

Pénfigo paraneoplásico. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Paraneoplastic pemphigus. Report of a case and review of the literature

María Inés Hernández¹, María Eugenia Buonsante², Mariana Arias³, María Cristina Kien⁴, Graciela Pizzariello⁵, Graciela Pellerano⁶

Resumen

El pénfigo paraneoplásico (PPN) es una enfermedad autoinmune, que se caracteriza por la presencia de ampollas y erosiones que comprometen piel y mucosas. En los últimos años se han descrito múltiples formas de manifestación cutánea de la enfermedad, que incluyen lesiones símil eritema multiforme, penfigoide ampollar, enfermedad injerto vs. huésped, liquen plano, siendo esta última una de las más características de la enfermedad. Presentamos una paciente con PPN con múltiples lesiones cutáneo-mucosas, con linfoma de Hodgkin, quien tuvo buena respuesta al tratamiento de quimioterapia y rituximab. Realizamos una revisión de las presentaciones clínicas, de los hallazgos histológicos e inmunológicos y de las opciones terapéuticas (Dermatol Argent 2008;14(5):387-393).

Palabras clave: pénfigo, pénfigo paraneoplásico, linfoma, desmogleína.

Abstract

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is an autoimmune disease characterized by blisters and erosions on the skin and mucous membranes. In recent years a variety of cutaneous manifestations of this disease have been described, such as erythema multiforme-like lesions; bullous pemphigoid; graft vs host disease and lichen planus, being the latter one of the most prominent features of the disease. We report a female patient with Hodgkin's lymphoma with PNP, who had multiple mucocutaneous lesions and showed a good response to chemotherapy and rituximab. We review PNP's clinical variants, histologic and immunologic findings, and treatment options (Dermatol Argent 2008;14(5):387-393).

Key words: pemphigus, paraneoplastic pemphigus, lymphoma, desmoglein.

Fecha de recepción: 15/11/08 | **Fecha de aprobación:** 6/3/08

1. Médica dermatóloga. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich".
2. Ex Jefe de Residentes de Dermatología. Hptal Gral de Agudos "Dr. Cosme Argerich".
3. Jefe de Residentes de Dermatología. Hospital Gral de Agudos "Dr. Cosme Argerich".
4. Dermatopatóloga. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich".
5. Jefe de División de Medicina. Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz".
6. Jefe de Unidad de Dermatología. Hospital Gral de Agudos "Dr. Cosme Argerich".

Correspondencia

María Inés Hernández: Malabia 2341 4ºB - (1425) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.
Tel: 4832-1519 | minesherandez@gmail.com

Introducción

El pénfigo paraneoplásico (PPN), descrito por primera vez en 1990 por Anhalt y cols., es una enfermedad mucocutánea autoinmune, asociada a una neoplasia subyacente, más frecuentemente de origen linfoproliferativo. Los hallazgos clínicos e histopatológicos son muy variados; sin embargo, la presencia de estomatitis erosiva refractaria al tratamiento y de autoanticuerpos (A-Ac) dirigidos contra las plaquitas son características constantes que permiten arribar al diagnóstico. Su pronóstico es pobre: lleva a la muerte al 90% de los pacientes, y es más favorable en los casos asociados a tumores benignos como timomas y enfermedad de Castleman. Su patogenia es aún desconocida, coexistiendo múltiples e interesantes hipótesis. La teoría más reciente describe el fenómeno de dispersión de epítopes, que podría ser el paso inicial para comprender no sólo la diversidad de manifestaciones halladas en el PPN, sino también la coexistencia de enfermedades inflamatorias crónicas con enfermedades cutáneas autoinmunes.

Presentamos el caso de una paciente con PPN asociado a linfoma no Hodgkin (LNH), sin diagnóstico de la neoplasia subyacente hasta la aparición de manifestaciones cutáneas.

Destacamos la diversidad clínica de su presentación y la evolución favorable hasta la fecha. Se revisan la etiopatogenia, las presentaciones clínicas y las posibilidades terapéuticas.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 44 años, que consultó en noviembre de 2004 por lesiones orales de 1 mes de evolución. No presentaba historia personal ni familiar de relevancia. Como antecedente de su enfermedad, refirió una internación el año previo por asimetría de miembros inferiores, evidenciándose por estudios de imágenes adenopatías lateroaórticas, cuya punción-aspiración con aguja fina y biopsia resultaron no diagnósticas. La paciente no regresó a los controles indicados hasta la aparición de lesiones orales. Al examen físico presentaba compromiso de mucosa y semimucosa oral, que excedía el borde bermellón de los labios, con erosiones, costras hemáticas, secreción seropurulenta y halitosis severa (**Foto 1**). Refería dolor intenso que imposibilitaba la alimentación. Completaban el examen: adenopatías cervicales, axilares e inguinales bilaterales, de consistencia dura, indoloras, que formaban grandes masas. Con diagnóstico presuntivo de pénfigo vulgar (PV) *vs.* PPN, se realizaron los siguientes exámenes complementarios:

- Biopsia de mucosa yugal compatible con eritema multiforme (EM), sin figuras acantolíticas.
- Inmunofluorescencia directa (IFD) de mucosa yugal negativa.
- Inmunofluorescencia indirecta (IFI) en sustrato de esófago de conejo y vejiga de rata negativa.
- Exámenes de laboratorio: hemograma y química sanguínea completa que informaron ligera anemia normocítica normocrómica como único dato positivo.
- Ecografía abdominal y tomografía axial computada tóraco-abdomino-pelvíana: demostraron la presencia de una masa retroperitoneal heterogénea que englobaba grandes vasos y se extendía desde la región infrapancreática hasta pelvis inclusive, acompañada de múltiples adenomegalias inguinocrurales.
- Biopsia de ganglio axilar e inmunomarcación: confirmaron el diagnóstico de linfoma B folicular difuso, grado I de OMS, clasificado dentro de los linfomas no Hodgkin. La biopsia de médula ósea no presentó alteraciones.



Foto 1. Estomatitis. Erosiones y costras hemáticas.



Foto 2. Lesiones cutáneas que remedan EM.



Foto 3. Lesiones cutáneas de reacción liquenoide.

A la semana del diagnóstico se agregan, al examen físico, placas eritematosas, algunas centradas por vesículas símil EM en tronco y miembros (**Foto 2**), lesiones liquenoides en dorso de manos y antebrazos (**Fotos 3 y 4**), fisuras profundas en pliegues palmares y erosiones en genitales externos con importante edema, eritema y secreción (**Foto 5**). Se realiza biopsia de lesiones símil EM que informó acantólisis suprabasal, vacuolización basal, queratinocitos necróticos y escaso infiltrado inflamatorio en dermis, siendo el cuadro compatible con PPN (**Foto 6**). Se repite la IFI, que por segunda vez resulta negativa. Ante una paciente que debuta con una severa estomatitis erosiva y dolorosa, que progresa con lesiones cutáneas polimorfas que remedan EM y lesiones liquenoides, con una histología compatible, en el contexto de una neoplasia linfoproliferativa, se arriba al diagnóstico de PPN, pese a ser negativas la IFD y la IFI en vejiga de rata. Como tratamiento de su enfermedad de base se realizan 6 ciclos de poliquimioterapia CHOP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona), sumada a 3 ciclos de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) con resolución de lesiones cutáneas y remisión del linfoma. Actualmente, a 2,5 años del diagnóstico y a 1,5 años de haber finalizado la quimioterapia, sólo presenta escasas erosiones en mucosa oral y recibe como tratamiento meprednisona 10 mg/día vía oral. La paciente continúa en seguimiento por el Servicio de Hematología.

Discusión

El PPN fue descrito por primera vez por Anhalt y col. en 1990.¹ Se define como una enfermedad ampollar autoinmune que se presenta en el transcurso de una neoplasia oculta o conocida. Se caracteriza por la producción de A-Ac dirigidos principalmente contra proteínas de la familia de las plaquinas. A los siguientes criterios diagnósticos de pénfigo: 1) lesiones mucocutáneas con acantólisis, 2) anticuerpos (Ac) que reconocen antígenos (Ag) de los espacios intercelulares de los epitelios estratificados, y 3) comprobación de la patogenicidad de estos A-Ac por transferencia subcutánea o intraperitoneal de los mismos a ratones neonatos con producción de la enfermedad,² se agrega el reconocimiento de Ag de otros tejidos epiteliales (respiratorio y urinario) y de tejidos no epiteliales (como corazón e hígado), y la presencia en todos los casos de una neoplasia subyacente, habitualmente linfoproliferativa.³



Foto 4. Lesiones en manos.



Foto 5. Erosiones en área genital.

El mecanismo patogénico del PPN aún no ha sido totalmente dilucidado, y actualmente podemos citar tres teorías.⁴ La primera propone que

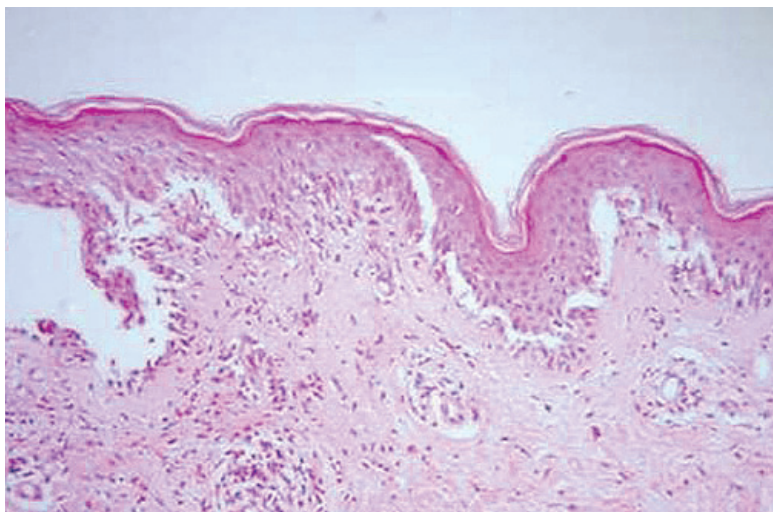


Foto 6. Acanthólisis suprabasal, vacuolización basal, queratinocitos necróticos.

la respuesta inmune gatillada por Ag tumorales podría tener una reacción cruzada contra proteínas normales del epitelio, generando A-Ac por "mimetismo molecular".^{1,5} La segunda teoría propone que los tumores en pacientes con PPN causarían disregulación de citoquinas, que conducirían a un proceso de autoinmunidad contra los Ag clásicos del pénfigo como desmogleína 1 (Dsg-1) o desmogleína 3 (Dsg-3), provocando acantólisis. Subsecuentemente, se desarrollaría autoinmunidad secundaria hacia proteínas intracelulares de la familia de las plaquinas, que quedarían entonces expuestas.⁴ La tercera teoría describe el fenómeno de dispersión de epítopes, mecanismo reconocido en los últimos 10 años tanto en la inducción como en la progresión de enfermedades autoinmunes.^{6,7} Este mecanismo inmunológico describe el reconocimiento secuencial de epítopes de proteínas autólogas a través del tiempo. Dicho mecanismo podría ser definido como una respuesta específica de linfocitos T o B autorreactivos contra epítopes endógenos, que son distintos entre sí, y que no producen reacción cruzada con los epítopes inductores de la enfermedad. Los epítopes endógenos se encuentran en proteínas que quedan expuestas después de que un fenómeno autoinmune primario o un proceso inflamatorio causen daño tisular. Estos Ag, originalmente "escondidos", al ser expuestos desencadenan una respuesta inmune secundaria, el denominado "**fenómeno de dispersión de epítopes**".⁷⁻¹¹

El PPN afecta con más frecuencia a adultos; los informes de pacientes jóvenes son escasos.¹² El signo clínico de mayor relevancia está constituido por la **estomatitis**, tanto por sus características como por su constancia en la presentación. Se pueden observar ulceraciones severas en cualquier área de mucosa oral, pero que característicamente comprometen el borde bermellón de los labios; éstas son intensamente dolorosas y refractarias al tratamiento inmunosupresor convencional. La estomatitis puede ser la única manifestación de inicio hasta en el 45% de los pacientes, pero nunca está ausente.^{13,14} Otras mucosas comprometidas pueden ser: faríngea, laríngea, esofágica, ocular, nasal y genital.¹⁵ Las lesiones cutáneas presentan un polimorfismo característico. Pueden observarse lesiones de pénfigo (en sus variantes de PV y pénfigo foliáceo [PF]),¹⁶ EM,¹⁷ pénfigoide ampollar,¹⁸ liquen plano (LP),¹⁹ liquen

plano-pénfigoide,^{20,21} enfermedad injerto *vs.* huésped (EIVH)^{22,23} y lesiones ampollares anulares que simulan una enfermedad por IgA lineal.²⁴ La paciente presentada cursó con estomatitis erosiva dolorosa, compromiso del área genital, lesiones cutáneas que remedaban EM y lesiones liquenoides.

Los hallazgos histológicos se correlacionan con la diversidad observada en la clínica. Los más característicos son: acantólisis con formación de ampolla suprabasal, necrosis de queratinocitos (disqueratosis), vacuolización de la capa basal, y exocitosis.²⁵ Estos elementos pueden estar ausentes, sobre todo en lesiones cutáneas no ampollares, las que muestran acantólisis suprabasal mínima o ausente y pueden dificultar el diagnóstico. Puede observarse la presencia de infiltrado inflamatorio liquenoide con cuerpos coloides, semejando LP, EM, lupus eritematoso sistémico y EIVH.^{13,15,25,26} La combinación de acantólisis, dermatitis de interfase e infiltración liquenoide es una característica del PPN y sugiere la participación tanto de la inmunidad humoral como celular en la patogenia de la enfermedad. En nuestra paciente, la biopsia inicial (mucosa yugal) fue compatible con EM y la siguiente (lesiones símil EM) mostró figuras acantolíticas que orientaron el diagnóstico de PPN.

Dentro de los estudios complementarios que permiten arribar al diagnóstico de PPN se encuentran:

1. IFD (Cuadro 2). Puede efectuarse en piel y en epitelio bronquial.

- **Piel.** La muestra debe ser tomada de áreas perilesionales. El depósito de IgG y C3 describe dos patrones, que pueden estar presentes en forma individual o coexistir hasta en el 41-60% de los pacientes:^{13,27} a) depósitos de IgG y de C3 en la superficie de queratinocitos (SQ) (igual que en PV y PF); b) depósitos de IgG y C3 en la zona de membrana basal (ZMB) (con patrón granular y/o lineal).¹ En una minoría de los casos la IFD es negativa, generalmente cuando la toma pertenece a una lesión ampollar o a lesiones liquenoides crónicas.²⁸ La sensibilidad de la IFD es de 94%.¹³ En nuestra paciente la IFD fue negativa, coincidiendo con los resultados comunicados en caso de lesiones liquenoides.
- **Epitelio bronquial.** La biopsia endobronquial muestra depósitos de IgG y C3 en la superficie de las células del epitelio respiratorio.²⁸

2. IFI (Cuadro 1). La IFI consiste en el hallazgo

de A-Ac policlonales en suero de pacientes, clave en el diagnóstico de PPN. Se utilizan distintos sustratos: en piel humana normal se observa el depósito de IgG1, IgG2, IgG4 e IgG3 (proporción decreciente) en la SQ en el 50%, y en la SQ y ZMB en el 27% de los pacientes. También puede observarse tinción del citoplasma de queratinocitos (14%) y depósito sólo en la ZMB (9%).¹³ La sensibilidad es de 70%.²⁶ Utilizando esófago de mono se reconocen Ag del espacio intercelular del epitelio con un patrón similar al observado en PV y PF. La utilización de sustratos particulares, como epitelio transicional de vejiga de rata, pone en evidencia la presencia en suero de Ac dirigidos contra las desmoplaquinas. Éstos no se encuentran en los pacientes con PV o PF.^{13,29} Por lo tanto, el epitelio urinario es discriminatorio entre PPN y PV o PF, y es positivo en el 86%.¹³ Es un estudio simple y de alta especificidad para PPN. Sin embargo, el 15% de los pacientes puede presentar resultados falsos negativos.²⁸ Utilizando hígado y corazón murino como sustrato, se observan depósitos de IgG en la superficie de hepatocitos, y en los discos intercalares del tejido miocárdico.³⁰ La IFI de nuestra paciente fue negativa.

3. Inmunoprecipitación (Cuadro 2). El suero de los pacientes con PPN reconoce tanto a las desmogleínas como a un complejo antigénico llamado "**complejo PPN**", criterio *sine qua non* en el diagnóstico de PPN.^{30,31} Para evidenciar la presencia de estos A-Ac se recurre a técnicas de inmunoprecipitación o *immunoblotting*.^{32,33} Los Ag contra los que se dirigen los A-Ac están localizados en las proteínas que forman la "placa intracelular" denominadas "**plaquinas**", presentes en el desmosoma y el hemidesmosoma. Dichas proteínas se hallan caracterizadas según su peso molecular (**Cuadro 2**). La banda de 185 kDa y las Dsg-1 y 3 pueden estar presentes, pero no se tienen en cuenta dentro de los criterios diagnósticos ya que pueden hallarse tanto en PPN como en PV.³⁴⁻³⁶

Los criterios propuestos por Ahnalt y cols.¹ para arribar al diagnóstico de PPN se describen en el **Cuadro 3**. En el año 1993, Camisa y cols.³⁷ reagrupan los criterios en mayores y menores, requiriéndose para el diagnóstico tres criterios mayores o dos mayores y dos menores (**Cuadro 4**).

Las neoplasias que se pueden asociar al PPN pueden ser tanto benignas como malignas, principalmente de estirpe linfoproliferativa. La frecuencia de asociación se describe en el **Cuadro 5**.^{38,39} Otros tumores asociados recientemente descritos incluyen carcinomas de origen epitelial, sarcomas de origen mesenquimático (leiomiomas, liposarcoma, tumor miofibroblástico), melanoma, entre otros.⁴⁰⁻⁴²

Evolución y tratamiento

En pacientes con tumores benignos extirpados quirúrgicamente, la enfermedad mejora y hasta puede remitir completamen-

CUADRO 2. ANTÍGENOS HALLADOS EN LAS VARIETADES DE PÉNFIGO.

Variación de pénfigo	Antígenos blanco de A-Ac
Foliáceo	Desmogleína 1 (160-kD)
Vulgar (lesiones orales y cutáneas)	Desmogleína 1 y 3
Paraneoplásico	Desmogleína 1 y 3
	Familia de Plaquinas: "complejo PPN" • 250-kD: desmoplaquina I • 230-kD: PA-Ag 1 • 210-kD: Envoplaquina
	Desmoplaquina II • 190-kD: Periplaquina • 170-kD: Incaracterizada

CUADRO 1. HALLAZGOS EN LA IFI.

IFI		
Piel humana normal		
Depósito de:	Ubicación:	
IgG1, IgG2, IgG4 e IgG3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SQ 50% ▪ SQ y ZMB 27% ▪ Citoplasma 14% ▪ ZMB 14% 	
Esófago de mono - Vejiga e hígado murino		
Depósito de:	Ubicación:	
Complejo de Igs	▪ Superficie del epitelio	
Corazón murino		
Depósito de:	Ubicación:	
Complejo de Igs	▪ Discos intercalares del tejido miocárdico	

CUADRO 3. CRITERIOS DE ANHALT Y COLS.

Lesiones cutáneo-mucosas	Erupción polimorfa cutánea y erosiones orales dolorosas, en el contexto de una neoplasia oculta o confirmada
Cambios histológicos	Acantólisis intraepidérmica, necrosis de queratinocitos, dermatitis vacuolar de interfase
IFD	Depósito de IgG y complemento en espacios intercelulares del epitelio, con o sin depósito de complemento con patrón granular-lineal en ZMB
IFI	Autoanticuerpos en el suero de pacientes que reconocen espacios intercelulares del epitelio estratificado y epitelio transicional
Inmunoprecipitación	Identificación del "complejo PPN" en el suero

(p. ej., timoma y tumor de Castleman). Lo observado documenta que, aunque se han descrito casos de sobrevida prolongada,³⁷ el PPN es una enfermedad con una mortalidad del orden del 90%; la neoplasia subyacente, las complicaciones asociadas al tratamiento inmunosupresor y la bronquiolitis obliterante (BO) son los mayores determinantes del pronóstico, que lleva al paciente a la muerte entre el primer mes y los dos años posteriores al diagnóstico.^{43,44} La BO causa insuficiencia respiratoria progresiva, y puede cursar inicialmente en forma asintomática, por lo cual la TAC de alta resolución puede ser útil

CUADRO 4. CRITERIOS DE CAMISA Y COLS.

Criterios mayores	
1.	Erupción mucocutánea polimorfa
2.	Neoplasia interna
3.	Test de inmunoprecipitación característico
Criterios menores	
1.	IFI positiva en vejiga de rata
2.	IFI positiva (intercelular y ZMB) para tejido perilesional
3.	Acantólisis en biopsia de por lo menos un sitio anatómico

CUADRO 5. ENFERMEDADES ASOCIADAS.

Enfermedades asociadas	
1.	Linfoma No Hodgkin (42%)
2.	Leucemia linfocítica crónica (29%)
3.	Tumor de Castleman (10%)
4.	Timoma maligno o benigno (6%)
5.	Macroglobulinemia de Waldenström (6%)

en su diagnóstico temprano.⁴⁵ La paciente presentada no desarrolló hasta la fecha compromiso respiratorio.

Se han propuesto distintas líneas de tratamiento: dosis altas de corticosteroides orales o en pulsos, azatioprina y dapsona (que no han mostrado eficacia significativa),³⁹ plasmaféresis,⁴⁶ ciclofosfamida^{47,48} y ciclosporina⁴⁹ e inmunoglobulina endovenosa^{50,51} con resultados más prometedores. Todos los tratamientos descritos generalmente logran mejoría de las lesiones cutáneas, con escasos resultados en la mucosa oral. La fludarabina ha mostrado empeorar, y aún desencadenar el curso de PPN,⁵² aunque la asociación de esta entidad con drogas está aún en discusión.⁵³ Trabajos recientes avalan al Ac monoclonal anti CD20 (rituximab) como una efectiva alternativa terapéutica. Se describen casos de remisión de lesiones orales en un paciente con PPN asociado a linfoma no Hodgkin, como se observó en nuestra paciente.⁵⁴⁻⁵⁶

Conclusiones

Por primera vez estamos frente a una enfermedad primariamente ampollar con afectación multisistémica. Es probable que esta enfermedad se deba al reconocimiento de las plaquitas existentes en la piel y en el pulmón como antígenos extraños. El proceso inmunopatogénico implicado en la exposición de estos antígenos intracelulares en el PPN tendría un mayor compromiso lítico del epitelio que el observado en otras enfermedades ampollares. La coexistencia de un mecanismo de autoinmunidad humoral y celular contra los epítipes endógenos podría ser una respuesta a tal agresividad. La neoplasia sería capaz, en un subgrupo de pacientes, de determinar lesiones liquenoides cutáneas acompañando a las restantes manifestaciones sistémicas.

Ahora bien, más allá de las posibles teorías que satisfagan las múltiples preguntas, es imprescindible mantener un alto índice de sospecha frente a pacientes con lesiones orales resistentes al tratamiento, y a la coexistencia de diversas lesiones cutáneas que no encuadren en una enfermedad. Se debe realizar un estudio minucioso sin limitarse a las manifestaciones cutáneas, recordando que la TAC puede evidenciar compromiso respiratorio asintomático y ser de gran orientación en el diagnóstico. Es esencial reconocer que si existe una oportunidad de sobrevida para estos pacientes, depende de la detección temprana del tumor.

Referencias

- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Eng J Med* 1990;323:1729-1735.
- Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, et al (Diaz LA). Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Eng J Med* 1982;306:1189-1196.
- Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997;12: 77-96.
- Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:649-671.
- Chan LS. Epitope spreading in paraneoplastic pemphigus: autoimmune induction in antibody-mediated blistering skin diseases. *Arch Dermatol* 2000;136: 663-664.
- Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature* 1992;358:155-157.
- Vanderlugt CJ, Miller SD. Epitope spreading. *Curr Opin Immunol* 1996;8:831-836.
- Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, et al. Epitope spreading: lesions from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol* 1998;110:103-109.
- Bowen GM, Peters NT, Fivenson FP, Su LD et al. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus. A pathogenic trigger of epitope spreading? *Arch Dermatol* 2000;136: 652-656.
- Anhalt GJ, Josiane H, Takahara K, et al. Identification of a putative transmembrane antigen in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol* 1993;100: 508.
- Hashimoto T, Amagai M, Watanabe K, Chorzelski, et al. Characterization of paraneoplastic pemphigus autoantigens by immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 1995;104:829-834.
- Rybojad M, Leblanc T, Flageul B, Bernard P, et al. Paraneoplastic pemphigus in a child with a T-cell lymphoblastic lymphoma. *Br J Dermatol* 1993;128:418-422.
- Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:619-626.
- Bialy-Golan A, Brenner S, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus: oral involvement as the sole manifestation. *Acta Derm Venereol* 1996;76:253-254.
- Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:193-206.

16. Ng PP, Ng SK, Chng HH. Pemphigus foliaceus and oral lichen planus in a patient with systemic lupus erythematosus and thymoma. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:181-184.
17. Alonso Llamazares, El-Azhary RA, Gibson LE. Pénfigo paraneoplásico: una entidad con un cuadro clínico polimorfo, una histopatología característica y unos hallazgos inmunopatológicos. *Actas Dermosifilogr* 1997;88:449-456.
18. Fried R, Lynfield Y, Vitale P, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus appearing as bullous pemphigoid-like eruption after palliative radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:815-817.
19. Jansen T, Plewing G, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus with clinical features of erosive lichen planus associated with Castleman's tumor. *Dermatology* 1995;190:245-250.
20. Stevens SR, Griffiths CEM, Anhalt GJ, Cooper KD. Paraneoplastic pemphigus presenting as a lichen planus pemphigoides-like eruption. *Arch Dermatol* 1993;129:866-869.
21. Hsiao CJ, Hsu MM, Lee JY, Chen WC, Hsieh WC. Paraneoplastic pemphigus in association with a retroperitoneal Castleman's disease presenting with a lichen planus pemphigoides-like eruption. A case report and a review of literature. *Br J Dermatol* 2001;144:372-376.
22. Mahler V, Antoni C, Anhalt GJ, Koch HJ, et al. Graft-versus-host-like mucocutaneous eruptions with serological features of paraneoplastic pemphigus and systemic lupus erythematosus in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Dermatology* 1998;197:78-83.
23. Reich K, Brinck U, Letschert M, Blaschke V, et al. Graft-versus-host disease-like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;141:739-746.
24. Tankel M, Tannenbaum S, Parekh S. Paraneoplastic pemphigus presenting as an unusual bullous eruption. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:825-828.
25. Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992;128:1091-1095.
26. Mehregan DR, Ousler JR, Leiferman KM, Muller SA et al. Paraneoplastic pemphigus: a subset of patients with pemphigus and neoplasia. *J Cutan Pathol* 1993;20:203-210.
27. Canepèle-Carel S, Mazereeuw-Hautier J, Bazex J. Developments on paraneoplastic pemphigus. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:561-566.
28. Nousari HC, Anhalt GJ. Skin diseases Part II, Section O. In: Rosse NR, Conway de Macario E, Folds JD, Clifford Lane H, Nakamura RM (editors). *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 5th Ed. Washington DC: American Society of Microbiology Press; Vol 125, pp. 997-1004.
29. Helou J, Allbritton J, Anhalt GJ. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:441-447.
30. Nousari HC, Anhalt GJ, Díaz LA. Pénfigo Paraneoplásico. *Dermatol Argent* 1998;6:301-310.
31. Ohyama M, Amagai M, Hashimoto T, Nousari HC, et al. Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:593-598.
32. Joly P, Thomine E, Gilbert D, Verdier S, et al. Overlapping distribution of autoantibody specificities in paraneoplastic pemphigus and pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 1994;103:65-72.
33. Kim SC, Kwon YD, Lee JJ, Chang SN, et al. cDNA cloning of the 210-kD paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex. *J Invest Dermatol* 1997;109:365-369.
34. Mahoney MG, Aho S, Uitto J, Stanley JR. The members of the plakins family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol* 1998;111:308-313.
35. Joly P, Gilbert D, Thomine E, Delpech A, et al. Immunofluorescence and immunoelectron microscopy analyses of a human monoclonal anti-epithelial cell surface antibody that recognizes a 185-kD polypeptide: a component of the paraneoplastic pemphigus antigen complex?. *J Invest Dermatol* 1993;101:339-345.
36. Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest* 1998;102:775-782.
37. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129: 883-886.
38. Martel P, Joly P. Pemphigus paranéoplasique. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1256-1259.
39. Anhalt GJ. Pemphigus Vulgaris, Foliaceous and Paraneoplastic. *Immunology Course (104)*. 59^o Annual Meeting - American Academy of Dermatology. Washington DC, 2001.
40. Santi CG, Flores RS, Medina MM, Maruta CW, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with inflammatory fibrosarcoma: a case report. *J Dermatol* 2005;32:1014-1020.
41. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, et al. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol* 2004;40:553-562.
42. Kahawita IP, Fernando MS, Sirimanna GM, Fernando R, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with inflammatory myofibroblastic tumor. *Int J Dermatol* 2006;45:1394-1396.
43. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, Aho S, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;340:1406-1410.
44. Fullerton DH, Woodley DT, Smoller BR, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus with autoantibody deposition in bronchial epithelium after autologous bone marrow transplantation. *JAMA* 1992;267:1500-1502.
45. Fujimoto W, Kanehiro A, Kuwamoto-Hara K, Saitoh M, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease and asymptomatic bronchiolitis obliterans. *Eur J Dermatol* 2002;12:355-359.
46. Schoen H, Foedinger D, Derfler K, Amann G, et al. Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1998;134:706-710.
47. Nousari H, Brodsky RA, Hones RJ, Grever MR, et al. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of this new therapy for severe autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:750-754.
48. Hertzberg MS, Schiffer M, Sullivan J, Stapleton K. Paraneoplastic pemphigus in two patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: significant response to cyclophosphamide and prednisolone. *Am J Hematol* 2000;63:105-106.
49. Stahle-Backdahl M, Hedblad MA, Skoglund C, Pagerholm P, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus: a report of two patients responding to cyclosporine. *Eur J Dermatol* 1995;5:671-675.
50. Nanda M, Nanda A, Al-Sabah H, Dvorak R, Alsaleh QA Paraneoplastic pemphigus in association with B-cell lymphocytic leukemia and hepatitis C: favorable response to intravenous immunoglobulins and prednisolone. *Int J Dermatol* 2007;46:767-769.
51. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol* 2007;34:503-511.
52. Yildiz O, Ozguroglu M, Yanmaz MT, Turna H, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with fludarabine use. *Med Oncol* 2007;24:115-118.
53. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus: the role of tumours and drugs. *Br J Dermatol* 2001;144:1101-1104.
54. Scheinfeld N. A review of rituximab in cutaneous medicine. *Dermatol Online J* 2006;12:3.
55. Barnadas M, Roe E, Brunet S, Garcia P, et al. Therapy of paraneoplastic pemphigus with Rituximab: a case report and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:69-74.
56. Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Brocker EB et al. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:503-508.