

AUTOIMUNE BOLESTI ORALNE SLUZNICE

IVANA MARTINAC BABIĆ i BRANKA MARINOVIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinika za dermatovenerologiju, Zagreb, Hrvatska*

Autoimune bolesti nastaju kao posljedica djelovanja imunološkog sustava protiv stanica vlastitog organizma. Ovisno o ciljnim stanicama autoimune bolesti možemo podijeliti na organ specifične, tj. one koje zahvaćaju samo jedan organ odnosno organski sustav te sistemske autoimune bolesti. U velikom broju bolesti koje pripadaju ovoj skupini može biti zahvaćena sluznica usne šupljine, a kliničke slike kojima se manifestiraju mogu biti vrlo raznolike. Oralne se lezije mogu pojaviti u najranijim stadijima autoimunih bolesti, a nekima od njih mogu biti prva, pa čak i jedina manifestacija. S obzirom da mnoge od tih bolesti mogu imati ozbiljnu životnu prognozu važno je promjene na sluznici usne šupljine pravodobno prepoznati, dijagnosticirati te započeti odgovarajuće liječenje. U ovome su radu obrađene autoimune bolesti koje se najčešće manifestiraju na sluznici usne šupljine kao što su autoimune bulozne dermatoze te eritemski lupus.

Ključne riječi: autoimune bolesti, oralna sluznica, *lupus erythematosus*, autoimune bulozne dermatoze

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Branka Marinović, dr. med.
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za dermatovenerologiju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Šalata 4
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Autoimune bolesti posljedica su djelovanja vlastitog imunološkog sustava prema različitim stanicama vlastitog organizma. Ovisno o ciljnim stanicama razlikujemo organ specifične i sistemske autoimune bolesti. U velikom broju bolesti koje pripadaju skupini autoimunih bolesti može biti zahvaćena sluznica usne šupljine, a u nekima od njih promjene na sluznici usne šupljine mogu biti prva, pa čak i jedina manifestacija bolesti, kao što je to na primjer kod paraneoplastičkog pemfigusa ili pemfigoida sluznica. Stoga je vrlo važno prepoznati o kojoj se dijagnozi radi i započeti liječenje na vrijeme kako bi se spriječile daljnje komplikacije koje u pojedinim slučajevima mogu bolesnika i životno ugroziti. Važno je biti svjestan raznolikosti kliničkih slika kojima se autoimune bolesti mogu prezentirati na sluznici usne šupljine, kao i mogućih diferencijalno dijagnostičkih dvojbi. U ovom ćemo radu opisati kliničke manifestacije, te osnovne dijagnostičke i terapijske postupke kod eritemskog lupusa, vulgarnog i paraneoplastičnog pemfigusa, pemfigoida sluznica, buloznog pemfigoida, te stečene bulozne epidermolize kao glavnih predstavnika autoimunih bolesti koje zahvaćaju sluznicu usne šupljine.

Eritemski lupus (lupus erythematosus (LE)) je multifaktorski uzrokovana autoimuna bolest vezivnog tkiva koja može zahvatiti jedan ili više organa. Bolest se klasificira u tri temeljna oblika: 1) kronični kutani LE; 2) subakutni kutani lupus eritematozus, i 3) sistemske LE. Kod kroničnog kutanog kao i subakutnog LE dominantni su simptomi na koži dok oko 80 % bolesnika sa sistemskim LE ima u nekoj fazi bolesti simptome na koži. U svakom od oblika bolesti moguća je pojava promjena i na sluznici usne šupljine. Prema revidiranim kriterijima Američkog reumatološkog društva objavljenima 1982. godine, oralne ulceracije su jedan od kriterija za postavljanje dijagnoze SLE (1). Učestalost oralnih promjena u bolesnika sa SLE kreće se između 9 % i 45 % (2-3) dok je učestalost kod bolesnika s kroničnim kutanim LE od 3 % do 24 % (4). Najčešći simptomi su bol, suhoća (kserostomija), uz promjene parodonticija, a zabilježeni su u više od 75 % bolesnika s LE (5). Studije koje su koristile dobro definirane kriterije za Sjögrenov sindrom pokazale su da se simptomi karakteristični za ovaj sindrom pojavljuju i u oko 20 % bolesnika sa SLE (6). Ti se simptomi mogu pojaviti i nekoliko godina prije definitivne potvrde dijagnoze SLE, iako se češće pojavljuju u kasnijem tijeku bolesti i to u bolesnika starije životne dobi (7). Karakteristični

ne promjene u bolesnika s LE nađu se na usnicama, te na sluznici. Najčešće lokalizacije lezija su tvrdo nepce, bukalna sluznica, te rub usnice (2,8). Na usnicama su najčešće prisutne diskoidne lezije karakterizirane eritemom, atrofijom, te depigmentacijama. Na bukalnoj sluznici te na mekom i tvrdom nepcu mogu biti prisutni neoštro ograničeni bjelkasti keratotični plakovi, eritematozni areali, bjelkaste ožiljkaste lezije, te bule, erozije i ulceracije uz okolni eritem (3). U oko 4 % bolesnika istodobno su prisutne i ulceracije na sluznici nosne šupljine (9).

Oralne su lezije većinom asimptomatskog tijeka (10). Bolnost ovisi o tipu lezija, a prema literaturnim podacima oko 80 % oralnih ulceracija je bezbolno, bezbolne su i eritematozne lezije, dok su diskoidne lezije bolne (8,11).

Učestalost lezija prema dosadašnjim studijama ne korelira s aktivnošću sistemskog oblika bolesti, međutim, diskoidne lezije i ulceracije su češće prisutne u bolesnika s aktivnom bolesti (2).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, probatorne ekscizije za patohistološku analizu i direktnu imunofluorescenciju te hematoloških, imunoloških i biokemijskih nalaza. U patohistološkom nalazu lezija na sluznici usne šupljine nalaz odgovara onom kod lezija na koži – nalazi se hiperkeratoza, atrofija epitela, vakuolarna degeneracija bazalnih keratinocita, perivaskularni upalni infiltrati, te edem lamine proprije (3,12,13). U direktnoj imunofluorescenciji (DIF) biopata promijenjene kože vide se linearni depoziti uglavnom IgG, ali i IgM i IgA, te frakcije komplekta duž epidermodermalne granice, što se naziva i lupus band test (3). Diferencijalno dijagnostički lezije moramo klinički i histološki razlikovati od lihen planusa, leukoplakije, kandidijaze, aftoznog stomatitisa, autoimunih buloznih dermatitisa, intraoralnog herpesa, ugriza, te planocelularnog karcinoma. Stoga su histopatološka analiza i DIF pretraga značajan dijagnostički kriterij, osobito za razlikovanje LE od lihen planusa i leukoplakije (3). U terapiji promjena na usnicama primjenjuju se glukokortikoidi lokalno ili intralezionalno. Lezije na oralnoj sluznici većinom pokazuju dobar terapijski odgovor na lokalnu primijenu glukokortikoida (0,1 % triamcinolon ili 0,5 % klobetazol u Orobazi), intralezionalno primijenjene glukokortikoidne (triamcinolon acetamid), 0,1 %-tnu mast takrolimus i sistemske antimalarike uz odgovarajuću simptomatsku terapiju (ispiranje vodikovim peroksidom, lokalna antimikotička, te antibiotska terapija). Do terapijskog odgovora na lokalne glukokortikoidne pripravke uobičajeno dolazi tijekom nekoliko dana do nekoliko tjedana, dok se odgovor na terapiju hidroksiklorokinom očekuje nakon nekoliko tjedana terapije. Ako su oralne lezije rezistentne na prije navedenu terapiju, potrebna je terapija

imunosupresivima (azatioprin, ciklosporin, mikofenolat-mofetil) ili metotreksatom. Od velike su važnosti preventivna njega i higijena usne šupljine.

Autoimune bulozne dermatoze

Autoimune bulozne dermatoze su skupina bolesti kože i/ili sluznica kojima je primarna eflorescencija bula odnosno vezikula. Nastanak tih lezija posljedica je djelovanja autoantitijela usmjerenih prema strukturnim komponentama dezmosoma u skupini pemfigusa, prema strukturnim proteinima zone bazalne membrane kod skupine pemfigoida i stečene bulozne epidermolize, te strukturnim komponentama tkivne transglutaminaze kod herpetiformnog dermatitisa (14,15). Oralne lezije se najčešće pojavljuju kod vulgarnog i paraneoplastičkog pemfigusa, pemfigoida sluznica, buloznog pemfigoida, te stečene bulozne epidermolize, dok se u drugih bolesti iz ove skupine pojavljuju vrlo rijetko.

DIJAGNOSTIKA BULOZNIH LEZIJA NA KOŽI I SLUZNICAMA

Suvremena dijagnostika tih bolesti temelji se na anamnezi, kliničkoj slici, patohistološkom nalazu, nalazu direktne i indirektno imunofluorescencije, dokazom specifičnih cirkulirajućih protutijela metodom ELISA (engl. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) i nalazu *imunoblotting*-a (14,15). Važno je napomenuti da za patohistološku evaluaciju bilo koje od buloznih dermatitisa treba učiniti probatornu eksciziju čitavog mjehurica ili ako to nije moguće, biopsiju ruba mjehura koja zahvaća i nepromijenjeni dio kože odnosno sluznice. Za direktnu imunofluorescenciju (DIF) koja je zlatni standard za postavljanje dijagnoze kod ovih bolesti, potrebno je uzeti probatornu eksciziju perilezionalno (do 1 cm udaljeno od mjehura) (14). Kod bolesnika s pemfigusom u direktnoj imunofluorescenciji nalazimo u gotovo 100 % bolesnika depozite IgG i C3 smještene intercelularno, dok je u bolesnika s pemfigoidom nalaz DIF-a pozitivan u oko 80 % bolesnika i to u obliku linearnih depozita IgG i C3 smještenih duž epidermodermalne granice (14,15). Indirektnom imunofluorescencijom (IIF) možemo dokazati cirkulirajuća protutijela u serumu bolesnika, a ovisno o dijagnozi pretragu možemo izvoditi na različitim supstratima, tj. tkivima. Za bolesti iz skupine pemfigusa najbolji supstrat za izvođenje IIF-a smatra se jednjak majmuna te se tom metodom u 90 % bolesnika dokažu cirkulirajuća IgG protutijela smještena intercelularno. Kod bolesti iz skupine pemfigoida za IIF se koristi u slojeve rascijepljena ljudska koža koja se dobije kada se komadić kože ostavi 72 sata u 1M otopini NaCl te posljedično dolazi do separacije u području *lamina lucida* te se u

tom slučaju utvrde linearni depoziti IgG na krovu arteficialno nastale pukotine (14,15). Suвременa dijagnostika pemfigusa nadopunjena je dokazom protutijela usmjerenih prema dezmogleinu 1 i 3 metodom ELISA. Kod pemfigusa koji primarno zahvaća sluznicu, pozitivna su protutijela prema dezmogleinu 3, a kod pemfigusa koji zahvaća kožu i sluznicu pozitivna su protutijela prema dezmogleinu 1 i 3 (16). Smatra se da titar protutijela korelira s aktivnošću bolesti, stoga se, osim za postavljanje dijagnoze, ova metoda koristi i u praćenju bolesti (17). Kod buloznog pemfigoida metodom ELISA dokazuju se protutijela prema antigenima buloznog pemfigoida 1 i 2 (BP 230 i BP 180), s tim da je BP 180 značajniji za dijagnosticiranje i praćenje aktivnosti bolesti kod bolesnika s buloznim pemfigoidom (18).

Pemphigus vulgaris je najčešći oblik pemfigusa karakteriziran bulama, odnosno erozijama na sluznici usne šupljine i koži koje nastaju intraepidermalno. Bolest je kronična i teška, a ako se pravodobno ne prepozna i ne započne liječenje, može biti smrtonosna. Bolest se pojavljuje najčešće između četvrtog i šestog desetljeća života, podjednako u oba spola. Etiopatogenetski kao mogući uzrok pemfigusa navode se i lijekovi (β -blokatori, cefalosporini, penicilin, rifampicin) (15).

U više od 60 % bolesnika bolest započinje bolnim erozijama na sluznici usne šupljine, stoga stomatolozi vrlo često prvi dijagnosticiraju lezije (19). Promjene na koži se pojavljuju i do 5 mjeseci nakon oralnih lezija u obliku mlohavih mjehura na klinički nepromijenjenoj koži (19). S obzirom da mjehuri ubrzo pucaju, kod pregleda često nalazimo samo erozije. U području sluznice usne šupljine najčešće lokalizacije erozija su bukalna sluznica i nepce (20). Na usnicama nalazimo većinom erozije prekrivene hemoragijskim krustama. Erozije se također, ali znatno rjeđe, mogu vidjeti i na sluznici nosa, ždrijela, grkljana te jednjaka. Oralne lezije su izrazito bolne, stoga otežano žvakanje i gutanje dodatno pogoršavaju opće stanje bolesnika. Kao što je prethodno rečeno, važno je postaviti dijagnozu čim prije kako bi se terapiju započelo na vrijeme. Temelj terapije vulgarnog pemfigusa su sistemski kortikosteroidi koji se primjenjuju tijekom duljeg razdoblja, a ponekad i doživotno. Prednizolon se primjenjuje u dozi 1,0-1,5 mg/kg tjelesne težine na dan sve dok ne prestane izbijanje novih mjehura (15). U našoj svakodnevnoj praksi terapiju najčešće započinjemo dozom od 1 mg/kg tjelesne težine. Nakon toga se započne postupno snižavanje doze do doze održavanja. Radi smanjivanja nuspojava kortikosteroidne terapije, u terapiju se uvode lijekovi za adjuvantnu terapiju pemfigusa, najčešće azatioprin u dozi 1,5-2,5 mg/kg na dan. Osim azatioprina kao adjuvantna terapija mogu se primijeniti i mikofenolat-mofetil, ciklofosamid, metotreksat, visoke doze intravenskih imunoglobulina, plazmafereza i rituksimab (15).

Paraneoplastički pemfigus je vrlo rijedak oblik pemfigusa koji se najčešće pojavljuje uz hematološke neoplazme, i to uz non-Hodgkinov limfom i kroničnu limfocitnu leukemiju, te uz timom i Castelmanov tumor. U kliničkoj slici dominiraju perzistentne, izrazito bolne erozije na usnicama i na oralnoj sluznici koje se mogu proširiti i na sluznicu ždrijela, grkljana i jednjaka, te sluznicu oka. Promjene na koži su polimorfne. U dijagnostici, specifična pretraga je IIF kojom se utvrde intercelularna protutijela ne samo na jednjaku majmuna nego i na prijelaznom epitelu mokraćnog mjehura što tu bolest diferencira od ostalih oblika pemfigusa (15). Dijagnoza se potvrđuje dokazom protutijela prema plakinima, BP230 i dezmogleinu 3, rjeđe dezmogleinu 1 (21). Oralne lezije su izrazito rezistentne na terapiju. Prognoza bolesti ovisi o podliježećem tumoru. U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti vulgarni pemfigus, pemfigoid sluznica, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, lihen planus i akutna reakcija transplantata protiv primatelja (*graft-versus-host syndrome*).

Pemfigoid sluznica uključuje heterogenu skupinu subepidermalnih buloznih dermatoza kod kojih se kliničke promjene nalaze primarno na sluznicama (22). Neki autori u tu skupinu uključuju i linearnu IgA-dermatozu, te stečenu buloznu epidermolizu u slučajevima kada su primarno zahvaćene sluznice (22). Bolest najčešće zahvaća sluznicu usne šupljine (85 %), potom spojnicu oka (64 %), kožu (24 %), sluznicu ždrijela (19 %), sluznicu nosa (15 %) dok su u 4-10 % slučajeva zahvaćene ostale sluznice (23). Sve lezije, osim onih na sluznici usne šupljine, epiteliziraju ožiljkom, što može dovesti do funkcionalnog oštećenja zahvaćenog organa. U usnoj šupljini lezije su najčešće lokalizirane na gingivi i bukalnoj sluznici. Oralne lezije najčešće imaju kliničku sliku erozivnog ili deskvamacijskog gingivitisa (24) ili su u blažim slučajevima karakterizirane eritemom i edemom gingive (25). Rijetko se uočavaju vezikule i bule. U usporedbi s oralnim lezijama kod pemfigusa, bol je značajno manje izražena. Za postavljanje dijagnoze klinička slika je od osobitog značenja s obzirom da se patohistološkim i imunofluorescentnim pretragama teško diferencira od buloznog pemfigoida. Cilj je terapije smanjenje upalnih promjena i prevencija ožiljkavanja. Blaže promjene na oralnoj sluznici mogu se liječiti lokalno kortikosteroidnim pripravcima ili takrolimusom te intralezionalno triamcinolon-acetonidom (15). U težim slučajevima treba primijeniti sistemske kortikosteroide u dozi od 1-2 mg/kg tjelesne težine. U adjuvantnoj terapiji mogu se dodati azatioprin, ciklofosamid, mikofenolat-mofetil, intravenski imunoglobulini, te rituksimab kod refraktornih lezija (15). Na temelju literaturnih podataka kao i osobnog iskustva, odgovor na terapiju kod pemfigoida sluznica je vrlo spor i ograničen. U terapiji tih bolesnika nužan je multidisciplinarni pristup.

Bulozni pemfigoid je najčešća subepidermalna autoimuna bulozna dermatozna, koja se češće pojavljuje u starijih muškaraca. Bule se pojavljuju na koži koja može biti klinički nepromijenjena ili upalno promijenjena. U određenog broja bolesnika bolest započinje prodromalnom fazom koja može trajati nekoliko tjedana, pa i mjeseci, u kojoj dominiraju ekcematoidne lezije, urtikarijski plakovi i intenzivan svrbež (26). Oralna sluznica je zahvaćena u oko 20 % bolesnika u obliku erozija, ali za razliku od pemfigusa kod buloznog pemfigoida se lezije na sluznicama u većini slučajeva pojavljuju nakon pojave lezija na koži. Lezije cijele bez ožiljaka. Bulozni pemfigoid se liječi sistemskim ili lokalnim kortikosteroidima ovisno o proširenosti kliničke slike, dobi bolesnika, te pratećim bolestima koje su u starijoj životnoj dobi, u kojoj se bulozni pemfigoid najčešće pojavljuje, česte. Ovisno o težini kliničke slike uvode se sistemski kortikosteroidi (prednizolon) u početnoj dozi 0,5 mg/kg tjelesne težine/dan. Adjuvantno, ako je potrebno, uvodi se azatioprin, mikofenolat-mofetil ili dapson.

Lichen planus pemphigoides je rijetka varijanta buloznog pemfigoida kod koje se subepidermalni mjehur pojavljuje nekoliko tjedana odnosno mjeseci nakon nastanka lihen planusa i to na nepromijenjenoj koži ili sluznicama (27).

Linearna IgA dermatozna je subepidermalna bulozna dermatozna uzrokovana depozitima IgA duž epidermodermalne granice. U odrasloj dobi zahvaća sluznicu usne šupljine u više od 50 % bolesnika. U dječjoj dobi je jedna od najčešćih buloznih dermatozna i zahvaća sluznicu u oko 90 % bolesnika (15). Klinički može nalikovati buloznom pemfigoidu, herpetiformnom dermatitisu ili pemfigoidu sluznica. U DIF-u se nalaze linearni depoziti IgA duž epidermodermalne granice. Depoziti IgA u IIF-u nalaze se u oko 80 % djece i oko 30 % odraslih. Terapija izbora je dapson, eventualno u kombinaciji sa sistemskim kortikosteroidima. Prije uvođenja dapsona u terapiju potrebno je isključiti deficit glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, a tijekom terapije potrebno je redovito kontrolirati methemoglobin.

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) je rijetka subepidermalna bulozna dermatozna kod koje su IgG protutijela usmjerena prema kolagenu tipa VII koji se nalazi u području zone bazalne membrane (14). Razlikuje se više kliničkih oblika bolesti. Klasični (neupalni) oblik karakteriziran je pojavom vezikula i bula na lokalizacijama koje su izložene mehaničkoj traumi, poput dorzuma šaka i stopala, koljena i laktova. Nakon pucanja mjehura zaostaju erozije koje cijele ožiljcima, a karakteristična je i pojava milija. Upalni oblik može biti nalik buloznom pemfigoidu ili pemfigoidu sluznica. U oba oblika može biti zahvaćena sluznica usne šupljine na kojoj nalazimo erozije i adhezije, zatim sluzni-

ca nosne šupljine, sluznica oka, farinksa, larinksa kao i anogenitalna sluznica (28). Oblik nalik pemfigoidu sluznica može konačno dovesti do trajnih posljedica zbog ožiljkavanja konjunktive te posljedične sljepoće, kao i striktura u području jednjaka. Bolest se češće pojavljuje u odraslih, ali se može pojaviti i u djece u koje je onda često zahvaćena sluznica (29). Bolest je terapijski dosta rezistentna, uz napomenu da kod djece ima bolju prognozu. U retrospektivnoj studiji kod 30 EBA bolesnika koji su bili inicijalno liječeni metilprednizonom, dapsonom i kolhicinom, 33 % bolesnika je došlo u kompletnu remisiju, a 21 % je postiglo djelomičnu remisiju unutar godine dana (30).

ZAKLJUČAK

Kod različitih lezija na sluznici usne šupljine važno je u diferencijalnoj dijagnozi pomišljati i na različite autoimune bolesti. Upravo ti bolesnici, s obzirom da su autoimune bolesti relativno rijetke, često mjesecima žive bez dijagnoze ili s pogrešnom dijagnozom. Osim rane dijagnostike izrazito je važna pravodobna i učinkovita terapija s obzirom na mnogobrojne komplikacije koje se mogu razviti i u nekim slučajevima imati letalni ishod. Oralne lezije su nerijetko prva ili jedina manifestacija autoimunih bolesti, stoga je multidisciplinarni pristup tim bolesnicima od iznimne važnosti.

LITERATURA

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
2. Jonsson R, Heyden G, Westberg NG, Nyberg G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus-a clinical, histopathological and immunopathological study. *J Rheumatol* 1984; 11: 38-42.
3. Lourenço SV, Nacagami Sotto M, Constantino Vilela MA i sur. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of epithelial maturation. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 657-62.
4. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1989; 121: 727-41.
5. Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, Husby G, Axell T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 317-22.
6. Andonopoulos AP, Skopouli FN, Dimou GS, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17: 201-4.
7. Zufferey P, Meyer OC, Bourgeois P, Vayssairat M, Kahn MF. Primary systemic Sjogren syndrome (SS) preceding systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients. *Lupus* 1995; 4: 23-7.

8. Urman JD, Lowenstein MB, Abeles M, Weinstein A. Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 58-61.
9. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Nasal-septal perforation in systemic lupus erythematosus-time for a closer look. *J Rheumatol* 1999; 26: 1854-5.
10. Meurer M. *Lupus erythematosus*. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Braun-Falco's Dermatology*. Berlin: Springer; 2009, 716-30.
11. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 917-32.
12. Karjalainen TK, Tomich CE. A histopathologic study of oral mucosal lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 547-54.
13. Schiodt M. Oral discoid lupus erythematosus. III. A histopathologic study of sixty-six patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 281-93.
14. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 84-92.
15. Marinović B, Lakoš Jukić I. Autoimunosne bulozne dermatoze. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 315-25.
16. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(2 Pt 1): 167-70.
17. Schmidt E, Dahnrich C, Rosemann A i sur. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol* 2010; 19: 458-63.
18. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L i sur. Multi-center prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 2008; 128: 415-26.
19. Sirois D, Leigh JE, Sollecito TP. Oral pemphigus vulgaris preceding cutaneous lesions: recognition and diagnosis. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 1156-60.
20. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin* 2011; 29: 373-80.
21. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol* 2007; 34: 503-11.
22. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ i sur. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138: 370-9.
23. Ahmed AR, Hombal SM. Cicatricial pemphigoid. *Int J Dermatol* 1986; 25: 90-6.
24. Rogers RS 3rd, Sheridan PJ, Nightingale SH. Desquamative gingivitis: clinical, histopathologic, immunopathologic, and therapeutic observations. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 729-35.
25. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 571-94.
26. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 2011; 29: 427-38.
27. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity* 2012; 45: 55-70.
28. Luke MC, Darling TN, Hsu R i sur. Mucosal morbidity in patients with epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol* 1999; 135: 954-9.
29. Callot-Mellot C, Bodemer C, Caux F i sur. Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1122-6.
30. Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 307-12.

S U M M A R Y

AUTOIMMUNE DISEASES OF ORAL MUCOSA

I. MARTINAC BABIĆ and B. MARINOVIĆ

*Zagreb University Hospital Center, Department of Dermatology and Venereology,
School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Autoimmune diseases occur as a consequence of activity of one's own immune system against the body's own cells. Depending on target cells, autoimmune diseases are divided into organ-specific, i.e. those that affect only one organ or organ system, and systemic autoimmune diseases. In a large number of diseases belonging to this group, oral mucosa may be affected and the clinical picture can be very diverse. Oral lesions may occur in the earliest stages of autoimmune diseases, and some of them may be the first, or even the only manifestation. Given that many of these diseases can have serious life prediction, it is important to recognize changes in oral mucosa, diagnose them and start appropriate treatment on time. This paper deals with autoimmune diseases that often manifest on oral mucosa, such as autoimmune blistering diseases and lupus erythematosus.

Key words: autoimmune diseases, oral mucosa, lupus erythematosus, autoimmune blistering diseases