

Otoimmün büllü hastalıklar ve paraneoplazi

Autoimmune bullous diseases and paraneoplasia

Rıfkiye Küçükoğlu

Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Otoimmün büllü hastalıklar genellikle tek başlarına ortaya çıkarken bunlara bazen lenfoproliferatif hastalıkların eşlik edebildiği bilinmektedir. Literatürde en sık olarak pemfigus grubu hastalıklar, büllöz pemfigoid ve dermatitis herpetiformis ile malinite birlikteliği bildirilmiştir. Bunlar içinde paraneoplastik pemfigus veya bir diğer adıyla paraneoplastik otoimmün multiorgan sendromu, gerçek paraneoplastik bir hastalıktır. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 2: 78-81)

Anahtar Kelime: Paraneoplastik pemfigus, büllöz pemfigoid, dermatitis herpetiformis, laminin 332

Summary

Background and Design: Autoimmune bullous disease may rarely be associated with neoplasia, especially with lymphoproliferative malignancies. Association with malignancies has mostly been reported in pemphigus, bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis. Among all of them paraneoplastic pemphigus, also called paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, may be accepted as a real paraneoplastic disease (Türkderm 2013; 47: Suppl 2: 78-81)

Key Words: Paraneoplastic pemphigus, bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis, laminin 332

Giriş

Otoimmün büllü hastalıklarda eşlik eden neoplaziler, gerek olgu gerekse olgu serileri olarak bildirilmiş olup altta yatan otoimmünite ile ilişkilendirilmek istenmiştir. Bu hastalıkların içinde pemfigus grubu, büllöz pemfigoid ve dermatitis herpetiformis ön sırada yer almaktadır. Daha sonra , mukozal pemfigoidde otoantijenlerin belirlenmesiyle malinite ile ilişki immunolojik olarak ortaya konulmuştur. Ancak klinik ve immünolojik verilere göre paraneoplastik pemfigus şimdilik 'paraneoplazi' terimini tam olarak hak eden tek hastalık olarak görünmektedir. Bu yazıda otoimmün büllü hastalıklar neoplazi ilişkisi açısından irdelenmektedir.

Pemfigus grubu hastalıklar

Pemfigus ile neoplazi birlikteliği uzun yıllardan bu yana bildirilmiş olup bunların yaklaşık yarısı lenforetiküler sisteme ait timoma, lenfoma, lösemi gibi hastalıklardır. Bildirilen diğer

neoplaziler içinde ise Castleman tümörü, Kaposi sarkomu ve diğer sarkomlar yer alır. Bazı olgularda bu birliktelik rastlantısal olmakla birlikte dört patojen olasılıktan bahsedilmektedir¹:

- 1- Tümör hücrelerinin neden olduğu intersellüler antikor yapımı (B hücreli lenfoma).
 - 2- Epitele ait bir tümörün deri ve oral mukozadaki antikorlarla çapraz reaksiyona girmesi (skuamöz hücreli karsinom)
 - 3- Pemfigusta kullanılan kortikosteroid ve immunsupresif tedavilerin neden olduğu, antineoplastik yanıt yetersizliği (Kaposi sarkomu).
 - 4- Hem neoplazi hem de immün hastalıklara neden olabilen virüslerin olası rolü.
- Pemfigus ile birlikte olan tümörlerin klinik ve histolojik özellikleri çok çeşitlidir ve tipik bir tablo çizmemektedir. Örneğin, son yıllarda IgA pemfigusu ile birliktelik gösteren bir multipl myelom olgusu bildirilmiştir².

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Rıfkiye Küçükoğlu, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 635 29 39 E-posta: rsarica@istanbul.edu.tr

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.

Paraneoplastik pemfigus

Pemfigus ile malinite arasındaki ilişki bilinmekte olup bunu ilk kez farklı bir antite olarak ortaya süren Anhalt ve arkadaşları³ olmuştur ve 1990'da paraneoplastik pemfigus (PNP) adı altında klinik ve immunolojik özellikleri farklı bir tablo tanımlanmıştır. Bu hastalıkta beş kriterin bulunması tanıya götürücüdür (Tablo 1).

Literatürde bildirilen yaklaşık 200 paraneoplastik pemfiguslu olgunun özellikle B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte olduğu gözlenmektedir. En sık birliktelik gösteren hastalıklar arasında non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, Castleman hastalığı, timoma ve Waldenstrom makroglobulinemisi yer almaktadır^{4,5,6}. Nadiren de sarkomlar, karsinom (akciğer ve hepatoselüler), timoma gibi solid, lenfoid olmayan organ neoplazileri görülebilmektedir^{7,8}. PNP eşlik eden neoplazinin tedavisine rağmen hastaların büyük çoğunluğunda progresif bir klinik seyir göstererek sıklıkla fatal seyretmektedir^{9,10}.

Hastalar, genellikle 45-70 yaş arasında olup hastalık maliniteden aylar hatta yıllar sonra da görülebilmektedir. Tümör oluşumu ve hastalık aktivasyonu arasında belirgin bir ilişki olmadığı, hastalığın aslında paraneoplastik olmadığı, neoplaziye bağlı olarak geliştiği öne sürülmüştür.¹¹ Paraneoplastik pemfigusun çeşitli internal organları tutan heterojen bir otoimmün sendrom olması nedeniyle, Nguyen ve ark.¹² tarafından paraneoplastik otoimmün multiorgan sendromu (PAMS) terimi öne sürülmüştür. Bu terimi benimseyenler, PAMS'nun farklı bir otoimmün büllü hastalık olduğunu öne sürmektedirler. PNP terimini kullananlar ise neoplazisi olan pemfigus hastalarının, pemfigusun bir alt grubu olduğunu savunmaktadır.

PNP'un patogenezinde hücrel ve humoral immünitenin birlikte rol aldığını destekleyen kanıtlar bildirilmiştir. İmmün sistemle ilişkili timomada immün sistemin bozulması ile pemfigus benzeri otoantikör yapımına yol açması, ayrıca PNP'lu hasta serumlarında IL-6 düzeyinin yüksek olması ve interferon- α verilmesinden sonra PNP görülmesi bu teorileri destekleyen kanıtlardır^{13,14}.

PNP'un humoral komponenti ise desmozom ve hemidesmozomlara karşı oluşan otoantikörlerle gösterilir. Bu antijenik proteinler 250, 230, 210, 190 ve 170 kDa ağırlığında moleküllerdir (Tablo 2).

Desmoplakin I, II, envoplakin ve periplakin, desmozom yapısında intrasellüler bağlantıda yer alırlar. 230 kDa'luk büllöz pemfigoid 1 antijeni ise hemidesmosom yapısında intersellüler bağlantıyı sağlayan ana proteindir. 170 kDa ağırlığındaki antijen ise henüz bilinmemekte olup muhtemelen yeni bir hücre bağlantı proteinidir.

PNP'lu tüm hastalarda ayrıca pemfigusun klasik tiplerinin antijenleri olan desmoglein 3'e ve çoğunda desmoglein 1'e karşı antikörler bulunmaktadır. Desmogleinler, desmozomlarda hücreler arası bağlantıyı sağlayan proteinlerdir. Desmoglein antikörleri, keratinosit adhezyonu kaybına yol açarak büll oluşumunu başlatırken, plakin otoantikörlerinin fizyopatolojik ilişkisi bilinmemektedir. Plakin proteinlerinin intrasellüler yerleşimi sayesinde, plakin otoantikörleri PNP'da patolojik olayları başlatıyor olabilirler, çünkü IgG hücre membranına penetre olamaz bir yapıdadır. Bir başka yorum, antidesmoglein IgG'nin hücre membranında hasar yaparak antiplakinler için hücreye giriş sağladığıdır. Böylece

antiplakinler hedef antijenler ile bağlanır, fonksiyonlarını inhibe eder ve belki de keratinosit nekrozu gibi PNP'a özgü bir bulguya neden olurlar. PNP patogenezinde yalnız humoral immunité değil hücrel sitotoksitede rol oynamaktadır. Klasik pemfigus tiplerine göre daha ciddi ve refrakter oral lezyonların olması ve polimorf deri erupsiyonları ile stomatitin de birlikte görülmesi bu düşüncüyü destekleyen klinik bulgulardır. Lezyonların patogenezinde likenoid reaksiyon ya da "interface dermatiti" gibi diğer bazı patolojik mekanizmaların da rol oynadığı ve pemfigus vulgaris patogenezinde çok farklı olduğu gösterilmiştir¹⁵.

Hastalığın gerek mukoza gerek deri bulguları klasik tiplere göre farklıdır. Mukoza tutulumu genellikle ilk bulgu olup erozyon ve ülserasyonların dudak sınırına kadar yayılması tipiktir (Resim 1). Oral mukozada lezyonlar uvula, tonsil, orofarinks ve nazofarinkste de yerleşir. Konjonktiva, hastaların 2/3'ünde tutulmuştur ve psödomembranöz konjonktivit, simbleferon ve görme kaybına kadar gidebilir. Genital mukozaya ve özellikle peniste lezyon görülebilir.

Deri lezyonları oldukça polimorf görünümde olup genellikle büller, erozyonlar ve hedef tahtası benzeri lezyonlarla ortaya çıkmaktadır. Büllöz pemfigoid ya da eritema multiforme de görülen gergin büller ve hedef tahtası görünümünde lezyonların yanısıra likenoid erupsiyon veya graft versus host hastalığı benzeri bir döküntü de görülebilmektedir (Resim 2). Palmoplantar bölgede yerleşen büller ve likenoid lezyonlar, bu bölgeyi nadiren tutan pemfigus vulgaristen ayırmada önemli bir ipucudur. Kronik likenoid erupsiyonu olan hastalarda ise sıklıkla ağrılı, ülseratif paronisiyal lezyonlar görülebilmektedir¹⁶ (Resim 3).

Hastalıkta komplikasyon olarak solunum sistemi infeksiyonlarının sık görülmesinin yanı sıra trakea ve bronşlarda da direkt olarak tutulum gelişebilmekte ve bronş epitelinde ayrışma gösteren hücrelerin yarattığı tıkanma, obstruktif solunum yetmezliği ile fatal sonlanabilmektedir (bronşiolitis obliterans). Direkt akciğer grafisi bu durumu erken saptamada yeterli değildir. Bronkoskopi ile inflamasyon, epitelde açılmış veya sağlam büller görülebilir. Pulmoner fonksiyon testlerinde obstruktif ventilatuar bozukluk saptanır. Histopatolojik olarak akantolize benzer değişiklik ve immunolojik olarak ise solunum epitelinde IgG birikimi gözlenmiştir^{17,18}.

Büllöz lezyonların histopatolojisinde, akantoliz, suprabazal ayrışma, diskeratoz, bazal vakuolizasyon ve epidermal inflamatuvar hücre ekzositozu görülür. Bu bulgular pemfigus vulgaris ve eritema multiformenin özelliklerini yansıtmakta olup bazen likenoid dermatiti de taklit edebilir.

Direkt immunfloresan ile intersellüler IgG ve C3 birikimi yanında lineer C3 ve/veya IgG birikimi de görülebilir. İndirekt immunfloresan, PNP için spesifik ve duyarlı bir testtir. Test için genellikle antijenleri daha iyi ekspres eden maymun özofagusu kullanılır. Ancak solunum yolu ve mesane epitelinde desmoplakin içerdiği ve desmoglein içermediği için diğer pemfiguslar ile ayırıcı tanıda mesane epitelinde antikörlerin gösterilmesi tanıda duyarlı bir test olarak kabul edilmektedir. Ancak sıçan mesane epitelinde bu testin negatif olma olasılığı %25'tir¹⁹.

İmmünpresipitasyon testleri, PNP tanısı için altın standart kabul edilmektedir. Bu teknikte hastalıkta rol oynayan polipeptid kompleksi

Tablo 1. Paraneoplastik pemfigusta kriterler

| |
|--|
| Mukozada ağrılı erozyonlar ve deride polimorf lezyonlar olması. |
| Histopatolojik olarak intraepidermal akantoliz, diskeratoz ve vakuoler "interface" dermatiti saptanması. |
| Direkt immunfloresan incelemede intersellüler IgG ve C3 birikimi ve/veya bazal membranda lineer C3 birikimi saptanması. |
| İndirekt immunfloresan ile saptanan otoantikörlerin aynı zamanda basit ve değişken epitelde de gösterilmesi. |
| Serumda dört protein kompleksinin bulunması (250, 230, 210 ve 190 kDa) ve ayrıca 170 kDa'luk antijenin de immünpresipitasyon ile saptanması. |

Tablo 2. Paraneoplastik pemfigusta bulunan antijenler

| | |
|---------|------------------------------|
| 250 kDa | Desmoplakin I |
| 230 kDa | Büllöz pemfigoid antijeni I |
| 210 kDa | Desmoplakin II ve envoplakin |
| 190 kDa | Periplakin |
| 170 kDa | Bilinmeyen antijen |

Tablo 3. Paraneoplastik pemfigusta tanı kriterleri

| |
|---|
| Majör kriterler |
| Polimorf deri-mukoza lezyonları |
| Eşlik eden internal neoplazi |
| Serumda spesifik immunpresipitasyon bulgusu |
| Minör kriterler |
| Histolojide akantoliz saptanması |
| Direkt immunfloresan ile IgG ve C3 ile intersellüler ve bazal membranda boyanma |
| İndirekt immunfloresan ile sıçan mesane epitelinde intersellüler boyanma |

tanımlanabilmektedir²⁰ (Tablo 2). Bu antijenlerden en az ikisinin saptanması, hastalığa tanı koydurucudur. Ancak bu ikisi desmoplakin I ve II olursa tanı için yeterli sayılmaz çünkü diğer hastalıklarda da bu antijenler birlikte bulunabilmektedir²¹.

PNP'da tanı için kriterler tekrar gözden geçirilmiş ve tek başına 3 majör veya iki majör ile iki minör kriterin bir arada bulunması tanıda gerekli kabul edilmiştir¹¹ (Tablo 3).

Paraneoplastik pemfigus klasik pemfigus tiplerine göre tedaviye daha kötü yanıt verir ve mortalite oranı oldukça yüksektir. Selim ve kapsüllü tümörlerin rezeksiyonu iyileşme sağlayabilir.

Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoidli (BP) hastalarda karsinom, sarkom, melanom ve lenfoproliferatif hastalıkların %3'ten %18,7'ye varan oranlarda görüldüğü bildirilmiştir²². Bununla birlikte büllöz pemfigoid ile neoplazmlar arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Malinitelerin hastaların ileri yaşı ile mi ilgili, yoksa BP ile malinite arasında patolojik bir bağlantının mı olduğu konusunda karar verilememiştir. Bu konuda öne sürülen üç görüş vardır:

- 1- BP ile neoplazmlar nedenleri aynı olduğu için birlikte görülürler, çünkü orta yaştaki hastalarda da birliktelik mevcuttur²³⁻²⁵.
- 2- Her iki hastalık da yaşlılarda görüldüğü için birliktelik saptanabilir^{26,27}.
- 3- BP'de görülen internal malinite sıklığı, kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarında farklılık bulunmamıştır²⁸⁻³⁰.

Aradaki ilişki kanıtlanmamış da olsa hastalığın altta yatan bir maliniteye eşlik ederek geliştiği tespit edildiğinden, BP hastalarının, yaşla ilişkili maliniteler yönünden taranması önerilmektedir²².

Lineer IgA Dermatozu

Erişkin tip Lineer IgA dermatozunda Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi gibi lenfoproliferatif hastalıkların daha sık görüldüğü, hatta deri lezyonlarının remisyonu sonrası da ortaya çıkabildikleri bildirilmiştir³¹⁻³³. Mesane veya renal kanser gibi solid neoplaziler ile birliktelik gösteren olgular da yayınlanmıştır^{34,35}. Bununla birlikte malinite açısından yüksek riskli bir büllöz hastalık olarak kabul edilmemektedir.

**Resim 1.** Paraneoplastik pemfigusta göz çevresi ve dudak lezyonları**Resim 2.** Paraneoplastik pemfigusta gövdede likenoid lezyonlar**Resim 3.** Paraneoplastik pemfigusta paronişiyal tutulum

Mukoza Pemfigoid

Mukoza pemfigoidde bazal membranda bulunan çeşitli proteinlere karşı otoantikolar yapılır. Otoantijen olarak bilinen bu proteinler, laminin 332, laminin 311, BP230, Tip XVII(COL 17), Tip VII kollagen (COL7) ve beta integrin'dir³⁶. Bunlar arasında majör otoantijen, laminin 332 olup daha önceleri laminin 5 veya epiligrin olarak isimlendirilmiştir.

Laminin 332 pozitif olan mukozal pemfigoid hastalarında klinik seyir ağır olup konjonktiva, oral mukozaya, larinks ve ösofagusta büll ve erozyonlar saptanır. Son yıllarda laminin 332 pozitif olan mukozal pemfigoidli hastalarda solid kanser riskinin önemli ölçüde artmış olduğu saptanmıştır ve bu tanı konduğunda malinite incelemesi yapılması önerilir^{37,38}.

Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis herpetiformisli hastalarda özellikle gluten enteropatisi olanlarda hem T hücreli hem de B hücreli intestinal lenfomaları görülebilmektedir. Gluten enteropatisi olan dermatitis herpetiformisli hastalarda gelişen T hücreli lenfomalarda prognoz kötüdür. Tedavi edilmemiş hastalıkta görece risk yüksek olup glutensiz diet altında olanlarda risk düşmektedir³⁹. Ayrıca B-hücreli lenfoma, deri lenfomasi ve barsak adenokarsinomu da bu hasta grubunda gelişebilen maliniteler içinde yer alır^{40,41}. Öte yandan, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, dermatitis herpetiformisli hastalarda lenfoma gelişim riskinin toplum genelinden daha yüksek olmadığı saptanmıştır⁴².

Sonuç olarak birçok otoimmün büllöz hastalığın neoplazi ile ilişki gösterebildiğine dair çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bunlar içinde sadece paraneoplastik pemfigus ayrı bir hastalık alt grubu olarak tanımlanmıştır. Diğerlerinin paraneoplastik özelliği olup olmadığı konusunda daha çok veriye gereksinim bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, et al: Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:382-90.
2. Szturz P, Adam Z, Klincova M, et al: Multiple myeloma associated IgA pemphigus: treatment with bortezomib- and lenalidomide-based regimen. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:517-20.
3. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al: Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-35.
4. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S: Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol* 2004;40:553-62.
5. Sklavounou A, Laskaris G: Paraneoplastic pemphigus: a review. *Oral Oncol* 1998;34:437-40.
6. Yazganoğlu KD, Bavbek S, Büyükbabani N, Baykal C: B hücreli Hodgkin dışı lenfoma seyrinde ortaya çıkan paraneoplastik pemfigus. *Türkderm* 2007; 41:26-28.
7. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D: Pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1478-96.
8. Menenakos C, Braumann C, Hartmann J, Jacobi CA: Retroperitoneal Castleman's tumor and paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2007;5:45.
9. Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ: Paraneoplastic pemphigus. *Clin Dermatol* 1993;11:473-81.
10. Masu T, Okuyama R, Tsunoda T, Hashimoto T, Aiba S: Paraneoplastic pemphigus associated with malignant gastrointestinal stromal tumour. *Acta Derm Venereol* 2010;90:89-90.
11. Camisa C, Helm TN: Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced auto-immune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883-6.
12. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, et al: Classification, clinical manifestations, and immuno-pathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:193-206.
13. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Anhalt GJ: Elevated serum levels of interleukin-6 in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol* 1999;112:396-8.
14. Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA: Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1995;132:474-8.
15. Ohyama M, Amagai M, Hashimoto T, et al: Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:593-8.
16. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS: The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:649-71.
17. Fullerton SH, Woodley DT, Smoller BR, Anhalt GJ: Paraneoplastic pemphigus with autoantibody deposition in bronchial epithelium after autologous bone marrow transplantation. *JAMA* 1992;267:1500-2.
18. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, et al: The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;340:1406-10.
19. Hashimoto T: Immunopathology of IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2001;19:683-9.
20. Joly P, Richard C, Gilbert D, et al: Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:619-26.
21. Kimyai-Asadi A, Jih MH: Paraneoplastic pemphigus. *Int J Dermatol* 2001;40:367-72.
22. Ruocco E, Wolf R, Caccavale S, et al: Bullous pemphigoid: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:400-12.
23. Chorzelski TP, Jablonska S, Maciejowska E, Beutner EH, Wronkowski L: Coexistence of malignancies with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1978;114:964.
24. Cozzani E, Parodi A, Rebora A, et al; Gruppo Ligure di Studi in Dermatologia (GLISID): Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:317-9.
25. Marazza G, Pham HC, Schärer L, et al: Autoimmune bullous disease Swiss study group. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:861-8.
26. Lindelöf B, Islam N, Eklund G, Arfors L: Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 1990;126:66-8.
27. Ahmed AR, Chu TM, Provost TT: Bullous pemphigoid: clinical and serologic evaluation for associated malignant neoplasms. *Arch Dermatol* 1977;113:969.
28. Stone SP, Schroeter AL: Bullous pemphigoid and associated malignant neoplasms. *Arch Dermatol* 1975;111:991-4.
29. Chang YT, Liu HN, Wong CK: Bullous pemphigoid—a report of 86 cases from Taiwan. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:20-2.
30. Savin JA: The events leading to the death of patients with pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 1979;101:521-34.
31. Godfrey K, Wojnarowska F, Leonard J: Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br J Dermatol* 1990;123:447-52.
32. Jacyk WK, Nagel GJ, van der Hoven AE: Linear IgA dermatosis and Hodgkin's lymphoma -report of a case in an African and review of the literature. *J Dermatol* 1990;17:633-7.
33. Usmani N, Baxter KF, Child JA, Sheehan-Dare R: Linear IgA disease in association with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 2004;151:710-1.
34. van der Waal RI, van de Scheur MR, Pas HH, et al: Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2001;144:870-3.
35. Ródenas JM, Herranz MT, Tercedor J, Concha A: Linear IgA disease in a patient with bladder carcinoma. *Br J Dermatol* 1997;136:257-9.
36. Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, et al: Circulating IgA and IgE autoantibodies in antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 2010;162:513-7.
37. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, et al: Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 2001;357:1850-1.
38. Sadler E, Lazarova Z, Sarasombath P, Yancey KB: A widening perspective regarding the relationship between anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and cancer. *J Dermatol Sci* 2007;47:1-7.
39. Collin P, Pukkala E, Reunala T: Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996;38:528-30.
40. Karpati S: Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2012;30:56-9.
41. Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T: Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2005;152:82-86.
42. Lewis NR, Logan RF, Hubbard RB, West J: No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1140-1147.