

المظاهر الفموية عند مرضى التصلب الجهازى

ميسون قدسي*

الملخص:

خلفية البحث وهدفه: التصلب الجهازى (SS) هو أحد أمراض المناعة الذاتية التي تصيب الأنسجة الصلبة والرخوة في المنطقة الفموي الوجهية. وتشمل هذه المظاهر: مظهر القناع الوجهي، صغرة الفم، وضج الجلد الاسودادي، توسع الشعيرات الفموية، بدرجات متفاوتة من جفاف الفم مما يزيد من نسبة تسوس الأسنان، التهاب اللثة، وربما الالتهابات الفطرية، فقدا الأسنان، عدد من التغييرات الهيكلية عن الوجه.

كان الهدف من هذه الدراسة سرد المظاهر الفموية للصلابة وربط المتغيرات السريرية للمرض، قياسات درجات فتح الفم، وجود/غياب الأسنان، وجود/انحلال العظم في النهايات الفك السفلي بين المرضى الذين يعانون من التصلب المجموعي.

مواد البحث وطرائقه: دراسة مستقبلية مقطعية تم اجرائها في مستشفى المواساة الجامعي. تم اختيار 35 مريضا 20 من هؤلاء مرضى التصلب المجموعي، والمجموعة الأخرى 15 صحيا كمجموعة شاهد. قيم مرضى التصلب الجهازى سريريا، مخبريا، وشعاعيا بالتصوير البانورامي. أجريت مقابلات مع المرضى الذين يعانون بشكل فردي، لجمع المعلومات كالجنس والعمر وتاريخ بدء الأعراض الأولى والصعوبات في فتح أفواههم، وفقدان الأسنان، ومدة المرض، والعلاجات.

النتائج: كان عشرون مريضا متوسط العمر لديهم 6.91 ± 38.89 سنة ستة ذكور و 14 انثى مصابون منذ (5-10) سنوات بمتوسط (1،7، 4، 6)، و المجموعة الأخرى 15 صحيا كمجموعة شاهد بمتوسط العمر 11.85 ± 33.32 سنة، اربعة ذكور و 11 انثى. كانت المسافة بين فتحة الفم مرضى التصلب مقاسة بالمليمتر (22-38) بمتوسط 28 ± 5 ، 8 مما أدى إلى صعوبة في الكلام عند ثلاثة مرضى. وجد وضج الجلد الاسودادي عند 7 مرضى، توسع الشعيرات عند ثمانية مرضى، قساوة اللسان عند ثلاثة مرضى، ودرجات متفاوتة من جفاف الفم في 12 مريضا دون تحري المعايير الأخرى من متلازمة جوغرن. كان مجموع الأسنان المفقودة كليا موجودا عند 6 مرضى وجزئيا في 9 مرضى. وجدت ضخامة اللثة في مريض واحد فقط عولج بالنفديبين nifedipine لفترة طويلة (7) سنوات. اظهر التصوير الشعاعي تشوهات مثل اتساع مساحة رباط اللثة عند 11 شخصا، آفات عظمية ارتشافية عند ثلاثة مرضى. وكان قياس متوسط فتح الفم أصغر مما كانت عليه في المجموعة الضابطة و لم تختلف بوجود الآفات الانحلالية العظمية او غيابها بينما ارتبطت بالمدة الزمنية للمرض وإيجابية أصداد القسم المركزي وقد تمكن المرضى الذين لديهم آفات انحلالية من زيادة سعة فتح الفم لديهم مع مرور الزمن. لم يلاحظ زيادة وجود نخر الاسنان مع الجفاف. كان هناك علاقة بين وجود /غياب الأسنان ومدة المرض. بينما كانت اكثر عند مرضى الآفات الارتشافية.

الكلمات المفتاحية: التصلب الجهازى؛ المظاهر الفموية؛ التصوير الشعاعي البانورامي .

* استاذ بكلية الطب البشري - جامعة دمشق/استاذ بكلية الطب البشري - الجامعة السورية الخاصة.

Oral manifestations in systemic sclerosis

Dr. Maysson Kudsi*

Abstract:

Background & Aim: Systemic sclerosis (SS) is an autoimmune disease with multiple organ involvement. The orofacial manifestations include: a mask-like appearance of the face, microstomia, melanoleukoderma, telangiectasia, varying degrees of xerostomia which increases liability to caries, gingivitis, possibly fungal infections, periodontitis; missing and filled teeth. A number of skeletal changes about the face can also arise

The aim of the present study was to mention the clinical and radiological manifestations, and to correlate the clinical variables of the disease, mouth opening measurements, presence/absence of teeth and presence/absence of mandibular osteolysis among patients with SS.

Materials and methods: For this cross sectional prospective study, which was developed in Al-Mouassat University Hospital, 35 patients were selected. 20 of these individuals had diffuse SS (mean age 38.89 ± 6.91 years) and the other 15 (mean age 33.32 ± 11.85 years) were normal. All of the 20 subjects underwent oral clinical evaluation, laboratory tests, and panoramic radiography. The patients with SS (20) were interviewed individually, to gather information such as gender, age, time when the first symptoms appeared and difficulties in opening their mouths, loss of teeth, disease duration, treatments. The patients were classified as possessing a full or a partial set of teeth. All patients had done: CBC, ALT, AST, Urea, Creatinine, Anti-Centromere antibodies, panoramic radiography.

Results: Twenty individuals had diffuse SS (mean age 38.89 ± 6.91 years) (6M, 14F) with a time duration of the disease (5-10) median (7.4 ± 1.6), and the other 15 (mean age 33.32 ± 11.85 years) (4M, 11F) were normal. The mouth opening distance among SS patients in millimeter was (22-38) median (28 ± 5.8) leading to speech difficulty in 3 patients. The skin and mucosa pigmentation (melanoleukoderma) was seen in 7 patients, and telangiectasia in 8 patients, hardening of the tongue in 3 patients, varying degrees of xerostomia in 12 patients without investigations of other criteria of Sjogren syndrome was observed in anticentromere antibodies positive localized cutaneous forms of systemic sclerosis; total missing teeth was found in 6 patients and partial in 9 patients. Gingival enlargement was seen in a patients treated with nifedipine, for a long time (7 years). Evolution of radiographic abnormalities like periodontal ligament space widening ($n=11$), or osteolytic lesions ($n=3$), bone resorptions ($n=0$). A mean measurement of mouth opening was smaller than in the control group ($p = 0.003$). Comparing between patients with osteolysis presented the same mean opening as did the patients without osteolysis ($p = 0.310$). The mouth opening in patients group was correlated to the disease duration ($p = 0.095$) and oesophageal involvement ($p=0.025$). The patients with osteolysis had a moderate tendency towards increased mouth opening over the course of the years ($p = 0.095$), while among the patients without osteolysis this trend was not observed ($p = 0.321$). Xerostomia was significantly associated to localised cutaneous form ($p=0.045$) and to anticentromeres antibodies expression ($p=0.002$). Dental caries were not more relevant with Xerostomia ($p= 0.213$). That is, osteolysis may develop both in patients with a full set of teeth and in those with only a partial set ($p > 0.683$). There was a relationship between presence/absence of teeth and duration of the disease ($p > 0.039$).

keywords: Systemic Sclerosis, oral manifestation; Panoramic radiography.

* Professor at the Faculty of Human Medicine - Damascus University / Professor at the Faculty of Human Medicine - Syrian Private University.

المقدمة:

أعراض وتزداد باصابة جلد الوجه^(25,26).
قد تؤدي بعض الأدوية المستخدمة في العلاج لاصابات
فموية، كضخامة اللثة مثل حاصرات قناة الكالسيوم
وتوسع الشعيرات على الغشاء المخاطي للفم والشفاه
والوجه^(27,28). تتظاهر التبدلات الشعاعية بسماكة الرباط
اللثوي وعظام النهايات في الفك السفلي. والارتشاف العظمي
والتآكلات⁽²⁹⁻³¹⁾.

كان الهدف من هذه الدراسة ربط المتغيرات السريرية
للمرض، وجود او غياب الأسنان، وجود /غياب عظام
النهايات الفك السفلي بين المرضى الذين يعانون من
المرض ومن خلال القيام بذلك، قد تكون قادرة على العثور
على أدلة تمكن المرضى من العيش بنمط حياة افضل.

مواد البحث وطرقه:

دراسة مستقبلية مقطعية، تم اجراؤها في مستشفى
المواساة الجامعي من عام حزيران 2016 وحتى
حزيران 2019، تم اختيار 35 مريضا مصابا بالتصلب
الجهازى، ادخل منهم فقط عشرون مريضا في الدراسة لعدم
استكمال البقية معايير الادخال للدراسة متوسط العمر
 6.91 ± 38.89 سنة، كما تم انتقاء خمسة عشر شخصا
غير مريض كمجموعة الشاهد تم اختيارهم من مرافقي
مرضى العيادات الخارجية للمشفى، متوسط العمر $33.32 \pm$
11.85 عاما. تم استبعاد المرضى ذوي الشكل المحصور
من المرض أو المرافق لغيره من الأمراض الروماتيزمية .
خضع المرضى والاصحاء للتقييم السريري، المخبري،
والتصوير الشعاعي البانورامي. وأجريت مقابلات مع
المرضى بشكل فردي، لجمع المعلومات مثل الجنس والعمر
وزمن ظهور الأعراض الأولى والصعوبة في فتح أفواههم،
وفقدان الأسنان، ومدة المرض، والعلاجات. تم تصنيف
المرضى بناء على الفقد الجزئي أو الكلي للأسنان.

التصلب الجهازى (SS) هو مرض التهابي مزمن مجهول
المنشأ من طبيعة مناعية ذاتية يتميز ترسب الكولاجين
المفرط في أنسجة الأدمة والأعضاء الداخلية⁽¹⁻³⁾.
يعد من الامراض القليلة الحدوث⁽⁴⁾، غالبا ما يصيب
الناس بعمر 30- 50 سنة مع أرجحية إصابة النساء. على
الرجال^(5,6)

سبب تصلب الجلد غير معروف، يؤدي تراكم الكولاجين في
الجلد وغيره من الأجهزة إلى أعراض المرض⁽⁷⁾
يتظاهر المرض بعدة مظاهر سريرية منها: ظاهرة رينو،
وضمور الجلد (قد يمر بمرحلة توذم في المراحل الباكرة)،
عسر حركية المريء وأمراض الرئة الحاصرة وارتفاع ضغط
الدم الرئوي، آلام مفصلية، اعتلال عضلي، اعتلال العضلة
القلبية والقصور الكلوي المترقي⁽⁸⁻¹⁰⁾ وتشمل المظاهر
الفموية الوجهية تصلب وضمور جلد الوجه معطيا مظهرا
يشبه القناع⁽¹¹⁾؛ التحدد التدريجي من فتح الفم مما يؤدي
إلى صعوبة في الأكل والكلام وربما، وإدراج وإزالة أطقم
الأسنان والخضوع لرعاية الأسنان الروتينية⁽¹²⁾ وتصبغ
الجلد والغشاء المخاطي (وضح الجلد الاسودادي)⁽¹³⁾،
وتوسع الشعيرات⁽¹⁴⁾؛ تصلب وفقدان مرونة الغشاء
المخاطي للفم، قساوة اللسان و شرع الحنك⁽¹⁵⁾، درجات
متفاوتة من جفاف المفرزات والذي يؤدي لزيادة نسبة نخر
الاسنان، التهاب اللثة الفطرية، وفقد الأسنان لاسيما الأسنان
العلوية⁽¹⁶⁻²⁰⁾، التهاب اللثة⁽²¹⁾؛ فقد الاسنان⁽²²⁾، تتأثر
الأنسجة الرخوة حول المفصل الفكي الصدغي أيضا،
والذي ينتج عنه قسط مفصلي كاذب قد يحدث فقدان للثة
و وركودة لثوية أيضا^(23,24).

ويمكن لعدد من التغييرات الهيكلية في الوجه أيضا تنشأ مما
يؤدي إلى انحلال العظام من عظام الخد، القوس الوجنية،
الفك السفلي رغم أنها من غير المرجح أن تؤدي إلى

واعتبر ضخامة اللثة في مريض واحد فقط عولج بالنفديبين nifedipine، لفترة طويلة (7 سنوات). أظهر التصوير الشعاعي تشوهات مثل اتساع مساحة رباط اللثة عند 11 شخصا، آفات عظمية ارتشافية عند ثلاثة مرضى.

تم الحصول على قياس متوسط فتحة الفم عند مجموعة الشاهد 42 ± 4.8 ملم اما قياسه عند المرضى 28 ± 5 ، 8 مم ويعني ذلك ان فتح الفم في المرضى أصغر مما كان عليه في المجموعة الضابطة ($P=0,003$). لم تختلف النسبة الاحصائية لفتح الفم عند مجموعة المرضى بوجود الآفات الارتشافية او غيابها ($P=0.310$). ارتبط افتتاح الفم في مجموعة المرضى بشكل ملحوظ احصائيا مع المدة الزمنية للمرض ($P=0.095$) واصابة المري ($P=0.025$)، واعتبر أن المرضى الذين يعانون من انحلال العظم لديهم الميل نحو زيادة معتدلة فتح الفم على مدار السنوات للاصابة بالمرض ($P=0.095$)، في حين أن المرضى الذين ليس لديهم الارتشاف العظمي لم يظهر لديهم ذلك ($P=0.321$).

لم يلاحظ زيادة وجود نخر الأسنان مع الجفاف. كان هناك علاقة بين وجود /غياب الأسنان ومدة المرض. بينما كانت اكثر عند مرضى الآفات الارتشافية.

كان جفاف الفم مرتبطا إلى حد كبير في النمط المحصور حيث كانت قيمة ب ($p=0,045$)، وبايجابية أزداد القسيم المركزي ($P=0.002$)، لم تصادف النسبة العالية من ترافق جفاف الفم مع نخر الأسنان ($P=0.0213$).

أظهرت النتائج المتعلقة بوجود أو غياب الأسنان أن هذا لايمت بصلة إلى وجود الارتشاف العظمي الذي تطور سواء في المرضى الذين فقدوا أسنانهم كليا أم جزئياً ($p=0.683$). كان هناك علاقة بين وجود /غياب الأسنان ومدة المرض ($P=0.039$). لم يكن هناك علاقة بين وجود /غياب الأسنان والارتشاف العظمي ($P=0,547$)

تم اجراء التحاليل الاتية لكافة المرضى: ALT، CBC، AST، والبوريا، والكرياتينين، أزداد القسيم المركزي، التصوير الشعاعي البانورامي.

اخلاقيات البحث:

تم اعلام المرضى كافة و الاشخاص الاصحاء بدخولهم في الدراسة دون وجود أي ضرر عليهم او مقابل مالي مع المحافظة على سرية المعلومات و حقهم بالانسحاب في وقت يريدونه. كما تماخذ الموافقة من ادارة المشفى لادخال المرضى واجراء التحاليل والاستقصاءات اللازمة لاتمام الدراسة.

الدراسة الاحصائية

استخدم عامل ارتباط بيرسون الخطي، اختبار الطالب T-student واختبار فيشر الدقيق Fisher test لربط المتغيرات السريية، والشعاعية واعتبرت قيمة P هامة احصائيا اذا كانت $p=0,05$.

النتائج:

كان متوسط العمر عمر المرضى (38.89 ± 6.91) سنة، ستة رجال و 14 امرأة. كان معدل بدء المرض عندهم ($6,4 \pm 1,7$ سنة) بمدة تراوحت (5-10 سنة)، اما مجموعة الشاهد (15 شخصا) فتراوح متوسط عمارهم (33.3 ± 11.85 سنة) 11 انثى و 4 رجال. كان وسطي مسافة فتح الفم للمرضى مقدرا بالمليميتر (22-38 mml) متوسط (5 ± 28)، وقد أدى ذلك إلى صعوبة في الكلام.

وجد رضح الجلد الاسودادي عند 7 مرضى، توسع الشعيرات عند ثمانية مرضى، قساوة اللسان عند ثلاثة مرضى، ودرجات متفاوتة من جفاف الفم في 12 مريضا دون تحري المعايير الأخرى من متلازمة جوغرن. كان مجموع الأسنان المفقودة كليا موجودا عند 6 مرضى وجزئيا في 9 مرضى.

مناورات النظافة عن طريق الفم⁽³⁹⁾، أو حتى فيما يتعلق بعلاج الأسنان⁽⁴⁰⁾.

من ناحية أخرى، واعتبر أن المرضى الذين يعانون من ارتشاف العظام لديهم الميل نحو زيادة معتدلة لفتح الفم على مدار السنوات ($P= 0.095$)، في حين أن ذلك لم يلاحظ بين المرضى الذين ليس لديهم ارتشاف عظمي ($P= 0.321$). أحد التفسيرات المحتملة لهذه النتائج يمكن أن يكون حقيقة أن سماكة الجلد على أشده تحدث خلال الـ 18 إلى 36 شهرا الأولى من المرض، ثم تليها فترة متفاوتة من الاستقرار، وبعد ذلك هناك انحداد بطيء ومستمر⁽¹⁰⁾، كما توجد عوامل أخرى كعدد المرضى الخاضعين للدراسة، وطول الوقت مع هذا المرض والطريقة المستخدمة لقياس فتحة الفم قد يسبب اختلافات في هذه النتائج^(35,40).

لم تجد دراسات سابقة أي علاقة مباشرة بين وجود ارتشاف العظم وطول مدة المرض^(29,33,37)، ومع ذلك، قد تكون ذات صلة مع ذروة الإصابة الجلدية والحشوية^(34,42) لم تكن أماكن توزع الارتشاف العظمي و لادرجته مدروسة في دراستنا بسبب ندرة هذا المرض، وحقيقة أن ارتشاف عظام النهايات للفك السفلي موجود في 25% من المرضى يجعل من الصعب تحديد درجة الارتشاف لهذا السبب، وشملت العينات في الأدب حدوث الانحلال بدرجات متفاوتة^(29,36)، وعلاوة على ذلك، فإن بعض المرضى الذين يعانون من هذا المرض لفترة طويلة قد يقدم فقط درجة طفيفة من الارتشاف، في حين أن آخرين الذين لديهم مجرد مرض لفترة قصيرة قد يحصل لديهم ارتشاف كبير مؤدي لتشوه العظام⁽⁴³⁾.

كان جفاف الفم مرتبطا إلى حد كبير مع الشكل المحدد من إصابة الجلد ($P= 0.045$) وإيجابية أصداد القسم المركزي ($P= 0.002$)، في حين لم تواجه ارتفاع انتشار تسوس الأسنان لدى مرضانا بالمقارنة مع غيرها من

حيث أن الارتشاف العظمي قد يحدث عند من يفقدون أسنانهم جزئيا ($p = 0.683$)، كما لم توجد علاقة بين مدة المرض و فقد الأسنان ($P=0.039$). أو جانب الإصابة بالارتشاف سواء بالجانب الأيمن أو الأيسر من الفكين ($p = 0.547$).

المناقشة:

التصلب الجهازى (SS) هو اضطراب معمم يشمل الشرايين الصغيرة، والنسيج الضام⁽³³⁾ الحد من فتحة الفم هو الإصابة الأكثر شيوعا في الحالات⁽³⁴⁾، تم الحصول في دراستنا على قياس متوسط فتحة الفم بين الأصحاء 42 ± 4.8 ملم، في حين كانت 28 ± 5.8 مم في المرضى أي أنها أصغر مما كانت عليه في المجموعة الضابطة، وقد وجد Marmary في دراسته أن 80% من مرضى التصلب المنتشر لم يتمكنوا من فتح الفم لأكثر من 40 ملم⁽³⁵⁾ كانت نتائج مقارنة فتح الفم بين المرضى الذين لديهم انحلال عظمي غير ذات أهمية احصائية مقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم آفات انحلالية عظمية ($P= 0.310$)، و لا تتفق هذه النتائج مع تلك التي وجدت في الأدب، والتي أظهرت ان مرضى الذين يعانون من انحلال نهايات العظم انخفاضا طفيفا في افتتاح الفم فيما يتعلق بتلك دون وجود الانحلال⁽³⁶⁾ ارتبط فتح الفم في مجموعة المرضى مع مدة المرض ($P = 0.095$) و إصابة المري ($P= 0.025$) هذه النتيجة تتفق مع الدراسة الهندية⁽²³⁾.

وقد وجدت بعض الدراسات أن المرضى الذين يعانون من التليف حول الفم المؤدي لصغر فتحة الفم لديهم و يؤدي ذلك تراجع اللثة والركودة^(37,38)، في دراستنا، وكانت هذه الشكوى الرئيسية للمرضى فيما يتعلق الجهاز الفموي الفكي، وذلك بسبب الصعوبات التي يواجهونها في المضغ أو أداء

الدراسات (35,38,44).

الجلد. وفي وقت لاحق، وثقت العديد من الدراسات حدوث الارتشاف من اللقمة، القوس الوجنى، والزاوية، والناتئ المنقارى (38,40).

ان اسباب ارتشاف العظام غير معروفة، ولكن هناك ثلاث نظريات المقترحة (1: صلابة جلد الوجه قد تمارس الضغط المفرط على الفك السفلى وتحفز فقدان العظام؛ (2) الاعتلال الوعائى المرتبط بهذا المرض قد يقلل من تدفق الدم إلى الفك السفلى مما أدى إلى نقص التروية العظام ونخر؛ و3 ضمور في عضلات المضغ قد يؤدي إلى نخر العظام (31,43,45) في دراستنا، درسنا فقط وجود أو عدم وجود ارتشاف العظام.

الاستنتاج:

نحن نعتقد أن هناك حاجة لدراسات جديدة مع العينات وأساليب مختلفة من أجل تحقيق المزيد خاصة ان عدد المرضى قليل لا يمكن اجراء دراسة وبائية عليه . وبالتالي، قد توفر الدراسات الطولية المعلومات التنبؤية حول احتمال الاصابة الفموية بسياق المرض وهذا ما يهم لاحقاً باتخاذ الاجراءات الوقائية للحد من الاختلاطات.

بشأن وجود/غياب الأسنان، أظهرت النتائج أن هذا لا يمت بصلة إلى وجود ارتشاف نهايات العظم والذي يتطور سواء في المرضى الذين يعانون من فقد مجموعة كاملة من الأسنان أو مجموعة جزئية، هذه النتيجة تؤكد النتائج من الدراسات السابقة (29,40)، بالإضافة إلى ذلك، درست العلاقة بين جانب الاصابة بالارتشاف من العظام و وجود او غياب الأسنان، ولم تظهر اي ارتباط ($P= 0.201$)، لم نجد أي دراسة مماثلة او مناقضة نستطيع من خلالها مقارنة هذه المعلومات.

إن الملامح البارزة لهذا المرض شعاعياً هي اتساع افضية الرباط اللثوي. ذكرت دراسة White, Seifered وغيرها أن هذا الاكتشاف غير متناسق في جميع المرضى الذين يعانون من التصلب الجهازى التقدمي؛ ومع ذلك، كان هذا يتناقض مع دراسة Marmary وغيرها، والذي لاحظ اتساع مساحة الرباط اللثة في جميع المرضى (17,29,37)، اتسعت مساحة الرباط اللثة في دراستنا عند إحد عشر مريضاً. ذكرت تافيراس (29) حالة موثقة الأول من عظام النهايات من زاوية الفك السفلى واللقمة في المرضى البالغين مع تصلب

References:

1. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:530.
2. Neville BW. Dermatologic diseases. In: Neville BW, Damm DD, Carl MA, Jerry EB, editors. Oral and maxillofacial pathology. 2nd edition. Netherlands: Elsevier; 2002. Pp. 692–693.
3. Kayser C, Andrade LEC. Esclerose Sistêmica. In: Sato E. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar – Reumatologia. São Paulo: Manole; 2004. P. 111-20.
4. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A . "Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies". *Arthritis Rheum*. 2013 : 1913–21.
5. Hinchcliff M, Varga J. "Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease". *Am Fam Physician* 2008, **78** (8): 961–8.
6. Valentini G, Black C. "Systemic sclerosis". *Best practice & research. Clinical rheumatology* **2002**: 807–16.
7. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:17.
8. Magalys Vitiello, MD,^a Adriana Abuchar, MD,^a Néstor Santana, MD,^b Luis Dehesa, MD,^a and Francisco A. Kerdel. An Update on the Treatment of the Cutaneous Manifestations of Systemic Sclerosis. *J Clin Aesthet Dermatol*. Jul 2012; 5(7): 33–43.
9. Mayes MD, Lacey Jr JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie B, Cooper B, Timothy JL *et al*. Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis and Rheum*. 2003;48(8):2246-55.
10. Marques Neto JF, Sampaio-Barros PD. Reumatologia: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Medsi; 2000. p. 465-80.
11. Dervis E¹, Dervis E. Progressive hemifacial atrophy with linear scleroderma. *Pediatr Dermatol*. 2005 ;22(5):436-9.
12. Comstedt LR, Svensson A, Troilius A. Improvement of microstomia in scleroderma after intense pulsed light: A case series of four patients. *J Cosmet Laser Ther*. 2012:102-6.
13. M Marcucci, and N Abdala . Analysis of the masseter muscle in patients with systemic sclerosis: a study by magnetic resonance imaging. *J of head and neck imaging* December 2009:pp.43-49.
14. Ami A. Shah, Fredrick M. Wigley, and Laura K. Hummers. Telangiectases in Scleroderma. *J Rheumatol*. Jan 2010: 98–104.
15. Akesson A, Fiori G, Krieg T, van den Hoogen FHJ, Seibold JR. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:22-25.
16. Nan Su, BScH; Cindy L. Marek, PharmD, FACA; Victor Ching, BScH; Miriam Grushka, MSc, DDS, PhD, Dip ABOM, Dip ABOP. Caries Prevention for Patients with Dry Mouth. *J Can Dent Assoc* 2015,32-37.
17. Nagy G, Kovacs J, Zeher M, Czirjak L. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;77(2):141-6.
18. Vincent C, Agard C, Barbarot S, N'guyen JM, Planchon B, Durant C, Pistorius MA, Dreno B, Ponge T, Stalder JF, Mercier JM, Hamidou M. [Orofacial manifestations of systemic sclerosis: A study of 30 consecutive patients]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2010 Jun;111(3):128-34.
19. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, et al. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. Jun 2006;33(6):1113-6.
20. Albilal, J. B.; Lam, D. K.; Blanas, N.; Clokie, C. M., and Sandor, G. K. Small mouths ... Big problems? A review of scleroderma and its oral health implications. *Journal Canadian Dental Association* 2007, 73(9):831-6.

21. N Anbiaee and Z Tafakhori. Localized periodontal ligament space widening as the only presentation of scleroderma. *Dentomaxillofac Radiol.* Jul 2012; 41(5): 441–442.
22. Spackman GK. Scleroderma: what the general dentist should know. *Gen Dent.* 1999;47(6):576-9.
23. Rekha Jagadish, Dhoom Singh Mehta, P Jagadish. Oral and periodontal manifestations associated with systemic sclerosis: A case series and review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, Vol. 16, No. 2, April-June, 2012, pp. 271-274.
24. Eversole LR, Jacobsen PL, Stone CE. Oral and gingival changes in systemic sclerosis (scleroderma). *J Periodontol.* 1984 Mar;55(3):175-8.
25. Ulbrich, T.; Fachbere y H.,The skeletal changes of progressive systemic scleroderma (PSS).*J of radiology and nuclear medicine*1987,pp22-27.
26. Vito K. Rocco, Eric R. Hurd, Scleroderma and scleroderma-like disorders. *Arthritis and Rheumatism*1986, 22–69.
27. Varga J. Systemic Sclerosis (Scleroderma). In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine* . 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:156-167.
28. Varga J. Etiology and Pathogenesis of Scleroderma.. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology* . 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2012:320-344..
29. Ramirez JC, Cobos LS, Jelic PM. Reabsorción Osea Patológica de la Mandíbula y Ensanche Del Espacio Peridontal Dentário en Pacientes con Esclerosis Sistêmica. *Rev Méd Chile.* 1984:13-9.
30. Grainger and Allison's Diagnostic Radiology: A Textbook of Medical Imaging, 4th Ed. Churchill Livingstone, 2001,112-148.
31. Jimenez, SA and Derk, CT. "Following the Molecular Pathways toward an Understanding of the Pathogenesis of Systemic Sclerosis." *Ann Int Med* 2004:37-41.
32. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA Jr, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Ellen Csuka M, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013:1747-55.
33. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2005:113-6.
34. Spackman GK. Scleroderma: what the general dentist should know. *Gen Dent.* 1999;47(6):576-9.
35. Marmary Y, Glaiss R, Pisanty S. Scleroderma: oral manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;52(1):32-7.
36. Seifert MH, Steigerwald JC, Cliff MY. Bone resorption of the mandible in progressive systemic sclerosis. *Arthritis and Rheum.* 1975;18(5):507-12.
37. Man RA, Calcuterra TC. Head and neck manifestations of scleroderma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1978;87:332–339.
38. Eversole LR, Jacobsen PL, Stone SS. Oral and gingival changes in systemic sclerosis (scleroderma) *J Periodontol.* 1984;55:175–178.

39. Alarcon SD, Ibanez G, Hernandez-Ortiz J, Velazquez-Forero F, Gonzalez-Jimenez Y. Sjogren's syndrome in progressive systemic sclerosis (Scleroderma) *Am J Med.* 1974;57:78–85.
40. White SC, Frey NW, Blaschke DD, Ross MP, Clements PJ, Furst DE, et al. Oral radiographic changes in patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) *J Am Dent Assoc.* 1977;94:1178–82.
41. Hopper FE, Giles AD. Oral changes in systemic sclerosis - report of a case of resorption of mandibular angles and zygomatic arches. *Br J Oral Surg.* 1982;20:129–34.
42. Haers PE, Sailer HF. Mandibular resorption due to systemic sclerosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1995;24:261–267.
43. Ramón Y, Samra H, Oberman M. Mandibular condylosis and apertognathia as presenting symptoms in progressive systemic sclerosis. *Oral Surg.* 1987;63(3):269-74.
44. Marcelo Marcucci; Nitamar Abdala. Clinical and radiographic study of orofacial alterations in patients with systemic sclerosis. *Braz. oral res* 2009. vol.23 no.1,pp:31-7.
45. Pogrel MA. Unilateral osteolysis of the mandibular angle and coronoid process in scleroderma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988;17:155–56.