

DERMATOSIS AMPOLLARES PARANEOPLASICAS

Dra. Nilsa Mancin*
Dra. Zulay Torres**

Mancin N, Torres Z. **Dermatosis ampollares paraneoplásicas.** Derm Venez 1993; Vol. 31, Supl. N° 1: 11-16.

RESUMEN

Desde hace casi un siglo, la asociación entre dermatosis ampollares y neoplasias ha despertado múltiples interrogantes en la comunidad médica, permaneciendo como tema controversial la presencia de muchas de estas enfermedades como manifestación de cáncer oculto. Recientemente se ha descrito una nueva entidad llamada Pénfigo Paraneoplásico (PNP), la cual posee características propias clínicas, histológicas e inmunológicas que permiten su diagnóstico y así, sospechar con

un alto grado de certeza la presencia de una neoplasia oculta.

SUMMARY

Over the last century the medical community has become increasingly interested in the relation between bullous dermatosis and neoplasia since it is still a controversy the presence of many of these bullous diseases in relation to occult cancer. Recently, a new entity, called Paraneoplastic Pemphigus (PNP), has been described. It has its own clínica, histological and immunological features that allow the physician to diagnose it and suspect, with greater degree of certainty, the presence of neoplasia.

INTRODUCCION

Se entiende, por Síndrome Paraneoplásico al conjunto de signos y/o síntomas, que se desarrollan en el contexto de una neoplasia oculta o comprobada, con características propias, las cuales generalmente remiten una vez curada la enfermedad primaria.

La asociación de neoplasias malignas con dermatosis vesículo ampollares de piel ha sido señalada

desde 1909, cuando Bogrow observó una erupción similar a la dermatitis herpetiforme, en una mujer rusa de 28 a. de edad, a quien 2 meses más tarde se le diagnosticó cáncer de labio. La erupción mejoró 3 días después del tratamiento quirúrgico del carcinoma.

Desde 1953, año en que Lever estableció los criterios para el diagnóstico de Penfigoide ampollar como una nueva entidad, numerosos casos se han publicado de enfermedades ampollares,^{2,3,4} tales como, Pénfigo y Penfigoide ampollar (PA), en pacientes con una neoplasia subyacente, lo que sugiere la existencia de una asociación. Diversas hipótesis se han postulado⁵ a fin de establecer una relación causal entre ambas,

siendo los resultados obtenidos en la mayoría de los casos, discutibles para el PA, no así para el Pénfigo.

PENFIGO Y NEOPLASIAS

Al hablar de pénfigo, nos referimos a enfermedades mucocutáneas que están caracterizadas por la formación de ampollas intraepiteliales, causada por una pérdida de la adhesión célula-célula (acantólisis) y están asociadas con autoanticuerpos contra las proteínas de la superficie celular de los epitelios escamosos estratificados. Hay dos formas diferentes clínica e inmunológicas de Pénfigo, que son: el Pénfigo Foliáceo (PF) y el Pénfigo Vulgar (PV) (ver Tabla N° 1). En el PV, los autoanticuerpos (AutoAc) están dirigidos

* Residente del 2° año de postgrado Dermatología. UCV. Hospital Universitario de Caracas. Servicio de Dermatología. Piso 8.

** Docente y coordinador docente postgrado Dermatología. UCV. Hospital Universitario de Caracas.

contra un antígeno (Ag) de 130 Kd, que forma un complejo con una proteína de las uniones desmosómicas, llamada Placoglobina. En el PF, los autoAc son específicos contra un Ag de 160 Kd llamado Desmogleina 1, que forma un complejo similar con la Placoglobina.⁶

La relación entre autoinmunidad y neoplasia es significativa. Con la finalidad de evaluar la complejidad de esta inusual asociación Ahmed y Younus, recientemente publicaron un estudio,⁷ en el que encontraron un aumento estadísticamente significativo de neoplasias en pacientes con pénfigo. En general, 61% de estos pacientes, tuvieron neoplasias del sistema inmune (linforreticulares), al contrario de lo observado en la población general para la misma edad, en quienes predominan los tumores sólidos. El porcentaje restante de pacientes estuvo constituido por neoplasias tímicas. Otro dato observado fue, que en la mayoría de los pacientes con neoplasias linforreticulares el pénfigo precedió al desarrollo de la neoplasia (28 meses). Se observó lo contrario en aquellos pacientes con neoplasias tímicas en quienes primero se desarrolló el tumor (2-7 años antes) y luego el pénfigo.

Casos atípicos de enfermedad muco-cutánea ulcerativa y ampollar asociado con autoAc tipo pénfigo, han sido reportados esporádicamente. En retrospectiva, los pacientes con títulos altos de autoAc, aparentemente, tenían neoplasia subyacente, más frecuentemente linfomas.

Anhalt y colé en 1990, fueron los primeros, en publicar y estudiar a 5 pacientes con características clínicas, inmunológicas e histológicas llamativamente similares (ver Tabla N° 2).

Mediante el examen histológico se observó vacuolización de las células epidérmicas basales, necrosis de queratinocitos y acantolisis. La inmunofluorescencia reveló, auto Ac atípicos tipo pénfigo en epitelio perilesional y suero de todos los pacien-

TABLA N° 1		
CARACTERISTICAS CLINICAS, HISTOLOGICAS, INMUNOLOGICAS E INMUNOQUIMICAS DEL PENFIGO. ⁶		
	Pénfigo Vulgar (PV)	Pénfigo Foliáceo (PF)
Clínica	Erosiones en piel y mucosas, ampollas flácidas.	Lesiones de piel costrosas y descamativas.
Histológicas	Pérdida de la adhesión con ampollas en epidermis inferior.	Pérdida de la adhesión con ampollas en la epidermis superior.
Inmunofluorescencia directa	Unión de IgG a la superficie de los queratinocitos	Similar a PV
Inmunofluorescencia indirecta	IgG sérica unida a la superficie de los queratinocitos de epidermis normal.	Similar a PV
Caracterización inmunológica de los antígenos	Acs contra Ag de 130 Kd unido a polipéptido de 85 Kd.	Acs contra desmogleina, glicoproteínas desmosómicas de 160 Kd.

tes. Se demostró además, que estos auto Acs, se enlazaban a la superficie de tejidos que contenían desmosomas, incluyendo el epitelio compuesto, simple y miocardio. Estudios de inmunoprecipitación, demostraron que el suero de los 5 pacientes inmunoprecipitó un complejo idéntico de 4 polipéptidos, de extractos de queratinocitos humanos, con pesos moleculares (PM) elevados de 250, 230, 210, 190 Kd. El polipéptido de 250 Kd conmigró con la desmoplaquina 1 (proteína que se encuentra en los desmosomas) y el Ag de 230 Kd conmigró con el Ag del PA. A todos los ratones a quienes se les transfirió pasivamente el suero de los pacientes desarrollaron enfermedad similar. A esta enfermedad autoinmune, se le denominó pénfigo paraneoplásico (PNP).

Luego del estudio detallado de estos 5 pacientes, se definió una nueva entidad clínica, diferente de PV o del PF llamada PNP. Las erosiones dolorosas, persistentes y resistentes al tratamiento en mucosa oral y bordes de los labios así como

en las conjuntivas fueron rasgos comunes en todos estos pacientes. Las lesiones iniciales de piel eran polimorfas, pudiendo presentarse inicialmente como una erupción papuloescamosa y pruriginosa con formación de ampollas subsiguiente. La frecuente afectación palmo-plantar, puede sugerir en algunos casos el diagnóstico erróneo de eritema multiforme (EM). Sugiriendo la posibilidad, de que casos previamente reportados de EM asociado a tumores subyacentes, pudieran haber sido casos no reconocidos de PNP.

El polimorfismo clínico, se corresponde con una gran variabilidad histológica. La combinación de acantolisis con dermatitis de interfase o con necrosis de queratinocitos, en un mismo espécimen de biopsia parece ser un rasgo característico de PNP.

Igualmente, los autoAc del PNP, difieren de los PV y PF en su especificidad antigénica como se demostró por las pruebas de IF e inmunoprecipitación.

**TABLA N° 2
CLINICA Y LABORATORIO EN CINCO PACIENTES CON PNP8**

Edad/ Sexo	Clínica	Neoplasia Oculta	Biopsia Piel	Inmunofluorescencia	
				Directa	Indirecta
62/M	Vesículas y erosiones de conjuntivas, orofaringe, esófago, labios, tronco y extremidades.	Linfoma maligno de células grandes.	Ampolla acantolítica epidérmica, necrosis de queratinocitos, cambios vacuolares de interfase.	Depósito granular de complemento de ZMB, e IgG en espacios intercelulares de epidermis.	Acs "Pénfigo Likes" a título 1:2560.
45/F	Erosiones vaginales y orales, ampollas cutáneas y erosiones sobre 40% de superficie corporal.	Leucemia Linfocítica Crónica.	Idem	Depósito de complemento e IgG en espacios intercelulares de epidermis.	Acs "Pénfigo Likes" a título 1:320
67/F	Erosiones en labios, encías, boca y conjuntivas, pápulas eritematosas, algunas con ampolla central sobre tronco, brazos, manos y pies.	Linfoma maligno, difuso mixto de células grandes y pequeñas.	Áreas focales y difusas de acantolisis, necrosis extensa de queratinocitos.	Depósito granular de complemento en la ZMB, Depósito de IgG y complemento en espacios intercelulares de epidermis.	Idem a título 1:640
57/F	Úlceras oral y lingual, erupción pápulo-esca. mosa sobre tronco y extremidades.	Timoma encapsulado benigno.	Células disqueratóticas en epidermis superior, prominente degeneración vacuolar de estrato de células basales.	Depósito granular de complemento e IgG en ZMB, depósito de IgG en espacios intercelulares de epidermis.	Idem a título 1:1280
61 /M	Ampollas y erosiones en labios, orofaringe nasofaringe y conjuntivas; erupción pápulo escamosa en tronco eritema y ampollas palmo-plantar, lesiones que recuerdan al eritema multiforme en brazos y piernas.	Sarcoma pobremente diferenciado	Acantolisis intraepitelial, necrosis de queratinocitos.	Depósito granular lineal de complemento en la ZMB, depósito lineal de IgG y complemento en espacios intercelulares de epidermis.	Idem a título 1:640

Basado en todo lo anterior, se sugirieron 5 criterios para el diagnóstico de PNP:

1.- Erosiones dolorosas en mucosas, más una erupción cutánea polimorfa (ampollar, papuloescamosa, lesiones en diana), que aparecen en el contexto de una neoplasia oculta o confirmada.

2.- Cambios histológicos cutáneos: Acantólisis intraepidérmica, necrosis de queratinocitos a lo largo de toda la epidermis, dermatitis de interfase.

3. Depósitos de IgG y complemento en los espacios intercelulares epidérmicos, así como depósito de complemento granular-lineal a lo largo de la ZMB, en pruebas de IFD.

4.- Anticuerpos séricos que se enlazan a la superficie celular de piel y mucosas con un patrón similar al pénfigo, pero que además se enlazan a otros tipos de epitelio (IFI).

5.- Inmunoprecipitación, de un complejo de cuatro proteínas (250, 230, 210 y 190 Kd) provenientes de queratinocitos, por estos autoAc.

Tres nuevos casos fueron reportados, recientemente, por Camisa C, Helm y col,⁹ observándose una evolución favorable en uno de los pacientes, hasta dos años luego del Diagnóstico de PNP, sugiriéndose que dentro del grupo de pacientes con PNP, puede existir un subgrupo que tenga un curso más benigno. Se identificó además que el componente antigénico de 210 Kd era la Desmoplaquina II (DII).

En el mismo año, 1990 otro caso fue reportado por Anhalt y col,^{10,16} de un paciente con diagnóstico de LNH (Linfoma no Hodgkin) quien 6m después de la remisión clínica, posterior a tratamiento con quimioterapia y trasplante de médula ósea, desarrolló un cuadro clínico similar al PA con severa mucositis. Esta paciente, reunió los criterios para el diagnóstico de PNP. Es importante

sin embargo no confundir, el PV que se presenta asociado con neoplasias malignas, con PNP, que es una entidad distinta caracterizada por un único grupo de Ac que no están presentes en pacientes con PV con o sin neoplasia concomitante. PNP es diferente de todas las otras enfermedades ampollares primarias conocidas y está caracterizado con autoAc que marcan a un grupo específico de proteínas epiteliales en humanos y otros mamíferos y que no están limitadas al epitelio escamoso estratificado. A pesar de que el amplio espectro de PNP, todavía se está definiendo, este paciente demostró claramente que el PNP puede presentarse clínicamente aunque la neoplasia con la cual se asocia esté inactiva.

Los autoAc humanos en enfermedades cutáneas ampollares, tales como pénfigo y penfigoide han sido instrumentos útiles en la identificación de proteínas estructurales importantes de piel y mucosas. El uso de estos reactivos humanos ha proporcionado mucha información sobre la adhesión celular de epitelios escamosos estratificados, proteínas desmosómicas y hemidesmosómicas.⁷⁷

Las desmoplaquinas (I y II) son las dos proteínas estructurales citoesqueléticas principales, localizadas en la porción más interna de la placa desmosómica. La desmoplaquina II (DII) es, aparentemente, un producto del desdoblamiento alterno del transcriptor de la DI. La DI, se ha encontrado en todos los desmosomas estudiados y la DII predominantemente, pero no exclusivamente en los epitelios escamosos estratificados. Hasta ahora, no se habían encontrado autoAc humanos contra las desmoplaquinas. Esto demuestra que el PNP, es el primer síndrome autoinmune humano en el cual los autoAc contra estas proteínas son un componente prominente de la respuesta autoinmune humoral, y un indicador específico de este síndrome; sin embargo, el papel de los autoAcs antidesmoplaquinas en la

patogénesis de este síndrome continúa siendo especulativo.

La reactividad de los autoAcs de los pacientes, observada por inmunoblot de Western, estableció otro punto importante: que las desmoplaquinas no son simplemente coprecipitados, sino que son blanco de los autoAcs. Esto es importante resaltarlo, ya que tanto en PV como en el PF, la proteína de la placa desmosómica placoglobina, es coprecipitada no inmunológicamente, debido a la presencia de enlaces cruzados con los antígenos de PV y el PF. En el caso del PNP, los autoAcs de los pacientes son dirigidos contra epítopes presentes en las proteínas de la placa desmosómica DI y DII.

En todos los casos estudiados hasta ahora, se demostró que los autoAcs eran policlonales, predominantemente de la subclase IgG1. Cualquier especulación de que estas desmoplaquinas puedan ser las causantes de las lesiones, se ve afectado por el hecho de que son proteínas intracelulares sin dominios transmembranas o extracelulares, y no está claro como los autoAcs séricos pueden enlazarse a dichos antígenos intracelulares y presumiblemente comprometer su función.

A pesar de esto, existen dos precedentes biológicos llamativos, de síndromes paraneoplásicos que son relevantes al PNP: degeneración cerebelar paraneoplásica y la pérdida de la agudeza visual por retinopatía asociada a cáncer.

En la degeneración cerebelar paraneoplásica, una de las neoplasias más comunes asociadas es el cáncer de ovario. Los autoAcs encontrados en el suero de estos pacientes, reaccionan contra Acs de 34 Kd y 62 Kd denominados CDR34 y CDR62 (Ag relacionado a degeneración cerebelar=CDR) extraíbles de las células de Purkinje. El CDR34, es un Ag citoplasmático del retículo endoplásmico de tejido neuroectodérmico y es expresado anormalmente por las células del cáncer ovárico de pacientes con degeneración

ción cerebelar paraneoplásica y nó está presente en tumores similares de pacientes no afectados por este síndrome.

Con base en esto, se propone que un síndrome paraneoplásico autoinmune resulta en parte de una respuesta inmunológica del huésped al tumor. De acuerdo a esta hipótesis:

- 1.- El huésped debería producir Ac antitumorales, que reaccionen con el tumor y de esta manera, limitar su crecimiento.
- 2.- Los Ac podrían, de alguna manera lograr acceso para interactuar con los Ag de un tejido específico.
- 3.- Comprometer su función (del tejido). Para el caso de PNP, sólo estos dos últimos criterios se han establecido. No se ha podido demostrar, si los autoAc de los sueros de los pacientes reaccionan contra Ags tumorales de los individuos afectados, ya que este síndrome ha sido recientemente descrito y la mayoría de los casos fueron reconocidos retrospectivamente, luego de la muerte de muchos pacientes afectados.

Se sabe que las desmoplaquinas están expresadas en Timomas y Tumor de Castleman, y es posible que los autoAc, de estos pacientes reaccionaran con estos Tumores. Lo curioso, es que la mayoría de los pacientes afectados, tienen linfomas o leucemias crónicas de origen celular B, y es generalmente aceptado que estas células no tienen desmosomas por lo que no expresan desmoplaquinas. Sin embargo, esta hipótesis, encuentra algún apoyo en una revisión de la literatura, donde se ha reportado que paradójicamente, los tumores primitivos podrían producir uniones tipo desmosomas, que no están normalmente en los tejidos que le dieron origen. Entre estos tumores tenemos: sarcomas, linfomas, neuroblastomas y meningiomas. Además las Desmoplaquinas han sido detectadas por inmunotinción en nódulos linfáticos, amígdala

las, linfomas de células B y sarcomas sinoviales reactivos. Estos datos proporcionan alguna base para especular, que estos tumores podrían producir anormalmente Ags que tienen una reacción cruzada con Ags epiteliales, y que los autoAcs dirigidos contra el Ag tumoral cause la enfermedad mucocutánea, pero no hay prueba directa de esto.

Como argumentos en contra de lo anterior, está la notable ausencia de PNP, en pacientes afectados de tumores mucho más frecuentes, que también expresan Desmoplaquinas y otros Ag epiteliales tales como el carcinoma de células escamosas y de células basales.

Finalmente, en un artículo de revisión reciente,¹² que describe detalladamente los rasgos histológicos de PNP, se menciona como hallazgos mayores:

- 1.- Acantólisis epidérmica.
- 2.- Ampolla o hendidura suprabasal.
- 3.- Queratinocitos disqueratóticos.
- 4.- Vacuolización basa).
- 5.- Exocitosis epidérmica de células inflamatorias.

Como hallazgos menores:

- 1.- Acantólisis y disqueratosis del epitelio. folicular y ecrino.
- 2.- Satelitosis linfocítica.
- 3.- Infiltrado perivascular superficial polimorfo.
- 4.- Incontinencia de melanina y melanófagos.
- 5.- Necrosis del techo de la ampolla.
- 6.- Ausencia de queratinocitos en dermis.
- 7.- Regeneración epidérmica desde el epitelio anexial.

Desde el punto de vista histológico es importante resaltar que la combinación de severa acantólisis suprabasal con numerosos queratinocitos individualmente necróticos, es una observación única y sugiere

un mecanismo patológico único de PNP.

En resumen, el PNP representa una enfermedad mucocutánea autoinmune diferente tanto clínica, histológica e inmunológicamente. Ciertos rasgos clínicos e histológicos pueden superponerse con PV y EM. Sin embargo, repetimos que el hallazgo de acantólisis y queratinocitos disqueratóticos en todos los niveles de la epidermis son diagnósticos de PNP. El reconocimiento de estos patrones unido a la presentación clínica, deben alertar al médico a realizar mayores estudios e investigación inmunológica en la búsqueda de una neoplasia oculta, si no se había identificado previamente. Cuando existe la sospecha de PNP y no se ha logrado establecer el diagnóstico por biopsia de piel y mucosa oral, se debe tener presente que si hay afectación conjuntiva) la biopsia de ésta puede ayudarnos al diagnóstico.¹³

PENFIGOIDE AMPOLLAR ASOCIADO A NEOPLASIAS

Penfigoide ampollar (PA), ha sido reportado en asociación con carcinomas en diferentes lugares, así como: Sarcomas, melanomas y desórdenes linfoproliferativos. El hecho de que esto sea una asociación genuina se encuentra apoyado en unos pocos reportes, por un curso clínico paralelo entre la neoplasia y la erupción ampollar, si bien hay casos donde esto no se ha observado. En algunos reportes, el PA se ha manifestado con rasgos clínicos inusuales, presentándose como un eritema figurado y esto llevó a la sugerencia de que un PA atípico podría ser marcador de malignidad.

Sin embargo a pesar de los numerosos reportes, permanece en discusión si PA y enfermedades malignas están verdaderamente asociadas, o si la concurrencia de ellas es sólo un reflejo del hecho de que ambas enfermedades son más comunes en personas mayores. En otras series publicadas, algunas pero no todas, se ha reportado una incidencia aumentada de enfermedades

malignas en pacientes con PA e IFI negativa, comparándolos con aquellos con hallazgos positivos, sugiriéndose que la seronegatividad en PA suele representar un marcador de malignidad.

Solo Chorzelski y col encontraron una mayor incidencia de cáncer en pacientes con PA y sugirieron también al igual que autores previos, que pueden haber sub-grupos de pacientes con un riesgo aumentado para cáncer. Sin embargo, existen dificultades para la interpretación de los datos, particularmente para demostrar aquellos casos en los cuales el cáncer está verdaderamente relacionado con el PA. Para ello existen diferentes criterios de inclusión dados por varios autores. Algunos, incluyen sólo el cáncer estrictamente concurrente con PA (dentro de los 6 meses antes o después). Otros tienen criterios más amplios, tales como cinco años antes o después del comienzo del PA. Ahmed incluyó los tumores que se desarrollaron durante el seguimiento de los pacientes (5 a 43 meses). Pero Chorzelski no especificó los criterios en su estudio. Venning y col,¹⁴ publicaron un estudio, en el cual se evaluó la incidencia de neoplasias malignas en 84 pacientes con PA, comparándola con 168 controles (apareados por edad y sexo). Se compararon también pacientes con PA asociado y no asociado a enfermedades malignas en cuanto a sexo, edad, lesiones en mucosa oral e IFI, con la finalidad de identificar algún sub-grupo de riesgo. Igualmente en 7 de los pacientes con PA asociado a neoplasia se les realizó tipeaje HLA.

Tomando en cuenta, el cáncer pasado, concurrente o desarrollado durante el seguimiento, se observó un aumento estadísticamente significativo de neoplasias en pacientes con PA (17,9%) vs controles (5,4%). Incluyendo otros factores, como tratamiento concomitante con inmunosupresores para el momento del desarrollo de la neoplasia y la teoría antigénica cruzada entre piel y tumor, la cual implicaría una concurrencia de comienzo de ambos pro-

cesos patológicos (en un período estimado para este autor de mas o menos 8 semanas), se redujo la incidencia a una proporción similar a la de los controles.

Por lo mencionado anteriormente, parece haber una diferencia entre los pacientes con PA y controles, reflejando una mayor incidencia de cáncer al momento o alrededor del desarrollo del PA. -La verdadera magnitud de esta diferencia es desconocida. Por ello, estos autores se plantearon un modelo alternativo para relacionar PA y cáncer que no implicara un comienzo concurrente, por ejemplo el de una predisposición genética para ambas enfermedades. No se encontraron diferencias en relación a los locus A B C del sistema HLA cuando se compararon pacientes con PA con o sin neoplasias y grupo control. Pero aunque son pocos, es de interés que tres de siete pacientes con PA y cáncer fueron HLA DR 13+ comparados con solo el 9% de la población local. Si se confirmara una asociación entre este Ag y la propensión a cáncer en pacientes con PA, teóricamente no se podría explicar el que una caída de la inmunocompetencia predisponga al cáncer, ya que el DR 13 contribuye al fenotipo DR 6 el cual en pacientes transplantados renales se asocia con un aumento de la inmunocompetencia. También tendríamos que reconsiderar este estudio con la inclusión de tumores antiguos, lo cual aumentaría la incidencia haciéndola más significativa.

En este estudio no se observó un curso clínico paralelo entre los tumores y el PA, como tampoco rasgos clínicos atípicos o mayor seronegatividad. Es necesario realizar nuevos estudios para determinar el fenotipo HLA en pacientes con PA.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Stone, Schroeter. Bullous pemphigoid and associated malignant neoplasms. Arch Dermatol. 1975; 111: 991-4.
- 2.- Ahmed R, Chu M, Provost T. Bullous pemphigoid: Clinical and serologic evaluation for associated malignant

- neoplasms. Arch Dermatol. 1977; 113: 968.
- 3.- Tanaka T, Ogino A, Ogura K, et al. A case of bullous pemphigoid and transitional cell carcinoma of the bladder. Arch Dermatol. 1983; 119: 704-5.
- 4.- Sarnoff D, DeFeo C. Coexistence of pemphigus foliaceus and mycosis fungoides. Arch Dermatol. 1985; 121: 669-72.
- 5.- Dalh M, Ristow S. Bullous pemphigoid and ovarian cystadenocarcinoma. Arch Dermatol. 1978; 114: 903-5.
- 6.- Stanley J. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. J Clin Invest. 1989; 83: 1443-8.
- 7.- Younus J, Ahmed A. The relationship of pemphigus to neoplasia. J Am Acad Dermatol. 1990; 23: 498-502.
- 8.- Anhalt G, Kim S, Stanley J, Korman N, et al. Paraneoplastic pemphigus. N Engl J Med. 1990; 323: 1729-35
- 9.- Camisa Ch, Helm T, Liu Y, Valenzuela R, et al. Paraneoplastic pemphigus: A report of three cases including one long-term survivor. J Am Acad Dermatol. 1992; 27: 574-53.
- 10.- Anhalt G, Fullerton H, Smoller B, et al. Paraneoplastic pemphigus with autoantibody deposition in bronchial epithelium after autologous bone marrow transplantation. Jama. 1992; 267: 1500-2.
- 11.- Oursler J, Labib R, Anhalt G, et al. Human Autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. J Clin Invest. 1992; 89: 1775-82.
- 12.- Horn T, Anhalt G. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. Arch Dermatol. 1992; 128: 1091-5.
- 13.- Meyers S, Varley G, Meiler D, Camisa C, et al. Conjunctival involvement in paraneoplastic pemphigus. Am J Ophthalmol. 1992; 114: 621-4.
- 14.- Venning V, Wojnarowska. The association of bullous pemphigoid and malignant disease: A case control study. Br J Dermatol. 1990; 123: 43945.
- 15.- Poole S, Fenske N. Cutaneous markers of internal malignancy II. Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogens. J Am Acad Dermatol. 1993; 28: 147-64.
- 16.- Helm T, Camisa C, Valenzuela R. Perplexing parlance of paraneoplastic pemphigus. Jama. 1992; 268: 602-3 (letters).