่มน้ำในชั้นเยื่อเมือก และจะพบของเหลวอยู่ภายในตุ่มน้ำ (รูปที่ 8) เซลล์เยื่อเมือกที่พบในตุ่มน้ำจะมีลักษณะกลม นิวเคลียสใหญ่ และติดสีเข้ม (hyperchromatic staining) เรียกว่าแซงก์เซลล์ (Tzanck cells) หรืออะแคนโทไลติกเซลล์⁽¹⁻⁴⁾ (รูปที่ 9)

สำหรับตุ่มน้ำที่ยังไม่แตกอาจให้การวินิจฉัยโดยวิธีวิทยาเซลล์ โดยการทำให้ตุ่มน้ำแตก และนำของเหลวที่อยู่ข้างในตุ่มน้ำป้ายลงบนแผ่นสไลด์ และนำไปย้อมสีด้วยวิธีพาพานิโคเลา (Papanicolaou stain) โดยเรียกการตรวจนี้ว่าการทดสอบแซงก์ (Tzanck test) ซึ่งลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์จะพบแซงก์เซลล์⁽¹⁻⁴⁾

สำหรับลักษณะภูมิโนฟลูออเรสเซนซ์ของรอยโรคจะพบแอนติบอดีชนิด IgG และคอมพลีเมนต์ C3 มีปฏิกิริยาต่อสารยึดต่อระหว่างเซลล์ของเยื่อเมือก สำหรับการตรวจอโตแอนติบอดีต่อสารยึดต่อระหว่างเซลล์ในซีรัมมักให้ผลบวก^(1,20-22) ปริมาณความเข้มข้นของแอนติบอดีในซีรัม (serum antibody titers) มีประโยชน์ในการใช้ประเมินความรุนแรง และความสำเร็จในการให้การรักษาโรค^(2,23)

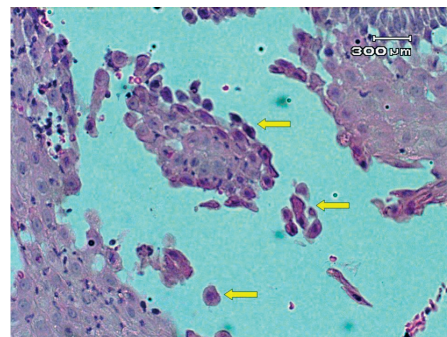
การวินิจฉัยแยกโรค

ลักษณะทางคลินิกของเพมฟิกัสวัลการิสต้องให้การวินิจฉัยแยกโรคกับปีโนนิมัสคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ บูลล์เพมฟิกอยด์ อีริทีมาอีดีฟอรัม และไลเคนแพลนัส



รูปที่ 8 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเพมฟิกัสวัลการิสพบการแยกชั้นของเยื่อเมือกที่เหนือชั้นเบซิลเซลล์ พบเบซิลเซลล์ยังคงยึดติดกับเบสเม้นต์เมมเบรน (ได้รับความอนุเคราะห์จาก ผศ.มิ่งขวัญ ม่วงมณี)

Figure 8 Histopathologic features of PV showing the suprabasal cleft formation with intact basal cell layer (Courtesy of Dr.Mingwan Muangmanee)



รูปที่ 9 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเพมฟิกัสวัลการิส ลูกศรแสดงแซงก์เซลล์ที่ลอยตัวในรอยแยกชั้นของเยื่อเมือก (ได้รับความอนุเคราะห์จาก ผศ.มิ่งขวัญ ม่วงมณี)

Figure 9 Histopathologic features of PV showing Tzanck cells (arrows) sitting within the intraepithelial cleft (Courtesy of Dr.Mingwan Muangmanee)

การให้การวินิจฉัยโรคจะอาศัยลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยา และภูมิโนฟลูออเรสเซนซ์^(1,2)

การรักษา

การให้การวินิจฉัยรอยโรคในช่องปากอย่างถูกต้อง และรวดเร็วจะทำให้ประสบความสำเร็จในการรักษา เนื่องจากรอยโรคในช่องปากมักเกิดในระยะแรกและเกิดก่อนรอยโรคที่ผิวหนัง การรักษาเพมฟิกซ์สัลดการิสมักจะให้สเตียรอยด์ทางระบบ (systemic steroids) แบบรับประทาน ซึ่งการใช้สเตียรอยด์ในการรักษาสามารถลดการเสียชีวิตลงได้มาก แต่จะทำให้เกิดผลแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมาซึ่งเป็นผลจากสเตียรอยด์ ดังนั้นในบางครั้งอาจพิจารณาให้สเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressant) เพื่อลดปริมาณการได้รับสเตียรอยด์⁽¹⁻⁴⁾

ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง และตรวจพบปริมาณความเข้มข้นของอิมมูโนโกลบูลินในซีรัมสูง จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์ทางระบบ โดยอาจใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน แต่ในกรณีที่อาการของโรคไม่รุนแรง และพบรอยโรคเฉพาะในช่องปาก สามารถให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์เฉพาะที่ (topical steroids) แต่จะต้องนัดผู้ป่วยมาตรวจอาการเป็นระยะถ้ารอยโรคมีอาการรุนแรง ให้รักษาด้วยสเตียรอยด์ทางระบบ^(3,24)

สเตียรอยด์ทางระบบที่ใช้ ได้แก่ เพร็ดนิโซน (prednisone) หรือเพรดนิโซโลน (prednisolone) โดยอาจใช้แบบรับประทานอย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับสเตียรอยด์เฉพาะที่ หรือ สเตียรอยด์แบบฉีดที่รอยโรค (intralesional steroids) เพร็ดนิโซน หรือเพรดนิโซโลนแบบรับประทานให้วันละ 40-80 มิลลิกรัม และค่อยๆ ลดขนาดของยา ลง โดยแนะนำให้ลดยาในปริมาณ 5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์^(2-5,25,26) การให้สเตียรอยด์ทางระบบผู้ป่วยอาจเกิดอาการข้างเคียงของยา ได้แก่ การคั่งของสารน้ำในร่างกาย ความดันโลหิตสูง น้ำหนักตัวเพิ่ม ภาวะเลือดมีน้ำตาลมาก (hyperglycemia) อารมณ์แปรปรวน นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ระบายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) และการกดต่อมหมวกไต (adrenal suppression)⁽²⁷⁾

นอกจากนี้ยังมีการให้สเตียรอยด์ทางระบบโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำในการรักษาเพมฟิกซ์สัลดการิสที่มีอาการรุนแรง โดยพบว่าการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพดีในการรักษา และผู้ป่วยตอบสนองการรักษาเร็วกว่าการให้ยาแบบรับประทาน สเตียรอยด์ที่ใช้

ในรูปแบบนี้ที่มีการศึกษา ได้แก่ เบต้าเมทาโซน (betamethasone)⁽²⁸⁾ เมธิลเพรดนิโซน (methylprednisone)⁽²⁹⁾ และเมธิลเพรดนิโซโลน (methylprednisolone)⁽³⁰⁾

สเตียรอยด์เฉพาะที่จะแนะนำให้ใช้ในกรณีที่อาการของรอยโรคไม่รุนแรง พบรอยโรคเฉพาะในช่องปาก และผู้ป่วยมีระดับความเข้มข้นของอิมมูโนโกลบูลินในซีรัมต่ำ⁽²⁴⁾ สเตียรอยด์เฉพาะที่ที่แนะนำให้ใช้ ได้แก่ ฟลูโอซิโนโลน อะเซทาโทไนด์ (fluocinolone acetonide)⁽⁶⁾ ฟลูโอซิโนไนด์ (fluocinonide)⁽³¹⁾ และคลอเบทาโซลโพรพิโอเนต (clobetasol propionate)^(32,33)

ยากดภูมิคุ้มกันมีประสิทธิภาพดีและแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ หรือในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนอาการข้างเคียงของสเตียรอยด์ได้ ยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำในการรักษา ได้แก่ อะซาไทโอพรีน (azathioprine) ซัยโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) และซัยโคลสปอรีน (cyclosporine)^(2-4,34,35)

อะซาไทโอพรีนเป็นยากดภูมิคุ้มกันซึ่งสามารถใช้ในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันตนเองเยื่อตัวเองในช่องปากที่มีอาการรุนแรง รวมทั้งเพมฟิกซ์สัลดการิสด้วย ยานี้จะใช้ในขนาด 1-2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อาการข้างเคียงของยานี้ ได้แก่ พิษต่อตับ ผลต่อไต คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย กดการทำงานของไขกระดูก (bone marrow suppression) ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกิน (leukopenia) ส่งเสริมการติดเชื้อ ภาวะโลหิตจาง (anemia) และภาวะเกล็ดเลือดน้อย (thrombocytopenia) ในผู้ป่วยบางรายอาจพบผื่นผิวหนังเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ รวมทั้งส่งเสริมการเกิดเนื้องอก⁽³⁴⁻³⁷⁾

มีรายงานการศึกษาการใช้ซัยโคลฟอสฟาไมด์ในการรักษาเพมฟิกซ์สัลดการิสในผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ยานี้จะใช้ในขนาด 1.1-1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อาการข้างเคียงของยานี้ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย พิษต่อตับ พิษต่อไต และกดการทำงานของไขกระดูก^(34,35,38,39)

ซัยโคลสปอรีนมีประสิทธิภาพดีในการรักษาเพมฟิกซ์สัลดการิสในผู้ป่วยบางรายโดยให้ใช้ร่วมกับสเตียรอยด์ ยานี้จะใช้ในขนาด 2.5-3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อาการข้างเคียงของยานี้ ได้แก่ ภาวะเลือดมีน้ำตาลมาก ภาวะเลือดมีไขมันมาก (hyperlipidemia) พิษต่อตับ

พิษต่อไต และภาวะกระดูกพรุน^(34,35,40)

แดปโซนเป็นยาในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ (sulfonamides) ใช้ในการรักษาโรคเรื้อน (leprosy) ยานี้สามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคตุ่มน้ำในช่องปาก รวมทั้งเพมฟิกัสวัลการิสด้วย โดยแนะนำให้ใช้ร่วมกับสเตียรอยด์ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลดขนาดสเตียรอยด์ลงได้ ขนาดของยาที่ให้จะให้รับประทานวันละ 50-100 มิลลิกรัม อาการข้างเคียงที่อาจพบได้แก่ การสลายของเม็ดเลือดแดง (hemolysis) อาการคัน ผื่นผิวหนัง ผื่นหนังอักเสบ ตับอักเสบ โรคเส้นประสาทหลายเส้น (peripheral neuropathy) และภาวะแกรนูโลไซต์น้อย (agranulocytosis)^(41,42)

นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ยาอื่นๆ ในการรักษาเพมฟิกัสวัลการิส ได้แก่ อีทรีตินเนต (etretinate)⁽⁴³⁾ มินิซัยคลีน (minocycline)⁽⁴⁴⁾ และ ทาโครลิมุส (tacrolimus)⁽⁴⁵⁾ ซึ่งให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ

มีรายงานการใช้ภูมิโนโกลบูลินแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous immunoglobulin) ในผู้ป่วยเพมฟิกัสวัลการิสบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน โดยพบว่ามีประสิทธิภาพดี และมีความปลอดภัยในการรักษา^(46,47)

การกำจัดสิ่งระคายเคือง หินน้ำลาย และการแนะนำการดูแลรักษาสุขภาพช่องปากจะช่วยให้รอยโรคตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาดีขึ้น^(2-4,48)

ในการดูแลผู้ป่วยโรคนี้จำเป็นต้องดูแลร่วมกับแพทย์เฉพาะทางอื่นๆ ได้แก่ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคผิวหนัง (dermatologist) จักษุแพทย์ (ophthalmologist) และ โสตศอนาสิกแพทย์ (otolaryngologist) รวมทั้งนักวิทยาศาสตร์ต่อมไร้ท่อ (endocrinologist)⁽¹⁻⁶⁾

ข้อแนะนำผู้ป่วยเพมฟิกัสวัลการิส⁽¹⁻⁶⁾

1. เพมฟิกัสวัลการิสเป็นโรคเรื้อรัง ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่สามารถรักษาให้อาการดีขึ้นโดยใช้ยา
2. โรคนี้ไม่ใช่โรคติดต่อ
3. ผู้ป่วยควรได้รับการกำจัดหินน้ำลาย และสิ่งระคายเคือง รวมทั้งสอนการดูแลสุขภาพช่องปาก
4. ควรระวังการบาดเจ็บ (trauma) เพราะจะทำให้เกิดตุ่มน้ำ หรือแผลถลอกได้

5. แนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาโรค รวมทั้งอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

6. แนะนำเกี่ยวกับการดูแลแผลแก่ผู้ป่วย

การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยเพมฟิกัสวัลการิสจะไม่ดีนัก (guarded prognosis) อัตราการเสียชีวิตจากโรคนี้พบได้ประมาณร้อยละ 5-15 ซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนจากการใช้สเตียรอยด์ในปริมาณสูง และการพยากรณ์โรคจะไม่ดีในผู้ป่วยที่เป็นโรครุนแรง และในผู้ป่วยสูงอายุ^(2,3,49)

นอกจากนี้ทันตแพทย์ควรต้องคำนึงว่า อาจพบเพมฟิกัสวัลการิสร่วมกับโรคภูมิคุ้มกันตนเองเยื่อตัวเองอื่นๆ ได้แก่ โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดร้าย โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ลูปัสอีรีทีมาโตซัส และกลุ่มอาการไซเกรนส์ ซึ่งจะมีผลต่อการพยากรณ์ของโรค⁽²⁻⁴⁾

พารานีโอพลาสติกเพมฟิกัส

(Paraneoplastic pemphigus, PNP)

พารานีโอพลาสติกเพมฟิกัสเป็นกลุ่มอาการที่พบได้น้อย โดยจะตรวจพบเพมฟิกัสร่วมกับมะเร็งชนิดอื่นๆ

Anhalt (2004)⁽⁵⁰⁾ ได้กำหนดเกณฑ์ในการให้การวินิจฉัยโรคนี้คือ

1. พบรอยโรคในช่องปาก ทำให้เกิดภาวะปากอักเสบ ลุกลาม (progressive stomatitis) และเจ็บปวด รอยโรคมักพบที่ลิ้น
2. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาพบลักษณะอะแคนโทไลซิส หรือไลเคนอยด์ (lichenoid)
3. ตรวจพบแอนติฟลาคินอโตแอนติบอดี (anti-plakin autoantibodies)
4. พบเนื้องอกเกี่ยวกับเนื้อเยื่อน้ำเหลืองเพิ่มจำนวน (lymphoproliferative neoplasm)

จะพบว่าพารานีโอพลาสติกเพมฟิกัสมีลักษณะร่วมกับเพมฟิกัสวัลการิส คือพบรอยโรคบริเวณเยื่อเมือกช่องปาก รวมทั้งมีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา และภูมิคุ้มกันพยาธิวิทยาเช่นเดียวกับเพมฟิกัสวัลการิส

มีรายงานว่าพารานีโอพลาสติกเพมฟิกัสสามารถเกิดร่วมกับโรคมะเร็งหลายชนิด^(50,51) ได้แก่

1. นอนฮอดจ์กินลิมาโฟมา (Non-Hodgkin's lymphoma)
2. โครนิกลิมโฟไซติกลิวคีเมีย (Chronic lymphocytic leukemia)
3. โรคแคสเทิลแมน (Castleman's disease)
4. เนื้องอกต่อมไทมัส (Thymoma)
5. มะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Sarcomas)
6. มะเร็งตับอ่อน (Pancreatic carcinoma)
7. มะเร็งสควอมนัสเซลล์ของหลอดลม (Bronchogenic carcinoma)
8. มะเร็งเต้านม (Breast carcinomas)

สำหรับการรักษาโรคพารานีโอพลาสติคเพมฟิกัสทำได้ยาก และผลการรักษามักไม่เป็นที่น่าพอใจ การพยากรณ์โรคจะขึ้นกับโรคมะเร็งที่เกิดร่วม การรักษาพารานีโอพลาสติคเพมฟิกัสทำได้โดยให้สเตียรอยด์ทางระบบ และยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ อะซาไทโอพรีน ซัลโคลฟอสฟาไมด์ และซัลโคลสปอริน รวมทั้งมีรายงานการใช้ยา หรือวิธีการรักษาอื่นๆ ได้แก่ แดปโซน อิมมูโนโกลบูลินแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และไฟโตเฟรีซิส (photopheresis) ผู้ป่วยพารานีโอพลาสติคเพมฟิกัสมักพบการติดเชื้อของระบบหายใจ และเสียชีวิตจากระบบหายใจล้มเหลว^(2,52)

สรุป

เพมฟิกัสวัลการิสเป็นโรคที่มีความผิดปกติแสดงลักษณะเป็นตุ่มน้ำชนิดที่เกิดในชั้นเยื่อเมือกบริเวณผิวหนัง และเยื่อเมือก ซึ่งสาเหตุเกิดจากภูมิคุ้มกันต้านทานเนื้อเยื่อตัวเองในชั้นเยื่อเมือก โรคนี้จะพบบ่อยในผู้ป่วยวัยกลางคน ลักษณะรอยโรคในช่องปากจะเป็นแผลถลอกซึ่งเป็นผลตามจากการแตกออกของตุ่มน้ำ การรักษาในปัจจุบันจะทำโดยให้สเตียรอยด์ทางระบบ โดยอาจให้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน โรคนี้อาจพบร่วมกับโรคภูมิคุ้มกันต้านทานเนื้อเยื่อตัวเองอื่นๆ นอกจากนี้อาจพบเพมฟิกัสวัลการิสร่วมกับมะเร็งบางชนิด ซึ่งเรียกกลุ่มอาการนี้ว่าพารานีโอพลาสติคเพมฟิกัส

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผศ. ทพญ. มิ่งขวัญ ม่วงมณี ภาควิชาทันตวิทยา-พยาธิวิทยาช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้คำแนะนำในการเขียนบทความ และให้ความอนุเคราะห์รูปถ่ายทางจุลพยาธิวิทยา

เอกสารอ้างอิง

1. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral pathology. Clinical pathologic correlations*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003: 11-15.
2. Ettlin DA. Pemphigus. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 107-125.
3. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 397-408.
4. Black M, Mignogna MD, Scully C. Number II. Pemphigus vulgaris. *Oral Dis* 2005; 11: 119-130.
5. Scully C, Paes De Almeida O, Porter SR, Gilkes JJ. Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions. *Br J Dermatol* 1999; 140: 84-89.
6. กอบกาญจน์ ทองประสม. รอยโรคในช่องปากที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน. พิมพ์ครั้งที่ 2. สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย: กรุงเทพฯ; 2543: 99-117.
7. Mobini N, Yunis EJ, Alper CA, et al. Identical MHC markers in non-Jewish Iranian and Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris: possible common central Asian ancestral origin. *Hum Immunol* 1997; 57: 62-67.
8. Delgado JC, Yunis DE, Bozón MV, et al. MHC class II alleles and haplotypes in patients with pemphigus vulgaris from India. *Tissue Antigens* 1996; 48: 668-672.

9. Carcassi C, Cottoni F, Floris L, et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in Sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens* 1996; 48: 662-667.
10. Miyagawa S, Niizeki H, Yamashina Y, Kaneshige T. Genotyping for HLA-A, B and C alleles in Japanese patients with pemphigus: prevalence of Asian alleles of the HLA-B15 family. *Br J Dermatol* 2002; 146: 52-58.
11. Harman KE, Gratian MJ, Seed PT, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 236-240.
12. Capon F, Bharkhada J, Cochrane NE, et al. Evidence of an association between desmoglein 3 haplotypes and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2006; 154: 67-71.
13. Ayatollahi M, Joubeh S, Mortazavi H, Jefferis R, Ghaderi A. IgG4 as the predominant autoantibody in sera from patients with active state of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 241-242.
14. Iamaroon A, Boonyawong P, Klanrit P, Prasongtunskul S, Thongprasom K. Characterization of oral pemphigus vulgaris in Thai patients. *J Oral Sci* 2006; 48: 43-46.
15. Robinson NA, Yeo JF, Lee YS, Aw DC. Oral pemphigus vulgaris: a case report and literature update. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 63-68.
16. Thongprasom K, Korkij W. Oral pemphigus vulgaris: a study of 8 cases. *CU Dent J* 1999; 22: 61-66.
17. Salopek TG. Nikolsky's sign: is it 'dry' or is it 'wet'? *Br J Dermatol* 1997; 136: 762-767.
18. Maroni D, Nousari CH, Cummins DL, Kouba DJ, David M, Anhalt GJ. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1059-1062.
19. Vincent SD, Finkelstein MW. Differential diagnosis of oral ulcers. In: Coleman GC, Nelson JF, editors: *Principle of oral diagnosis*. St Louis: Mosby Year Book; 1993: 328-351.
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. Laskaris G. Oral pemphigus vulgaris: an immunofluorescent study of fifty-eight cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51: 626-631.
22. Challacombe SJ, Setterfield J, Shirlaw P, Harman K, Scully C, Black MM. Immunodiagnosis of pemphigus and mucous membrane pemphigoid. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 226-234.
23. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol* 2002; 147: 261-265.
24. González-Moles MA, Scully C. Vesiculo-erosive oral mucosal disease--management with topical corticosteroids: (1) Fundamental principles and specific agents available. *J Dent Res* 2005; 84: 294-301.
25. Stanley JR. Therapy of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 76-78.
26. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol* 1990; 29: 363-367.
27. Lozada F, Silverman S Jr, Migliorati C. Adverse side effects associated with prednisone in the treatment of patients with oral

- inflammatory ulcerative diseases. *J Am Dent Assoc* 1984; 109: 269-270.
28. Femiano F, Gombos F, Scully C. Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 353-356.
 29. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruoppo E, Fedele S, Lo Russo L, Bucci E. High-dose intravenous 'pulse' methylprednisone in the treatment of severe oropharyngeal pemphigus: a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 339-344.
 30. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1435-1439.
 31. Posada F, Silverman S Jr. Topically applied fluocinonide in an adhesive base in the treatment of oral vesiculoerosive diseases. *Arch Dermatol* 1980; 116: 898-901.
 32. Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 283-287.
 33. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate (corrected from proprionate) ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 598-604.
 34. Singer NG, McCune WJ. Update on immunosuppressive therapy. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 169-173.
 35. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 85-92.
 36. Roenigk HH Jr, Deodhar S. Pemphigus treatment with azathioprine. Clinical and immunologic correlation. *Arch Dermatol* 1973; 107: 353-357.
 37. Lozada-Nur F. Prednisolone and azathioprine in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52: 257-266.
 38. Ruocco V. Plasmapheresis and pulse cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris: a novelty or a reappraisal? *Arch Dermatol* 1988; 124: 1716-1718.
 39. Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Noursari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 276-280.
 40. Mobini N, Padilla T Jr, Ahmed AR. Long-term remission in selected patients with pemphigus vulgaris treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 264-266.
 41. Coleman MD. Dapsone: mode of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J dermatol* 1993; 129: 507-513.
 42. Heaphy MR, Albrecht J, Werth VP. Dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2005; 141: 699-702.
 43. Orfanos CE, Bauer R. Evidence for anti-inflammatory activities of oral synthetic retinoids: experimental findings and clinical experience. *Br J Dermatol* 1983; 109 Suppl 25: 55-60.
 44. Gaspar ZS, Walkden V, Wojnarowska F. Minocycline is a useful adjuvant therapy for pemphigus. *Australas J Dermatol* 1996; 37: 93-95.

45. Hodgson TA, Malik F, Hegarty AM, Porter SR. Topical tacrolimus: a novel therapeutic intervention for recalcitrant labial pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 142-144.
46. Sami N, Bhol KC, Ahmed RA. Influence of intravenous immunoglobulin therapy on autoantibody titers to desmoglein 3 and desmoglein 1 in pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 377-381.
47. Herzog S, Schmidt E, Goebeler M, Bröcker EB, Zillikens D. Serum levels of auto-antibodies to desmoglein 3 in patients with therapy-resistant pemphigus vulgaris successfully treated with adjuvant intravenous immunoglobulins. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 48-52.
48. Checchi L, D'Achille C, Zelent M. Desquamative gingivitis and chlorhexidine. *Prev Assist Dent* 1988; 14: 33-40.
49. Savin JA. The events leading to the death of patients with pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 1979; 101: 521-534.
50. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Sym Proc* 2004; 9: 29-33.
51. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus: the role of tumours and drugs. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1102-1104.
52. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol* 2004; 40: 553-562.

ขอสำเนาบทความที่:

รศ. ทพ. สุรวุฒิ พงษ์ศิริเวทย์ ภาควิชาทันตวิทยา-พยาธิ
วิทยาช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย
เชียงใหม่ จ. เชียงใหม่ 50202

Reprint requests:

Assoc. Prof. Surawut Pongsiriwet, Department of
Odontology and Oral Pathology, Faculty of
Dentistry, Chiang Mai University, Chiang Mai
50202