

Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej. Związek z liszajem płaskim

Chronic ulcerative stomatitis. Relation to lichen planus

Agnieszka Bańka-Wrona, Zofia Kołacińska-Strasz, Hanna Łabęcka, Teresa Kraińska, Małgorzata Olszewska

Katedra i Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliški

Przegl Dermatol 2009, 96, 400–405

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
przewlekłe wrzodziejące
zapalenie jamy ustnej,
SES-ANA, liszaj płaski.

KEY WORDS:
chronic ulcerative stomatitis,
SES-ANA, lichen planus.

Wprowadzenie. Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej jest rzadkim schorzeniem błon śluzowych jamy ustnej, występującym przede wszystkim u kobiet w wieku 30–60 lat. Klinicznie stwierdza się nadżerki i owrzodzenia, najczęściej w obrębie błon śluzowych języka, policzków i dziąseł. Charakterystyczną cechą choroby jest występowanie w surowicy oraz związanych *in vivo* w błonie śluzowej przeciwciał w klasie IgG, skierowanych przeciw antygenom jądrowym komórek warstwy podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Substratem z wyboru do wykrywania tych przeciwciał w metodzie pośredniej immunofluorescencji jest błona śluzowa przełyku świnki morskiej. Typowa dla schorzenia jest dobra odpowiedź na terapię lekami antymalarycznymi.

Cel pracy. Przedstawienie związku przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej z liszajem płaskim wraz z omówieniem aktualnego piśmiennictwa.

Opis przypadku. W niniejszej pracy autorzy przedstawiają 64-letnią pacjentkę z przewlekłym wrzodziejącym zapaleniem jamy ustnej, u której po wielu latach od rozpoznania choroby wystąpiły zmiany skórne typu liszaja płaskiego.

Wnioski. Współczesne dane wskazują, że przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej i liszaj płaski to dwie odrębne jednostki chorobowe, o różnym patomechanizmie i wymagające odmiennych sposobów terapii.

ABSTRACT

Introduction. Chronic ulcerative stomatitis is a rare disease of the oral cavity which affects most commonly women aged 30–60 yrs. Clinically patients exhibit erosive or ulcerative lesions most commonly located on the tongue, buccal or gingival mucosa. Patients' sera and direct immunofluorescence studies of the skin or mucosal lesions reveal the presence of squamous epithelium-specific antinuclear antibodies (SES-ANA). Typically the disease responds well to hydroxychloroquine.

Objective. The aim of the article is to discuss the correlation between chronic ulcerative stomatitis and lichen planus. A review of current literature is also presented.

Case report. We present a case of a 64-year-old female patient with chronic ulcerative stomatitis who after many years of disease duration

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. n. med.
Małgorzata Olszewska
Katedra i Klinika
Dermatologii WUM
ul. Koszykowa 82a
02-008 Warszawa
e-mail: malgorzataolszew-
ska@yahoo.com

developed skin lesions with clinical and histopathological characteristics of lichen planus.

Conclusions. Current data show that chronic ulcerative stomatitis and lichen planus are separate diseases with different pathomechanisms and different therapeutic approaches.

WPROWADZENIE

Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej (ang. *chronic ulcerative stomatitis* – CUS) jest rzadko występującym schorzeniem błon śluzowych jamy ustnej, które po raz pierwszy jako odrębną jednostkę chorobową zdefiniowali w 1990 roku Jaremko i wsp. [1]. Autorzy opisali pierwsze cztery pacjentki z CUS, a rok później grupa Beutnera i Chorzelskiego przedstawiła kolejne przypadki tej choroby [2]. Obecnie w piśmiennictwie istnieje około 40 opisów przypadków CUS, w większości (89,7%) u kobiet [1–6]. Typowo choroba dotyczy kobiet w piątej lub szóstej dekadzie życia. W obrębie błon śluzowych jamy ustnej obecne są nadżerki i owrzodzenia. Zmiany najczęściej są zlokalizowane na języku, nieco rzadziej na błonach śluzowych policzków i dziąseł, bardzo rzadko na czerwieni wargowej i podniebieniu twardym [7, 8]. Obraz kliniczny CUS nie jest swoisty i wymaga różnicowania z wieloma schorzeniami, m.in. nadżerkową postacią liszaja płaskiego, pęcherzycą zwykłą, pemfigoidem, nabytym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka i aftozą.

W surowicy chorych, w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej (ang. *indirect immunofluorescence* – IIF) oraz w badaniu *in vivo* błony śluzowej jamy ustnej metodą immunofluorescencji bezpośredniej (ang. *direct immunofluorescence* – DIF) stwierdza się przeciwciała w klasie IgG, skierowane przeciw antygenom jądrowym komórek warstwy podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego (ang. *squamous epithelium-specific antinuclear antibodies* – SES-ANA). Substratem z wyboru do wykrywania tych przeciwciał w metodzie IIF jest błona śluzowa przełyku świnki morskiej. Obraz histopatologiczny CUS nie jest charakterystyczny, zwykle obserwuje się nieswoisty naciek zapalny. Charakterystyczna dla CUS jest szybka poprawa w trakcie terapii lekami antymalarycznymi (hydroksychlorochiną lub chlorochiną) w monoterapii lub w skojarzeniu z niewielkimi dawkami glikokortykosteroidów [6].

W 1998 roku Chorzelski i wsp. [6] sformułowali kryteria rozpoznania CUS. Do kryteriów większych zaliczyli obecność nadżerkowych lub złuszczeniowych zmian w obrębie jamy ustnej oraz typowy wynik

DIF i IIF, natomiast do mniejszych przewlekły i/lub nawrotowy przebieg, występowanie u kobiet w starszym wieku oraz odpowiedź na leczenie hydroksychlorochiną w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.

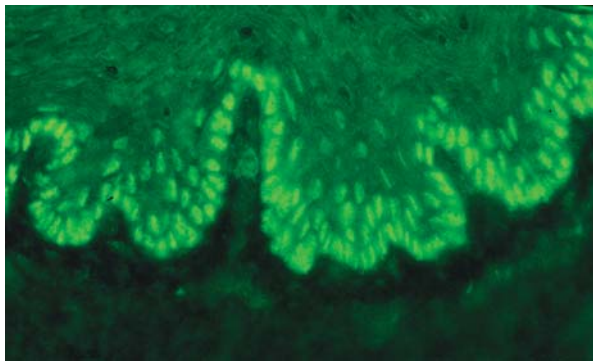
W piśmiennictwie toczy się dyskusja dotycząca związku CUS z liszajem płaskim (LP), a w szczególności z jego postacią nadżerkową. Niektórzy badacze zaliczają CUS do spektrum LP [6]. Opisano przypadki współistnienia CUS i postaci skórnej lub śluzówkowej LP [5, 6, 9].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie związku CUS i LP.

OPIS PRZYPADKU

U 64-letniej pacjentki pierwsze zmiany nadżerkowe i wrzodziejące pojawiły się w 44. roku życia. W wieku 46 lat ustalono rozpoznanie CUS. Podstawą diagnozy postawionej przez prof. Tadeusza Chorzelskiego były wyniki badań immunologicznych – w badaniu błony śluzowej jamy ustnej metodą IIF stwierdzono świecenie typu SES-ANA, w surowicy były obecne przeciwciała SES-ANA w równych mianach 2560 na obu substratach tkankowych – błonie śluzowej przełyku małpy i świnki morskiej (ryc. 1.). W badaniu histopatologicznym ze zmian śluzówkowych obserwowano niespecyficzne nacieki zapalne. Podczas wieloletniego leczenia stosowano z przerwami leki antymalaryczne (chlorochiną 250 mg/dobę, hydroksychlorochiną 200 mg/dobę), prednizon w dawce maksymalnej 20 mg/dobę, minimalnej 5 mg co drugi dzień, sulfony (awlosulfon 100 mg/dobę), uzyskując kilkuletnie remisje choroby. Jedynie leczenie skojarzone małymi dawkami glikokortykosteroidów i sulfonami nie miało wpływu na przebieg choroby. W 62. roku życia, podczas leczenia małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon 10 mg co drugi dzień) i leków przeciwmalarycznych (chlorochina 250 mg/dobę), na skórze kończyn górnych i dolnych pojawiały się zmiany grudkowe odpowiadające klinicznie LP (ryc. 2.). Jednocześnie nastąpiło kolejne zaostrzenie zmian śluzówkowych (ryc. 3.).



Rycina 1. Badanie surowicy metodą immunofluorescencji pośredniej. Przeciwciała SES-ANA

Figure 1. IIF. SES-ANA antibodies



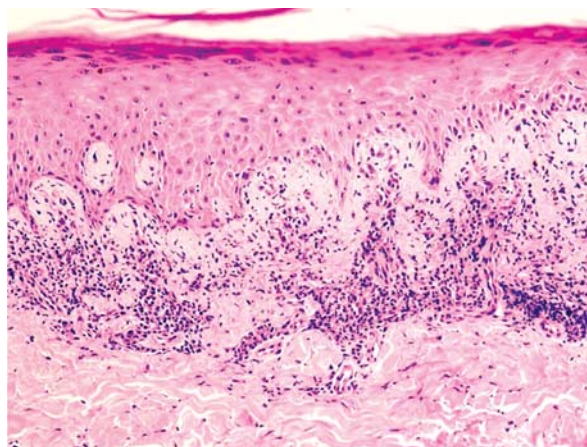
Rycina 2. Zmiany skórne na ramieniu

Figure 2. Skin lesions on the arm



Rycina 3. Zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej

Figure 3. Erosions on oral mucosa



Rycina 4. Obraz histologiczny. Wycinek ze zmian skórnych.

Naskórkowe cechy liszaja płaskiego oraz pasmowaty naciek zapalny w skórze właściwej

Figure 4. Histopathology (skin lesions). Epidermal features of lichen planus and linear inflammatory infiltration in the dermis

W badaniu surowicy metodą IIF stwierdzono miano przeciwciał SES-ANA na przelyku małpy 5120 i na przelyku świnki morskiej 20480, a w wykonanym badaniu histopatologicznym zmian skórnych – cechy LP (ryc. 4.).

OMÓWIENIE

Obraz kliniczny CUS jest nieswoisty i nie pozwala na ustalenie rozpoznania bez dodatkowych badań immunologicznych. W niektórych opisanych przypadkach choroba miała szczególnie nietypowy przebieg. U jednej z pacjentek przedstawionych przez Chorzelskiego i wsp. [8] zmianom nadżerkowym w obrębie błon śluzowych jamy ustnej towarzyszyły zmiany w obrębie spojówek, klinicznie przypominające pemfigoid bliznowaciejący. Wyniki badania błony śluzowej spojówek metodą DIF wykazały jednak jedynie SES-ANA. Kolejny nietypowy przypadek, opisany przez ten sam zespół [6], to pacjentka, u której 4 lata po rozpoznaniu CUS pojawiły się rumieniowo-obrzękowe i pęcherzowe zmiany skórne. W surowicy chorej stwierdzono, obok SES-ANA, także przeciwciała IgA-EmA, a wyniki badań diagnostycznych przeprowadzanych przez grupę prof. Andrzej-

ja Kaszuby wykazały w biopsji jelitowej cechy enteropatii glutenezależnej. Stewart i Bhattacharyya opisali pacjentkę, u której CUS współistniało z pierwotnym zespołem Sjögrena [10].

Tylko w nielicznych opisanych przypadkach istnieją informacje o obrazie histopatologicznym zmian śluzówkowych u pacjentów z CUS [3, 4, 10, 11]. W pracy Chorzelskiego i wsp. podkreślono obecność nacieków zapalnych w obrębie błon śluzowych jamy ustnej [6]. W niektórych przypadkach obraz histologiczny zmian śluzówkowych miał cechy zbliżone do postaci śluzówkowej LP [3, 4, 9].

Diagnostyka CUS jest oparta na badaniach immunopatologicznych tkanki i surowicy chorych. Swoistą cechą CUS i jednocześnie podstawowym kryterium diagnostycznym jest obecność specyficznych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom jądrowym komórek warstwy podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego [6]. Przeciwciała w klasie IgG są wykrywalne w surowicy chorych (metoda IIF) oraz w badaniu tkankowym błony ślu-

zowej jamy ustnej (metoda DIF). W pojedynczych przypadkach opisano w badaniu *in vivo* obecność przeciwciał SES-ANA w klasie IgA [3, 11]. W niektórych przypadkach stwierdzono w badaniu DIF złogi fibrynogenu zlokalizowane w strefie błony podstawnej [9, 12]. Substratem z wyboru do wykrywania krążących przeciwciał SES-ANA jest błona śluzowa przełyku świnki morskiej. Typowo u pacjentów z CUS miano przeciwciał jest wysokie i nie ma tendencji do negatywizacji, mimo poprawy klinicznej lub całkowitej remisji. Nie obserwuje się również korelacji miana przeciwciał ze stanem klinicznym pacjentów.

Etiologia i patogeneza choroby nie zostały dotychczas dokładnie poznane. W 1990 roku Parodi i Cardo wysunęli sugestię, że przeciwciała SES-ANA są skierowane przeciw kompleksowi białko niehistonowe-DNA [5]. W 1998 roku w badaniu metodą immunoblotu Parodi i wsp. stwierdzili, że surowice pacjentów z CUS migrują na żelu razem z białkiem 70–75 kD [13]. Lee i wsp. scharakteryzowali białko 70 kD-CUSP (ang. *chronic ulcerative stomatitis protein*) [14]. Grupa ta dokonała również sekwencjonowania cDNA kodującego CUSP i wykazała, że to DNA jest homologiczne m.in. z genami supresorowymi *p53* i *p73*. Dalsza analiza pozwoliła na identyfikację białka $\Delta Np63\alpha$ jako antygeny dla autoprzeciwciał u pacjentów z CUS [14, 15].

Białko regulatorowe $\Delta Np63\alpha$ jest czynnikiem hamującym procesy transkrypcji związane z apoptozą, odgrywa również istotną rolę w utrzymaniu stabilności kompleksu desmosomalnego oraz wzajemnego przylegania komórek nabłonka [16]. Wykazuje ono największą ekspresję w keratynocytach warstwy podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego [14]. Mutacje w obrębie genu *p63* wiążą się z występowaniem wrodzonych zaburzeń rozwojowych [17, 18] oraz różnych zespołów chorobowych [19–22]. Wyniki badań Kostera i wsp. [23] opublikowanych w 2009 roku wskazują, że myszy o zmniejszonej ekspresji białka kodującego $\Delta Np63\alpha$ rozwijają rozległe nadżerki, co pośrednio może potwierdzać patogenetyczne znaczenie przeciwciał przeciw $\Delta Np63\alpha$ w CUS.

W 2009 roku Solomon i wsp. [24] opublikowali metodę wykrywania krążących przeciwciał SES-ANA skierowanych przeciw białku *p63* przy zastosowaniu techniki ELISA. Autorzy wskazali, że test ten jest swoisty dla CUS i nie daje fałszywie dodatnich wyników u pacjentów z LP. Metoda ta jest szybka i znacznie tańsza niż stosowana obecnie metoda immunofluorescencyjna. Należy jednak podkreślić, że obecnie nie są dostępne komercyjnie zestawy ELISA do wykrywania przeciwciał SES-ANA i metodami diagnostycznymi pozostają IIF i DIF.

Terapią z wyboru CUS są leki przeciwmalaryczne (chlorochina lub hydroksychlorochina) lub leczenie

skojarzone lekami przeciwmalarycznymi i kortykosteroidami (zwykle prednizon w dawkach 10–30 mg/dobę) [3, 4]. Rzadko stosowanymi lekami w CUS są sulfony. Awlosulfon zastosowano skutecznie w jednym przypadku CUS ze zmianami spojówkowymi, w drugim leczenie przerwano z powodu pojawienia się objawów niepożądanych [6, 11]. W opisywanym przez autorów niniejszego opracowania przypadku leczenie skojarzone glikokortykosteroidami i sulfonami również nie miało wpływu na przebieg choroby. W jedynym opisanym przypadku CUS z towarzyszącymi przeciwciałami IgA-EmA zastosowano skutecznie leczenie dietą bezglutenową [6]. Opisano także przypadki dobrych efektów terapii miejscowej kortykosteroidami [25] oraz samoistnych wieloletnich remisji choroby [26].

Nadal nieznany i ciągle dyskutowany w piśmiennictwie jest związek między CUS a LP. Opisywano przypadki współistnienia przeciwciał SES-ANA z LP w obrębie skóry gładkiej [27, 28], błon śluzowych, skóry owłosionej głowy, paznokci [28], a także ze zmianami przypominającymi klinicznie lub histologicznie LP określanymi jako *LP-like* [3, 12]. U opisywanej pacjentki zmiany odpowiadające klinicznie i histopatologicznie LP pojawiły się 16 lat po pierwszych objawach śluzówkowych. Lewis i wsp. [9] opisali pacjentkę z CUS, u której – podobnie jak w prezentowanym przypadku – po 31 latach od wystąpienia nadżerek i owrzodzeń w obrębie jamy ustnej pojawiły się, potwierdzone badaniem histopatologicznym, zmiany skórne typu LP. Według niektórych autorów zmiany histopatologiczne typu LP lub *LP-like* występują w ok. 14% przypadków CUS [5]. W pracy Chorzelskiego i wsp. [6] stwierdzono zmiany liszajopodobne lub potwierdzono LP u 3 z 18 opisywanych pacjentów z obecnością przeciwciał SES-ANA, w tym u 15 z typowymi dla CUS zmianami klinicznymi i immunologicznymi. Ta sama grupa przebadła 91 surowic pacjentów z postacią skórną LP oraz 25 surowic osób z postacią śluzówkową choroby. W żadnym przypadku autorzy nie wykryli przeciwciał SES-ANA [6]. W 1992 roku Lin i wsp. [29] przedstawili wyniki badania 63 surowic pacjentów z postacią śluzówkową LP. Autorzy stwierdzili u 2 pacjentów z postacią nadżerkową LP przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe mogące odpowiadać SES-ANA. W badaniach Lee i wsp. z 1999 roku [14] nie znaleziono w surowicach 6 badanych pacjentów z postacią śluzówkową LP przeciwciał $\Delta Np63\alpha$. Parodi i wsp. [30] stwierdzili obecność SES-ANA u 13,8% (10 z 138) pacjentów z różnymi postaciami LP, ale tylko w 6,5% (9 z 138) przypadków były one skierowane przeciwko antygenowi 70 kD. Tylko w dwóch opisanych przez tę grupę przypadkach LP z SES-ANA były obecne zmiany nadżerkowe na błonach śluzowych jamy ustnej, jednak miano przeciw-

ciał było niskie. W obu przypadkach obecne były także zmiany śluzówkowe charakterystyczne dla LP. Jedyny pacjent z LP, u którego miano SES-ANA było wysokie (1280 na przelyku małpy), miał w obrębie błon śluzowych jamy ustnej linijne zmłeczenia typu LP [30]. Cozzani i wsp. [27] stwierdzili przeciwciała SES-ANA u 2 z 3 pacjentów z LP (1 pacjent z postacią nadżerkową i 1 pacjent z postacią skórną bez zmian śluzówkowych). W ostatnich badaniach Solomona i wsp. [24] metodą ELISA nie wykryto swoistych dla CUS przeciwciał anty-p63 u pacjentów z LP.

Większość autorów stoi obecnie na stanowisku, że CUS można odróżnić immunopatologicznie od LP. Według opinii Solomona przypadki rozpoznawane jako LP nadżerkowy z obecnością związanych przeciwciał SES-ANA powinny być traktowane jako przypadki CUS [26]. Nie można również wykluczyć wspólnych zjawisk etiopatogenetycznych, które mogą sprzyjać współistnieniu CUS i LP jako dwóch odrębnych chorób.

W podsumowaniu należy podkreślić, że wrzodzące zapalenie jamy ustnej jest rzadko występującą chorobą błon śluzowych o prawdopodobnie niedoszacowanej zachorowalności. Współczesne dane wydają się nie potwierdzać wcześniejszych sugestii o związku CUS z LP. Są to prawdopodobnie odrębne jednostki chorobowe, o różnym patomechanizmie i odmiennej odpowiedzi na leczenie.

Piśmiennictwo

- Jaremko W.M., Beutner E.H., Kumar V., Kipping H., Condry P., Zeid M.Y. i inni: Chronic ulcerative stomatitis associated with a specific immunologic marker. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 215-220.
- Beutner E.H., Chorzelski T.P., Parodi A., Schosser R., Guin J., Cardo P.P. i inni: Ten cases of chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibody. *J Am Acad Dermatol* 1991, 24, 781-782.
- Solomon L.W., Aguirre A., Neiders M., Costales-Spindler A., Jividen G.J. Jr, Zwick M.G. i inni: Chronic ulcerative stomatitis: clinical, histopathologic, and immunopathologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003, 96, 718-726.
- Islam M.N., Cohen D.M., Ojha J., Stewart C.M., Katz J., Bhattacharyya I.: Chronic ulcerative stomatitis: diagnostic and management challenges - four new cases and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007, 104, 194-203.
- Parodi A., Cardo P.P.: Patients with erosive lichen planus may have antibodies directed to a nuclear antigen of epithelial cells: a study on the antigen nature. *J Invest Dermatol* 1990, 94, 689-693.
- Chorzelski T.P., Olszewska M., Jarzabek-Chorzelska M., Jabłonska S.: Is chronic ulcerative stomatitis an entity? Clinical and immunological findings in 18 cases. *Eur J Dermatol* 1998, 8, 261-265.
- Chorzelski T.P.: Chronic ulcerative stomatitis (CUS). Nowa jednostka chorobowa ze swoistym markerem immunologicznym (SES-ANA). *Przeegl Dermatol* 1990, 77, 229-234.
- Olszewska M., Jarzabek-Chorzelska M., Kołacińska-Strasz Z., Błaszczuk M., Jabłonska S.: Przewlekłe wrzodzące zapalenie jamy ustnej (chronic ulcerative stomatitis - CUS). Obserwacje kliniczne i immunologiczne u 20 pacjentów. *Przeegl Dermatol* 1999, 86, 475-480.
- Lewis J.E., Beutner E.H., Rostami R., Chorzelski T.P.: Chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibodies. *Int J Dermatol* 1996, 35, 272-275.
- Stewart C., Bhattacharyya I.: Chronic ulcerative stomatitis in primary Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007, 102, 335-336.
- Wörle B., Wollenberg A., Schaller M., Kunzelmann K.H., Plewig G., Meurer M.: Chronic ulcerative stomatitis. *Br J Dermatol* 1997, 137, 262-265.
- Church L.F. Jr, Schosser R.H.: Chronic ulcerative stomatitis associated with stratified epithelial specific antinuclear antibodies. A case report of a newly described disease entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992, 73, 579-582.
- Parodi A., Cozzani E., Chorzelski T.P., Beutner E.H., Reborra A.: A molecule of about 70 kD is the immunologic marker of chronic ulcerative stomatitis. *J Am Acad Dermatol* 1998, 38, 1005-1006.
- Lee L.A., Walsh P., Prater C.A., Su L.J., Marchbank A., Egbert T.B. i inni: Characterization of an autoantigen associated with chronic ulcerative stomatitis: the CUSP autoantigen is a member of the p53 family. *J Invest Dermatol* 1999, 113, 146-151.
- Solomon L.W., Neiders M.E., Zwick M.G., Kirkwood K.L., Kumar V.: Autoimmunity to deltaNp63alpha in chronic ulcerative stomatitis. *J Dent Res* 2007, 86, 826-831.
- Ihrle R.A., Marques M.R., Nguyen B.T., Horner J.S., Papazoglu C., Bronson R.T. i inni: Perp is a p63-regulated gene essential for epithelial integrity. *Cell* 2005, 120, 843-856.
- Ince T.A., Cviko A.P., Quade B.J., Yang A., McKeon F.D., Mutter G.L. i inni: p63 coordinates anogenital modeling and epithelial cell differentiation in the developing female urogenital tract. *Am J Pathol* 2002, 161, 1111-1117.
- Yang A., Kaghad M., Caput D., McKeon F.: On the shoulders of giants: p63, p73 and the rise of p53. *Trends Genet* 2002, 18, 90-95.
- Celli J., Duijf P., Hamel B.C., Bamshad M., Kramer B., Smits A.P. i inni: Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 1999, 99, 143-153.
- van Bokhoven H., Hamel B.C., Bamshad M. i inni: p63 gene mutations in eec syndrome, limb-mammary syndrome, and isolated split hand-split foot malformation suggest a genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2001, 69, 481-492.
- McGrath J.A., Duijf P.H., Doetsch V., Irvine A.D., de Wal R., Vanmolkot K.R. i inni: Hay-Wells syndrome is caused by heterozygous missense mutations in the SAM domain of p63. *Hum Mol Genet* 2001, 10, 221-229.
- Propping P., Zerres K.: ADULT-syndrome: an autosomal-dominant disorder with pigment anomalies, ectrodactyly, nail dysplasia, and hypodontia. *Am J Med Genet* 1993, 45, 642-648.
- Koster M.I., Marinari B., Payne A.S., Kantaputra P.N., Costanzo A., Roop D.R.: DeltaNp63 knockdown mice: a mouse model for AEC syndrome. *Am J Med Genet A* 2009, 149A, 1942-1947.
- Solomon L.W., Stark P.C., Winter L., Kumar V., Sinha S.: ELISA test for p63 antibodies in chronic ulcerative stomatitis. *Oral Dis* 2009, 3 [Epub ahead of print].
- Lorenzana E.R., Rees T.D., Glass M., Detweiler J.G.: Chronic ulcerative stomatitis: a case report. *J Periodontol* 2000, 71, 104-111.
- Solomon L.W.: Chronic ulcerative stomatitis. *Oral Dis* 2008, 14, 383-389.

27. **Cozzani E., Cacciapuoti M., di Marco E., Zerega B., Descalzi Cancedda F., Parodi A.:** Patients with oral erosive and cutaneous lichen planus may have antibodies directed against the chronic ulcerative stomatitis protein antigen of 70-kDa. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008, 17, 120-124.
28. **Kapińska-Mrowicka M., Czubak-Macugowska M.:** Chronic ulcerative stomatitis. Lichen planus disseminatus et unguium pedis utriusque and pseudopele. Dwa lata obserwacji 68-letniej kobiety. *Post Dermatol Alergol* 2008, 25 suppl 1, S33.
29. **Lin S.C., Sun A., Wu Y.C., Chiang C.P.:** Presence of anti-basal cell antibodies in oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26, 943-947.
30. **Parodi A., Cozzani E., Massone C., Rebora A., Priano L., Ghigliotti G. i inni:** Prevalence of stratified epithelium-specific antinuclear antibodies in 138 patients with lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56, 974-978.

Otrzymano: 22 IX 2009 r.

Zaakceptowano: 28 X 2009 r.