



Thèse

2004

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Manifestations buccales du pemphigus paranéoplasique

Beuret, Philippe Pierre René

How to cite

BEURET, Philippe Pierre René. Manifestations buccales du pemphigus paranéoplasique. Doctoral Thesis, 2004. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:572

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:572>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:572](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:572)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de Médecine Dentaire

Département de Prévention et Pathologie
buccale

Division de Stomatologie et Chirurgie Orale

Thèse effectuée sous la direction du Professeur Jacky SAMSON

MANIFESTATIONS BUCCALES DU PEMPHIGUS PARANEOPLASIQUE

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine dentaire

par

Philippe Pierre René BEURET

de

Le Bémont (JU)

Thèse n° 634

2004

Résumé

Le pemphigus paranéoplasique est une maladie bulleuse auto-immune définie par des critères cliniques, histologiques et surtout immunologiques, décrits par Anhalt et coll. en 1990. Le pronostic de cette affection, particulièrement grave, dépend principalement de la néoplasie associée et de la sévérité des lésions muqueuses.

Aucun signe pris isolément ne différencie le pemphigus paranéoplasique du pemphigus vulgaire : c'est l'identification d'auto-anticorps dirigés contre des protéines desmosomales et des protéines de la famille des plakines qui confirme le diagnostic.

Les lésions muqueuses bucco-pharyngées sont souvent les premières manifestations cliniques à apparaître et elles sont extrêmement résistantes au traitement.

Dans le cas rapporté, le pemphigus paranéoplasique a révélé un lymphome folliculaire qui a été traité par chimiothérapie (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), relayée par un traitement avec l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab). La disparition complète des lésions buccales a été obtenue après l'application topique de tacrolimus.

Table des matières

1. Introduction	2
2. Aspect clinique	3
2.1 Atteinte muqueuse	3
2.2 Atteinte cutanée	3
2.3 Autres manifestations cliniques	3
3. Histopathologie	4
4. Immunologie	4
4.1 Immunofluorescence directe	4
4.2 Immunofluorescence indirecte	4
4.3 Immunomicroscopie électronique	5
4.4 Immunoblot et ELISA	5
5. Physiopathologie du pemphigus paranéoplasique	6
5.1 Antigènes du pemphigus paranéoplasique	6
5.1.1 Desmoplakine1 (DP1)	7
5.1.2 Desmoplakine2 (DP2)	8
5.1.3 Envoplakine	8
5.1.4 Antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse (BPAG1)	8
5.1.5 Périplakine	9
5.1.6 Antigène de 170 kDa	9
5.1.7 Antigène du pemphigus vulgaire	9
5.1.8 Plectine	9
5.1.9 Desmogléine1 (Dsg1)	10
5.1.10 Desmogléine3 (Dsg3)	10
5.2 Mécanisme global de la réaction immune	10
5.2.1 Particularités du pemphigus paranéoplasique	11
5.2.2 Mécanisme des lésions viscérales	12
6. Néoplasies associées	13
7. Diagnostic différentiel	13
7.1 Diagnostic différentiel clinique	13
7.2 Diagnostic différentiel histologique	14
8. Pronostic	14
9. Traitement	15
10. Présentation d'un cas	16
10.1 Dossier clinique	16
10.2 Iconographie	23
11. Discussion	28
12. Bibliographie	30

1. Introduction

Le pemphigus paranéoplasique est une dermatose bulleuse auto-immune rare, à expression clinique polymorphe, associée à une néoplasie. Le diagnostic de cette entité, décrite par Anhalt et coll. en 1990 ^[5], repose sur des critères cliniques, histologiques et immunologiques.

Le pemphigus paranéoplasique se caractérise, selon la publication princeps, par ^[5] ;

1. Des lésions muqueuses érosives, douloureuses, associées à une éruption cutanée polymorphe, constituée de lésions papuleuses, bulleuses ou érosives.
2. Des lésions histologiques variées associant une disjonction interkératinocytaire de type acantholytique, une nécrose kératinocytaire et une dermite de la jonction dermo-épidermique.
3. Des dépôts d'immunoglobulines G (IgG) et de complément (C3) dans la substance intercellulaire et sur la membrane basale.
4. Des anticorps circulants se liant aux cellules de la surface cutanéomuqueuse, mais aussi à celles des épithéliums simples ou transitionnels. Ces anticorps précipitent sous la forme d'un complexe de 4 protéines ayant les poids moléculaires suivants : 190, 210, 230, 250 kDa ^[72].
5. Un contexte de maladie néoplasique.

Le pronostic de cette affection est particulièrement grave et dépend de la néoplasie associée ainsi que de la sévérité des lésions muqueuses. Le diagnostic du pemphigus paranéoplasique n'est pas aisé car la fréquence de la maladie est très faible et surtout les lésions cutanéomuqueuses peuvent ressembler à celles observées dans l'érythème polymorphe, le pemphigus vulgaire ou la pemphigoïde bulleuse.

Le pemphigus paranéoplasique touche le plus souvent l'adulte d'âge moyen mais quelques cas pédiatriques ont été rapportés ^[29, 52, 61, 80].

2. Aspect clinique

2.1 Atteinte muqueuse

Elle est constituée de lésions érosives ou ulcérées, douloureuses, rapidement recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire, qui peuvent intéresser toute la muqueuse bucco-pharyngée et la demi-muqueuse labiale. Une conjonctivite pseudo-membraneuse est fréquemment associée ^[50, 60]. La muqueuse génitale peut également être atteinte ^[47]. L'atteinte muqueuse est un signe constant de la maladie ^[61]; un seul cas de pemphigus paranéoplasique sans atteinte muqueuse a été rapporté ^[22]. En revanche, l'atteinte cutanée n'est pas toujours présente et le pemphigus paranéoplasique peut se traduire uniquement par une atteinte muqueuse isolée ^[11]. Les lésions muqueuses constituent le plus souvent les premières manifestations cliniques à apparaître, ces dernières étant décelables par un examen de la sphère bucco-pharyngée ^[85]. Ces lésions ont une évolution chronique et résistent souvent au traitement immunosuppresseur initial, souvent composé principalement de corticoïdes ^[55].

2.2 Atteinte cutanée

Les lésions cutanées sont polymorphes. Elles sont constituées soit par des lésions érythémateuses, papuleuses, squameuses, infiltrées et prurigineuses, qui font évoquer une pemphigoïde bulleuse, soit par des bulles fragiles avec présence d'un signe de Nikolsky ^[26, 40, 91]. Les lésions touchent d'abord la partie supérieure du tronc, l'extrémité céphalique et la région proximale des membres. En outre, une atteinte palmo-plantaire est également fréquente.

2.3 Autres manifestations cliniques

Des lésions peuvent apparaître sur les autres épithéliums de revêtement comme celui de l'oesophage ^[92] ou de l'arbre trachéo-bronchique ^[69]. Toute atteinte viscérale constitue un facteur pronostique péjoratif.

3. Histopathologie

Les critères histopathologiques définis par Anhalt et coll. sont peu spécifiques [5, 36, 59]. L'aspect histologique est variable et reflète le polymorphisme clinique observé. Cependant, dans leur publication princeps, Anhalt et coll. [5] avaient déjà remarqué que la présence simultanée sur une même biopsie d'une acantholyse, généralement supra-basale, et d'une nécrose kératinocytaire doit faire suspecter que ces manifestations relèvent d'un mécanisme pathologique unique, fortement évocateur du pemphigus paranéoplasique. Dans le pemphigus paranéoplasique, l'acantholyse prédomine au sein de la couche granuleuse.

L'acantholyse et la formation de bulles n'ont pas de caractères spécifiques permettant de différencier le pemphigus paranéoplasique du pemphigus vulgaire [41, 63, 75, 83, 93, 100]. Par contre, la nécrose kératinocytaire et l'absence de spongiose à éosinophiles permettent d'orienter vers le pemphigus paranéoplasique mais le diagnostic n'est pas toujours aisé car il repose sur plusieurs éléments inconstants [36].

4. Immunologie

4.1 Immunofluorescence directe

L'examen de la peau ou de la muqueuse périlésionnelle montre des dépôts interkératinocytaires d'IgG et de C3, parfois difficiles à mettre en évidence lorsque la nécrose kératinocytaire est extensive. Dans ce cas, il convient de refaire un examen avec un prélèvement effectué à distance du centre de la lésion afin d'analyser de la peau ou de la muqueuse réellement périlésionnelle. Ces dépôts d'IgG ou C3 sont souvent faibles et focaux. Des dépôts de C3 et plus rarement d'IgG ont également été retrouvés le long de la membrane basale [45].

4.2 Immunofluorescence indirecte

L'examen du sérum sur les substrats habituels (peau humaine, langue de rat, œsophage de singe) montre un marquage de la membrane des kératinocytes, isolé ou associé à un

marquage de la membrane basale ^[43]. Dans le pemphigus paranéoplasique, on observe un marquage avec des substrats habituellement non-reconnus par le sérum des patients ayant un pemphigus vulgaire ou un pemphigus superficiel ; ces substrats sont la vessie de rat - substrat le plus sensible et le plus spécifique - , l'intestin grêle, le foie ou le myocarde de rat ^[14, 42, 43, 53].

4.3 Immunomicroscopie électronique

On observe des dépôts d'IgG et de complément sur les desmosomes et les hémidesmosomes. Les dépôts sont localisés principalement dans les espaces intercellulaires et sur la plaque desmosomale. Parfois, un marquage faible a été observé sur la totalité de la membrane cytoplasmique, démontrant ainsi la diversité des cibles touchées par les auto-anticorps ^[43].

4.4 Immunoblot et ELISA

Les examens immunologiques de routine confirment le diagnostic de pemphigus paranéoplasique, mais un résultat négatif ne permet pas de l'écarter, car ces examens ont une faible sensibilité. Le diagnostic positif est difficile en raison de la grande variabilité des signes cliniques et histologiques, et du manque de spécificité des examens immunologiques usuels.

L'examen du sérum en immunoblot et / ou en immunoprécipitation révèle la présence d'anticorps dirigés contre différents auto-antigènes pouvant comporter les protéines suivantes ^[31] : une protéine de haut poids moléculaire correspondant à la plectine (500 kDa environ), un antigène de 250 kDa correspondant à la desmoplakine 1 (DP1), un antigène de 230 kDa correspondant à l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse (BPAG1 pour bullous pemphigoid antigen 1), deux antigènes de 210 kDa correspondant à la desmoplakine 2 (DP2) et à l'envoplakine ^[46], un antigène de 190 kDa correspondant à la périplakine ^[12, 54], un antigène de 170 kDa non-identifié, un antigène de 160 kDa correspondant à la desmogléine 1 (Dsg1) et un antigène de 130 kDa correspondant à la desmogléine 3 (Dsg3).

Les anticorps les plus fréquemment retrouvés sont ceux dirigés contre l'envoplakine et la périplakine ; les anticorps anti-desmoplakine, anti-BPAG1 et anti-Dsg3 sont plus

rarement présents [6]. Les anticorps anti-Dsg1 sont exceptionnellement individualisés avec ces techniques [28, 33].

Les DP1 et DP2, le BPAG1, l'envoplakine, la périplakine et la plectine sont des protéines cytoplasmiques faisant partie de la famille des plakines ; les Dsg1 et Dsg3 des protéines desmosomales ; l'antigène de 170 kDa n'est pas caractérisé et pourrait correspondre à une protéine transmembranaire.

L'utilisation de la technique ELISA a permis de montrer la présence d'anticorps anti-Dsg3 dans la quasi-totalité des pemphigus paranéoplasiques et des anticorps anti-Dsg1 dans plus de la moitié d'entre eux [3, 64]. Dans le pemphigus vulgaire, le développement de lésions cutanées, en plus des lésions muqueuses, semble lié à la présence d'anticorps anti-Dsg1. Cette corrélation n'est pas retrouvée dans le pemphigus paranéoplasique [87].

Sur le plan physiopathologique, on peut se demander si tous les anticorps présents dans le pemphigus paranéoplasique sont pathogènes et quels sont les mécanismes à l'origine d'une rupture de tolérance aussi complexe [55].

L'antigène cible de la réponse initiale n'est pas connu mais certains auteurs avancent l'hypothèse d'un phénomène d'extension épitopique qui serait responsable, à partir d'une réponse initiale ciblée sur un antigène unique, de l'extension de la réponse auto-immune à des antigènes ayant une structure moléculaire comparable (famille des plakines et famille des cadhérines desmosomales) [57]. Pour le moment, seule la pathogénicité des anticorps anti-Dsg3 a été clairement prouvée, démontrant ainsi qu'il existe certaines similitudes entre le pemphigus paranéoplasique et le pemphigus vulgaire. La différence d'expression phénotypique entre ces deux formes de pemphigus pourrait s'expliquer par la présence d'anticorps anti-plakines, et / ou par le rôle pathogène de l'infiltrat inflammatoire présent dans le pemphigus paranéoplasique [3, 64].

5. Physiopathologie du pemphigus paranéoplasique

5.1 Antigènes du pemphigus paranéoplasique (Fig 1)

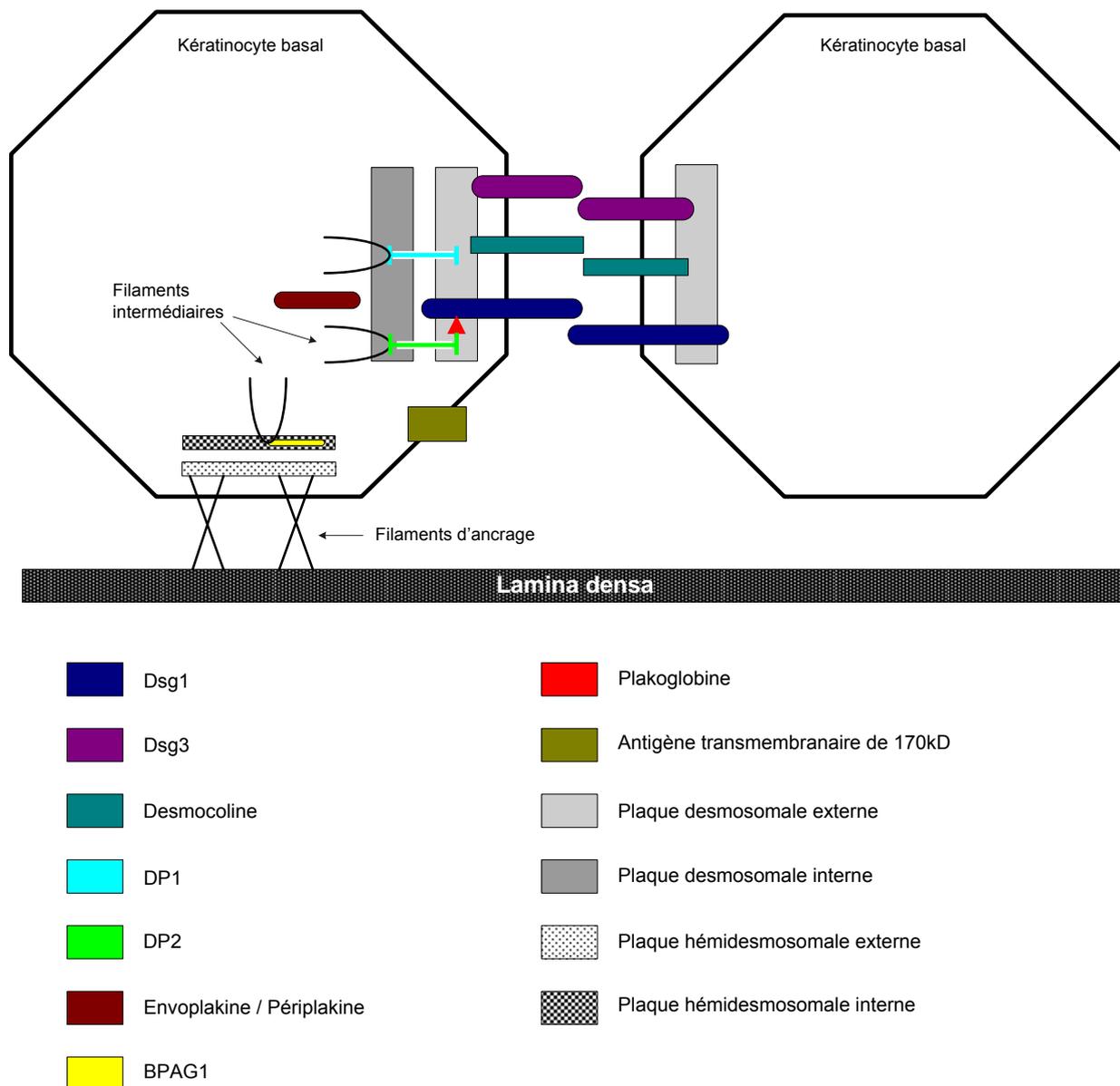


Fig 1 : schéma montrant la localisation des différentes protéines cibles intervenant dans le pemphigus paranéoplasique (d'après Robinson et coll.^[78])

5.1.1 DP1

Elle représente, avec la DP2, une des deux protéines majeures de la plaque desmosomale et elle participe à la fixation des filaments intermédiaires intracellulaires à la membrane cytoplasmique. La DP1 forme des homodimères capables de se lier entre eux et de se fixer aux tonofilaments par leur partie carboxy-terminale. Son poids

moléculaire est de 250 kDa. Elle participe à l'adhésion intercellulaire. La DP1 semble être un constituant constant des desmosomes.

5.1.2 DP2

La DP2 est une isoforme de desmoplakine. Elle résulte d'un épissage alternatif du gène donnant lieu à une molécule de desmoplakine avec une partie centrale plus courte par rapport à la DP1.

5.1.3 Envoplakine

Récemment, le séquençage du génome des kératinocytes a permis d'identifier l'envoplakine comme étant la cible des anticorps du pemphigus paranéoplasique reconnaissant la bande 210 kDa ^[46]. L'envoplakine est présente dans les épithéliums stratifiés, kératinisés ou non, mais elle ne l'est pas dans les épithéliums unicellulaires. Elle a été localisée par immunomicroscopie électronique dans la zone du desmosome où viennent s'ancrer les filaments intermédiaires. Le séquençage de son gène montre qu'elle présente de nombreuses homologues avec les DP1 et DP2, le BPAG1 et la périplakine. Ces différentes protéines appartiennent à la même famille de molécules d'adhésion intercellulaire, les plakines, qui semble impliquée dans l'ancrage du cytosquelette à la membrane cytoplasmique. La portion antigénique correspondrait au domaine C, situé sur la partie carboxy-terminale de la molécule ^[46].

Ainsi, la bande de 210 kDa retrouvée par Anhalt et coll. ^[5] s'avère être composée de deux éléments : la DP2 et l'envoplakine. Dans le pemphigus paranéoplasique, l'envoplakine représente un antigène majeur du complexe antigénique, retrouvé constamment en immunoprécipitation.

5.1.4 Antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse (BPAG1)

Son poids moléculaire est de 230 kDa. Il a une homologie d'environ 30% avec la DP1. C'est une protéine cytoplasmique de la plaque hémidesmosomale.

5.1.5 Périplakine

Cet antigène de 190 kDa, récemment identifié, pourrait être situé à la fois dans les desmosomes et les hémidesmosomes des épithéliums pavimenteux kératinisés, mais aussi dans ceux de nombreux autres épithéliums ^[12]. En immunomicroscopie électronique, on observe que l'anticorps anti-périplakine est fixé sur les plaques desmosomales, hémidesmosomales et sur la partie extracellulaire des desmosomes ^[31]. Les anticorps anti-DP1 et anti-DP2, anti-périplakine et anti-envoplakine peuvent être mis en évidence par immunoblot en utilisant soit des extraits de langue de bœuf, soit des extraits kératinocytaires ^[43].

La périplakine est exprimée sur toute la hauteur de l'épithélium mais prédomine au niveau des couches épineuse et granuleuse. Son poids moléculaire réel serait de 204 kDa.

5.1.6 Antigène de 170 kDa

Cet antigène pourrait correspondre à une molécule transmembranaire intervenant dans l'adhésion des kératinocytes. Cette molécule n'appartient pas à la famille des plakines.

5.1.7 Antigène du pemphigus vulgaire

En utilisant la technique ELISA, Amagai et coll. ^[3] ont démontré que, dans tous les pemphigus paranéoplasiques, on retrouve l'anticorps anti-Dsg3. Ceci expliquerait ainsi l'atteinte constante de la muqueuse et la localisation principalement suprabasale de l'acantholyse.

5.1.8 Plectine

La plectine est une molécule de la famille des plakines située sur les desmosomes et les hémidesmosomes ^[54]. Il y a plusieurs isoformes de plectine, dont la fonction et la localisation cellulaire sont variables. L'isoforme de plectine 1a semble être associée

spécifiquement avec la plaque hémidesmosomale où elle interagit avec les filaments intermédiaires ^[4, 19].

5.1.9 Dsg1

Par la technique ELISA, il a été montré que 60% des sérums provenant de sujets atteints d'un pemphigus paranéoplasique contiennent un anticorps dirigé contre l'antigène du pemphigus foliacé. En l'absence d'anticorps anti-Dsg3, la présence d'anticorps anti-Dsg1 pourrait expliquer les rares cas de pemphigus paranéoplasiques sans lésions muqueuses ^[19].

5.1.10 Dsg3

Cette protéine transmembranaire de 130 kDa est un des antigènes cibles du pemphigus paranéoplasique. La présence d'anticorps anti-Dsg3, qui contribue très vraisemblablement au développement des lésions des muqueuses, a été démontrée dans la quasi-totalité des cas de pemphigus paranéoplasique ^[3, 64].

5.2 Mécanisme global de la réaction immune

Le pemphigus paranéoplasique constitue un modèle de maladie auto-immune paranéoplasique. L'association à une néoplasie confère à cette dernière le rôle de probable *primum movens*. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le déclenchement de la dermatose auto-immune.

Dans l'hypothèse la plus communément admise, les anticorps seraient destinés à lutter contre la tumeur, mais il existerait des épitopes communs au revêtement cutanéomuqueux et à la tumeur. Cette théorie s'applique bien aux tumeurs de Castelman ou aux thymomes qui contiennent des cellules porteuses de desmosomes, exprimant donc naturellement des molécules de la famille des plakines. D'autres tumeurs, comme les sarcomes ou les lymphomes, peuvent aussi produire des desmosomes ou des jonctions desmosome-like. Pour certains auteurs, les traitements anti-tumoraux, comme la

radiothérapie ou l'interféron alpha, auraient un rôle inducteur et favoriseraient le développement d'un dysfonctionnement immunitaire ^[48].

5.2.1 Particularités du pemphigus paranéoplasique

Avant la reconnaissance du pemphigus paranéoplasique par Anhalt et coll. en 1990 ^[5], les cas de pemphigus paranéoplasique rapportés dans la littérature étaient souvent décrits comme des formes atypiques de pemphigus vulgaire, d'érythème polymorphe ou simplement comme des ulcérations post-bulleuses paranéoplasiques ^[7].

L'étude des antigènes cibles a permis de mieux comprendre la diversité des signes cliniques et histologiques. La double localisation, dans les desmosomes et les hémidesmosomes, de certains antigènes (plectine, périplakine, ...) expliquerait les formes mixtes ^[24].

Il est vraisemblable que certaines protéines transmembranaires comme la Dsg3, la Dsg1 ainsi que l'antigène de 170 kDa soient impliquées dans le développement de la maladie, car leur domaine extracellulaire est accessible pour les auto-anticorps circulants ^[3]. Ces antigènes présents à la surface cellulaire sont les premiers touchés lors du processus pathologique et créent ainsi une porte d'entrée à travers la paroi cytoplasmique permettant d'atteindre les antigènes intracellulaires. L'accès aux antigènes intracellulaires est donc secondaire et leur atteinte se traduit par des lésions nécrotiques sévères. Les antigènes transmembranaires et intracellulaires auraient donc un rôle complémentaire. Les antigènes cibles du pemphigus paranéoplasique appartiennent pour la majorité d'entre eux à la famille des plakines ^[2].

Les anticorps dirigés contre les plakines retrouvées dans le pemphigus paranéoplasique sont dirigés contre des épitopes communs à toutes ces molécules ainsi qu'à des épitopes distincts sans réactivité croisée. Ces protéines sont impliquées dans l'ancrage des filaments intermédiaires à la membrane cytoplasmique et leur rôle dans le développement des lésions n'est pas bien défini ^[90].

Cependant, dans le pemphigus paranéoplasique, les deux types de réponse immunitaire pourraient intervenir : l'immunité humorale avec les anticorps mais aussi l'immunité cellulaire, probablement par différenciation de certains lymphocytes contenant des granules de sécrétion. L'action de ces lymphocytes est mal connue mais elle serait en partie responsable de la diversité des lésions histologiques, en particulier de la composante inflammatoire précoce, des nécroses kératinocytaires et de la vacuolisation

de la jonction dermo-épidermique. Cette action est probablement à l'origine des lésions simulant un érythème polymorphe et des lésions lichénoïdes.

L'injection passive des différents anticorps du pemphigus paranéoplasique à des souris entraîne une acantholyse isolée : les autres anomalies anatomopathologiques, caractéristiques du pemphigus paranéoplasique, à savoir l'infiltrat lymphocytaire et les phénomènes de nécrose, sont absentes. Cette expérimentation confirme le rôle de l'immunité cellulaire ^[19].

Il est toutefois difficile de comprendre pourquoi certains patients développent des lésions ayant une localisation précise tandis que d'autres présentent des lésions totalement différentes avec des anticorps différents. Malgré le peu d'argument pour soutenir cette hypothèse, il a été proposé l'existence de deux principales formes de pemphigus paranéoplasique : celle où l'on retrouve des anticorps contre les desmoplakines et celle où l'on retrouve des anticorps contre l'envoplakine et la périplakine ^[19].

Un infiltrat lymphocytaire à prédominance de lymphocytes T est présent dans le derme et le chorion. Ces lymphocytes produisent de l'interféron gamma et du tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) ; le rôle du TNF-alpha dans l'induction de l'apoptose est bien connu. La mort des kératinocytes pourrait donc être médiée par les lymphocytes T de l'infiltrat sous-épithélial ^[19].

Enfin, l'allèle HLA-DRB1*03 est retrouvé chez deux patients sur trois atteints d'un pemphigus paranéoplasique ^[56].

5.2.2 Mécanisme des lésions viscérales

Des biopsies bronchiques ont permis de mettre en évidence des dépôts d'IgG dans les espaces intercellulaires. L'épithélium respiratoire contient des desmoplakines, ce qui explique la survenue de lésions acantholytiques. Il en résulte des lésions érosives, extensives, atteignant également les bronchioles terminales. Ces lésions entraînent une fibrose qui peut aboutir à une bronchiolite obstructive oblitérante évoluant vers une défaillance respiratoire, souvent létale ^[20, 21, 66, 69, 95].

6. Néoplasies associées

Le pemphigus paranéoplasique est toujours associé à une prolifération tumorale, le plus souvent maligne. Dans environ les deux tiers des cas rapportés, le développement des lésions cutanéomuqueuses intervient après la découverte de la prolifération tumorale. Dans le tiers restant, c'est l'apparition des lésions cutanéomuqueuses qui amène à rechercher la tumeur [7, 27, 45, 62, 70, 89]. Dans quelques cas, le pemphigus paranéoplasique est apparu en l'absence de néoplasie connue [70, 97].

Le pemphigus paranéoplasique est le plus souvent associé à un lymphome malin non-hodgkinien (dans 42% des cas), une leucémie lymphoïde chronique (dans 29% des cas), un syndrome de Castelman (dans 10% des cas), une maladie de Waldenström (dans 6% des cas), un thymome (dans 6 % des cas), un sarcome peu différencié (dans 6 % des cas); plus rarement, il apparaît secondaire à une maladie de Hodgkin, un adénocarcinome colique ou pancréatique, un carcinome bronchique, un carcinome rénal, un carcinome utérin, un carcinome hépatocellulaire, un mycosis fongoïde [1, 10, 18, 22, 23, 25, 30, 35, 38, 49, 51, 65, 67, 73, 76, 79, 80, 81, 99]. Dans certains cas, il semble plutôt que ce soit le traitement de la néoplasie (radiothérapie, interféron alpha) qui induise le pemphigus paranéoplasique [16, 26, 48, 88]. Enfin dans un cas, le patient a développé un pemphigus paranéoplasique alors que le lymphome non-hodgkinien était en rémission complète après une transplantation de moelle osseuse autologue [27].

Le pemphigus paranéoplasique est une affection fréquemment associée à des tumeurs développées aux dépens des organes lymphoïdes. Bien que les mécanismes étiopathogéniques ne soient pas élucidés, cette association apparaît logique car les anticorps produits par les organes lymphoïdes sont destinés à lutter contre la tumeur, alors qu'ils semblent se fixer au revêtement cutanéomuqueux présentant les mêmes épitopes que la tumeur. Cette association est beaucoup moins logique lorsque la tumeur associée n'intéresse pas les organes lymphoïdes [19, 94].

7. Diagnostic différentiel

7.1 Diagnostic différentiel clinique

L'éruption du pemphigus paranéoplasique se caractérise par son polymorphisme et associe grossièrement des signes de pemphigus vulgaire, d'érythème polymorphe et de pemphigoïde bulleuse.

L'atteinte muqueuse est un signe quasi constant de la maladie et constitue parfois la seule manifestation [22, 61]. Il s'agit d'érosions traînantes et douloureuses, pouvant toucher l'ensemble de la cavité buccale, et être responsable d'une dysphagie sévère. L'atteinte de la langue est si fréquente que cette manifestation clinique devrait être présente lorsqu'on désire raisonnablement évoquer le diagnostic de pemphigus paranéoplasique [8].

Les lésions cutanées sont polymorphes et peuvent comporter des lésions bulleuses qui font évoquer un pemphigus vulgaire, un érythème polymorphe, voire un syndrome de Lyell ou encore une pemphigoïde bulleuse. Enfin, le tableau clinique peut simuler un lichen plan ou un lichen plan pemphigoïde [37].

7.2 Diagnostic différentiel histologique

Comme l'acantholyse prédomine dans la couche granuleuse, les bulles n'ont pas de caractères spécifiques permettant de différencier le pemphigus paranéoplasique du pemphigus vulgaire [41, 63, 75, 83, 93, 100]. Par contre, la nécrose kératinocytaire et l'absence de spongiose à éosinophiles permettent d'orienter le diagnostic. Le diagnostic du pemphigus paranéoplasique n'est pas toujours aisé car il repose sur des éléments microscopiques inconstants [36].

8. Pronostic

La réponse au traitement et l'évolution dépendent avant tout de la néoplasie sous-jacente. Pour les patients atteints d'une tumeur bénigne comme le thymome ou le syndrome de Castelman, l'exérèse chirurgicale de la tumeur entraîne, dans la majorité des cas, une rémission partielle ou complète du pemphigus paranéoplasique.

Le pemphigus paranéoplasique peut avoir une évolution parallèle à celle de la maladie responsable, ou une évolution indépendante [32]. Dans les cas associés à des tumeurs bénignes (thymome, syndrome de Castelman), il évolue parallèlement à la néoplasie et

une rémission prolongée peut être obtenue avec le traitement de la tumeur, les anticorps circulants diminuant dans plus de 90% des cas ^[58]. Au cours des hémopathies malignes, le pemphigus paranéoplasique semble acquérir une autonomie et son évolution n'a plus guère de rapport avec celle de la maladie ^[19]. Dans ce cas, l'autonomisation du pemphigus paranéoplasique par rapport à la tumeur responsable rend le terme paranéoplasique impropre. Il a été proposé d'utiliser le terme de « pemphigus induit par une néoplasie » lorsque l'on constate que les lésions cutanéomuqueuses persistent après la rémission complète de la tumeur ^[16, 78].

Le pemphigus paranéoplasique s'accompagne d'une mortalité à un an élevée, de l'ordre de 75%. Toutefois, quelques cas de survie prolongée ont été rapportés, le plus souvent en rapport avec le bon pronostic de la maladie et de ses lésions associées ^[13, 15, 74].

L'atteinte muqueuse, souvent initiale, est quasi constante, et elle constitue parfois la seule localisation de l'affection ^[55]. Les lésions buccales sont faciles à examiner et le diagnostic peut être évoqué par quiconque connaissant bien leur aspect clinique. Il reste alors à confirmer le diagnostic de pemphigus paranéoplasique et à rechercher rapidement la tumeur responsable pour ne pas péjorer le pronostic de survie du patient.

9. Traitement

En présence d'une néoplasie maligne, le traitement n'est pas bien codifié ^[7]. Les lésions cutanées répondent généralement plus rapidement au traitement alors que les lésions muqueuses sont souvent réfractaires ^[7, 78].

Après la description du pemphigus paranéoplasique par Anhalt et coll. ^[5] en 1990, la corticothérapie s'est imposée comme traitement de choix et elle a été prescrite systématiquement pour lutter contre la tumeur associée, principale responsable de l'issue fatale de la maladie. Bien des progrès ont été réalisés mais le pemphigus paranéoplasique reste néanmoins une maladie grave dont la mortalité est en grande partie liée aux effets secondaires du traitement.

Les facteurs pronostiques sont l'âge, l'étendue des lésions, la durée du traitement, l'évolution sous traitement, et la dose de corticoïdes nécessaires pour contrôler initialement la maladie ^[44]. Dans les cas associés à une néoplasie maligne, le pronostic du pemphigus paranéoplasique est extrêmement péjoratif, à la fois du fait de la tumeur

maligne associée, de la sévérité et de la résistance au traitement des lésions muqueuses [5, 15].

Le traitement de la tumeur ou de l'hémopathie maligne associée constitue donc le premier volet du traitement. Un traitement spécifique du pemphigus paranéoplasique visant à réduire le processus auto-immun constitue le deuxième volet. Mais le pemphigus paranéoplasique se montre souvent particulièrement réfractaire aux différents traitements prescrits. Les corticoïdes par voie orale ou intraveineuse ne permettent pas toujours de contrôler les lésions cutanées et surtout muqueuses [8, 44].

Plusieurs traitements peuvent être envisagés : la corticothérapie générale ($1 \text{ à } 2 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$), les immunosuppresseurs (principalement l'azathioprine et le cyclophosphamide), la dapsons, les sels d'or, la plasmaphérèse. Plus récemment, on a utilisé la ciclosporine à la dose de $5 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ [7, 17, 30, 34, 39, 68, 71, 82, 84, 86]. L'association dexaméthasone / cyclophosphamide, avec administration alternative des deux produits, a été proposée [9]. Le mycophénolate mofétil, immunosuppresseur avant tout utilisé dans la prévention du rejet de greffe, est un inhibiteur de la synthèse des purines qui modifie la fonction lymphocytaire ; il a été également utilisé dans le traitement du pemphigus paranéoplasique [98].

Dans le cas rapporté ci-dessous, une rémission complète des lésions a été obtenue avec un traitement associant chimiothérapie (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) et tacrolimus [13].

Quelque soit le traitement prescrit, seuls quelques cas de guérison ont été rapportés [13, 78, 96].

10. Présentation d'un cas

10.1 Dossier clinique

Madame JM (1938), d'origine caucasienne, est examinée pour la première fois, le 20 avril 1999. Elle vient consulter pour des ulcérations buccales évoluant depuis un mois. Il s'agit de larges ulcérations superficielles, recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire, qui intéressent la face interne des joues et des lèvres ainsi que la face ventrale de la langue et le plancher buccal antérieur. Elles occupent environ un tiers des régions touchées et siègent au centre d'une plage érythémateuse ; ces lésions sont responsables d'une

dysphagie sévère. La lésion initiale semble être constituée uniquement par une plage érythémateuse, l'ulcération apparaissant secondairement.

L'état général est conservé ; il n'y a pas de signe d'accompagnement, excepté une asthénie et une toux sans expectoration apparue en février 1999. Comme ce tableau clinique fait suspecter en premier lieu un érythème polymorphe, le traitement médicamenteux (un traitement hormonal, Premella[®], et un traitement anti-hypertenseur, Tenoretic[®]), pris depuis plusieurs années, est arrêté. On prescrit alors de la prednisone (60 mg.j⁻¹.7j) et de la clindamycine (300 mg.3j⁻¹.7j). Ce traitement et les soins locaux n'entraînent aucune évolution favorable des lésions mais la patiente signale une nette régression de la dysphagie.

Une biopsie sur la lèvre inférieure est réalisée 6 jours après la première consultation. Le prélèvement comporte une large ulcération inflammatoire occupant les deux tiers de sa surface. Elle est tapissée par un épais enduit fibrino-leucocytaire et sa base contient de nombreux capillaires dilatés et congestifs, dans un chorion mince et fibreux. Le chorion est le siège d'un infiltrat relativement clairsemé, constitué essentiellement de lymphocytes, ayant une disposition périvasculaire, mêlés à quelques polynucléaires, en diapédèse, ayant un noyau pycnotique. L'épithélium de surface, siège d'une importante spongiose, est massivement envahi par l'infiltrat sur toute sa hauteur. On note la présence de nécroses unicellulaires, tendant à gagner la totalité de l'épithélium ; ce dernier est aminci sur la berge de l'ulcération. Il n'y a pas d'image de vascularite, ni de thrombi, ni de décollement bulleux. Cet aspect histologique fait suspecter avant tout un érythème polymorphe ou une toxidermie. L'immunofluorescence directe n'apporte aucun élément contributif pour le diagnostic (dépôt discontinu de C3 sur la membrane basale).

Début mai 1999, on observe une extension des lésions buccales qui touchent maintenant la demi-muqueuse labiale, l'apparition d'une conjonctivite bilatérale et de quelques papules sur la paume des mains et sur les doigts ; il s'agit de papules rouge foncé, parfois recouvertes de kératose. L'hémogramme montre une leucocytose (12'000 polynucléaires neutrophiles.mm⁻³) et une monocytose (1'157 monocytes.mm⁻³) avec une vitesse de sédimentation à 20 mm à la 1^{ère} heure. Cette évolution amène à prescrire de nouveau de la prednisone et de la clindamycine, et comme le diagnostic d'érythème polymorphe semble se confirmer, on ajoute de la thalidomide (100 mg.j⁻¹). Ce traitement entraîne une diminution des douleurs mais il n'a aucun effet sur l'évolution des lésions. Il

est alors décidé d'hospitaliser la patiente, dans le Service de Dermatologie de l'Hôpital Cantonal de Genève (Prof. J.H. Saurat), pour compléter le bilan.

L'examen clinique met en évidence des adénopathies axillaires bilatérales et une discrète splénomégalie. L'apparition de lésions génitales comparables aux lésions buccales, peu après son hospitalisation, fait évoquer le pemphigus paranéoplasique parmi les hypothèses diagnostiques. La conjonctivite est secondaire à une xérophtalmie. Les lésions palmaires et digitales restent isolées et l'examen histopathologique montre qu'elles comportent une discrète acanthose avec une hyperkératose orthokératosique ; la couche granuleuse est parfois épaissie. On note une atteinte de l'interface dermo-épidermique avec des lésions vacuolaires et nécrotiques, la présence de corps cytoïdes à la jonction dermo-épidermique et de kératinocytes nécrotiques situés un peu plus haut dans l'épiderme. Un infiltrat lymphocytaire vient se coller à l'épiderme mais il n'envahit pas toutes les papilles. Cet aspect est compatible avec un érythème polymorphe, malgré l'absence d'infiltrat en profondeur, ou avec celui d'une dermoépidermite lichenoïde. En immunofluorescence directe, on observe un dépôt discontinu de C3 sur la membrane des kératinocytes de la couche basale ; l'immunofluorescence indirecte est négative sur la vessie de rat et la langue de bœuf, douteuse sur l'œsophage de singe. Le sérum de la patiente réagit avec une protéine kératinocytaire de 170 kD. L'hémogramme (hémoglobine 12,9 g.dl⁻¹, érythrocytes 4,45mio.mm⁻³, leucocytes 14'460.mm⁻³, thrombocytes 285'000.mm⁻³) confirme la leucocytose avec la monocytose ; le médullogramme montre une cellularité normale avec la présence des trois lignées, sans signe de dysplasie. Sur certaines lames, il existe une lymphocytose importante qu'il est difficile d'interpréter.

L'immunoblot a mis en évidence des auto-anticorps dirigés contre des antigènes kératinocytaires : l'antigène de 250 kDa correspondant à la DP1, l'antigène de 215 kDa correspondant à la DP2 et l'antigène de 210 kDa correspondant à l'envoplakine, l'antigène de 190 kDa correspondant à la périplakine et l'antigène de 170 kDa, protéine non-identifiée (*Fig 11*).

Les autres investigations complémentaires amènent à la découverte d'un épanchement pleural bilatéral, de plus de 500 ml à gauche et très discret à droite. L'épanchement est constitué par un exsudat contenant de nombreux lymphocytes atypiques et l'immunomarquage permet de poser le diagnostic de lymphome malin non-hodgkinien de

phénotype B, CD10+, CD4 faiblement +, ce qui est compatible avec un lymphome folliculaire.

Le CT thoraco-abdominal retrouve un épanchement pleural gauche modéré, avec un infiltrat lobaire inférieur gauche mixte, et il met en évidence une volumineuse masse médiastinale antérieure de 10 x 5 x 6,5 cm touchant la paroi thoraco-abdominale antérieure gauche, située au contact du péricarde. Il y a un deuxième nodule satellite, paracardiaque droit, mesurant 4 x 2 cm. On note un comblement de la fenêtre aorto-pulmonaire et la présence de ganglions prétrachéaux, sous-carénaux, dont la taille est inférieure à 1 cm. Dans les régions axillaires, on observe une adénopathie à droite de 2,5 cm de diamètre et une à gauche de 1 cm de diamètre.

Dans l'abdomen, il y a une volumineuse masse rétropéritonéale de 14 x 10 cm, englobant le tronc cœliaque, l'artère mésentérique, le pancréas et le hile splénique ; ce dernier est en partie infiltré. Cette masse qui envahit l'arrière cavité des épiploons, est en contact avec le pôle supérieur du rein gauche et elle englobe complètement la glande surrénale gauche. Il n'y a pas de dilatations des cavités excrétrices rénales mais on note la présence d'un kyste cortical de 3 cm de diamètre au pôle supérieur de rein gauche. Il existe un important paquet d'adénopathies para-aortiques allant jusqu'à la furcation et se prolongeant sur les vaisseaux iliaques externes gauches. Sur les vaisseaux iliaques externes droite et gauche, de volumineux paquets d'adénopathies ont été mis en évidence.

L'échographie thyroïdienne montre un lobe thyroïdien droit mesurant environ 7,5 x 3,5 cm, avec un parenchyme hétérogène, probablement nodulaire, comportant de multiples calcifications. Le lobe gauche est dans les limites de la norme. L'isthme mesure 4 mm d'épaisseur. Au vu de l'hyperthyroïdie symptomatique (tachycardie), un traitement par Néo-Mercazole® (30 mg.j⁻¹) est entrepris.

Le ganglion axillaire droit est biopsé ; il mesure 3,2 x 2,7 x 2,1 cm. La modification de son architecture est visible au faible grossissement. Il existe une effraction capsulaire avec prolifération lymphomateuse de voisinage. Au grossissement moyen, l'architecture du ganglion proprement dite est remplacée par des foyers un peu diffus mais, dans les zones bien préservées, il existe une prolifération d'aspect nodulaire. Au fort grossissement, dans ces nodules, on observe essentiellement une prolifération de cellules lymphoïdes de petite taille, de type centrocyte. A l'analyse immunohistochimique,

cette prolifération lymphomateuse est positive pour les marqueurs PAN B, CD20 et CD79a, dessinant assez bien l'aspect nodulaire ; elle est également positive pour la protéine Bcl2, mais elle ne l'est pas pour la protéine Bcl1. Il n'y a pas d'expression clonale démontrable pour les chaînes légères ou lourdes (en raison du background), ni de co-expression du CD5, du CD23 et du CD43. Le CD23 souligne les restes de réseau dendritique. Il y a peut-être une faible co-expression du CD10. Le marqueur de prolifération MiB1 met en évidence un faible taux de prolifération (5 à 10% environ). Il s'agit donc d'un lymphome malin non-hodgkinien folliculaire de grade 1/3 (classification REAL).

Sur la biopsie ostéoméduillaire, les travées osseuses sont sans particularité. La cellularité dans les espaces médullaires est de l'ordre de 40 à 50 %. Les trois lignées de l'hématopoïèse sont présentes. Les rapports M/E est à 2/1. La maturation des colonies myéloïdes s'effectue normalement jusqu'aux granulocytes, les colonies érythroïdes sont de bonne taille, les mégacaryocytes sont présents, en nombre adéquat et de forme normale. En outre, on note la présence de deux petits nodules lymphoïdes en position partiellement paratrabéculaires dans la partie décalcifiée en EDTA. Au fort grossissement, ils sont constitués par des cellules lymphoïdes d'aspect mature, clivées, de petite taille.

En immunohistochimie, ces deux petits nodules paratrabéculaires sont positifs avec le CD20, le CD79 et semblent coexprimer le Bcl2. Cette image histologique est donc suggestive d'une micro-infiltration par le lymphome folliculaire. En réalisant une cytométrie de flux sur la ponction de moelle avec différents marqueurs immunologiques, on obtient les résultats suivants :

MARQUEURS LYMPHOCYTAIRES B

Anti-B large spectre	CD19	24%
Anti-B large spectre	CD20	23%
Ig de surface	Kappa	<2%
Ig de surface	Lambda	23%
CALLA	CD10	23%

MARQUEURS LYMPHOCYTAIRES T

T large spectre	CD3	21%
-----------------	-----	-----

Lymphocyte T / LLC-B	CD5	20%
----------------------	-----	-----

AUTRES MARQUEURS

LCA	CD45	60%
-----	------	-----

COEXPRESSIONS

CD5 / CD20	<2%
------------	-----

CD10 / CD20	23%
-------------	-----

Kappa / CD19	<2%
--------------	-----

Lambda / CD19	22%
---------------	-----

Ces résultats confirment la présence d'une discrète population lymphomateuse B lambda positive, compatible avec une infiltration par un lymphome folliculaire. En réalisant le même examen, sur le liquide de l'épanchement pleural, on obtient les résultats suivants :

MARQUEURS LYMPHOCYTAIRES B

Anti-B large spectre	CD19	82%
----------------------	------	-----

Anti-B large spectre	CD20	82%
----------------------	------	-----

Ig de surface	Kappa	3%
---------------	-------	----

Ig de surface	Lambda	84%
---------------	--------	-----

CALLA	CD10	82%
-------	------	-----

CD23	<1%
------	-----

MARQUEURS LYMPHOCYTAIRES T

T large spectre	CD3	7.5%
-----------------	-----	------

Lymphocyte T / LLC-B	CD5	7.6%
----------------------	-----	------

CD43	87%
------	-----

AUTRES MARQUEURS

LCA	CD45	93%
-----	------	-----

Il y a donc dans le liquide de l'épanchement pleural une population lymphomateuse CD19 positive, CD20 positive avec expression de la chaîne légère lambda, co-

expression du CD10, faiblement du CD43, pas de co-expression du CD5 et du CD23. Cet épanchement pleural est donc en rapport avec un lymphome non-hodgkinien de phénotype B lambda positif, CD10 positif, CD43 faiblement positif, compatible avec un lymphome folliculaire.

Le traitement du lymphome, réalisé entre mai et septembre 1999, a comporté six cures de chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone). Lors de la première cure, la patiente a présenté au 10^{ème} jour, une agranulocytose fébrile qui a évolué favorablement sous antibiothérapie et Neupogen[®]. Les autres cures ont également été suivies de pics fébriles, ne dépassant pas 38°, sans étiologie infectieuse évidente. Après la troisième cure, on observait une amélioration partielle ; après la sixième, les lésions médiastinales avaient disparu mais il persistait toujours un épanchement pleural et une masse rétropéritonéale ; les lésions buccales qui ont été initialement aggravées par la chimiothérapie, avaient un peu régressé à la fin du traitement. Pour compléter le traitement du lymphome, à partir d'octobre 1999, la patiente a reçu de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (le rituximab qui depuis a été commercialisé sous le nom de Mabthera[®]), un traitement alors en phase 2 d'essai clinique, une dose de 375 mg.m⁻², toutes les quatre semaines. Après deux mois de traitement, les lésions tumorales avaient nettement régressé ; après trois mois, il restait seulement une petite érosion sur le dos de la langue. Cette érosion va persister malgré la poursuite du traitement avec l'anticorps monoclonal anti-CD20 (une dose toute les six semaines, puis toutes les huit semaines). Différents traitements topiques ont été essayés en vain : antibiotiques, cyclosporine, rétinaldéhyde, sucralfate. En septembre 2001, on a observé l'apparition d'une large ulcération linguale, alors que le lymphome ne montrait aucun signe d'activité biologique ou radiologique. L'augmentation de la fréquence du traitement par anti-CD20 (une fois par mois) n'aura aucune influence sur l'évolution de la lésion linguale. Comme au début novembre 2001, il persistait une ulcération de 2 cm de diamètre sur la pointe de la langue, on a prescrit l'application topique (bains de bouche, trois fois par jour) de tacrolimus à 0,03%. Ce traitement a entraîné une régression rapide de l'ulcération : en six semaines, la lésion avait disparu. Devant l'évolution favorable, après une dose toutes les quatre semaines pendant cinq mois, on espère de nouveau le traitement par anticorps anti-CD20 à une dose toutes les six semaines. Pour le traitement topique au tacrolimus, la patiente fixe elle-même la posologie : une à deux semaines de traitement lorsqu'une nouvelle lésion apparaît.

10.2 Iconographie



Fig 2.



Fig 3.



Fig 4.



Fig 5.

Fig 2 à 5 : Aspect clinique des lésions lors de la consultation initiale, le 20 avril 1999. La face ventrale de la langue (*Fig 2*) et le plancher buccal antérieur sont le siège d'ulcérations apparemment confluentes, recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire, entourées d'un érythème. Le versant muqueux des lèvres est érythémateux, et il est le siège d'ulcérations assez étendues (*Fig 3*, lèvre inférieure) ou peu étendues (*Fig 4*, lèvre supérieure). La demi-muqueuse labiale inférieure comporte des plages discrètement érythémateuses, associées à quelques squames (*Fig 5*).



Fig 6.



Fig 7.

Fig 6 et 7 : Fin avril 1999, l'ensemble de la demi-muqueuse labiale érythémateuse et les squames ont disparu après l'application de vaseline. Des ulcérations recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire sont apparues (commissures gauche et droite et sur la lèvre supérieure à 1 cm de la commissure droite) ; sur le dos de la pointe de la langue, on devine des ulcérations en voie de formation (*Fig 6*). L'atteinte de la face interne des joues a progressé : la muqueuse est érythémateuse, en partie recouverte par des ulcérations d'aspect identique (*Fig 7*).



Fig 8.



Fig 9.

Fig 8 et 9 : Lors de la consultation initiale, il existait, sur la paume des mains et la face ventrale des doigts, de petites et discrètes plages érythémateuses. Elles vont s'étendre progressivement, intéressant principalement la pulpe des doigts et la face de flexion de leur articulation (*Fig 8*). Dans le même temps, quelques papules, plus ou moins recouvertes de kératose, se sont formées (*Fig 9*).

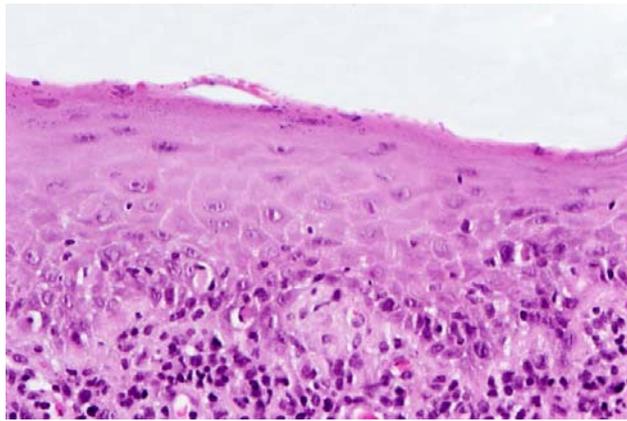


Fig 10.

Fig 10 : Biopsie de la muqueuse labiale montrant, à côté de l'ulcération, un épithélium atrophique avec des kératinocytes nécrotiques et une spongiose. Le chorion est envahi par un infiltrat constitué essentiellement de lymphocytes, dont quelques uns envahissent l'épithélium de surface. Les crêtes interpapillaires sont raccourcies et on observe quelques corps hyalins dans le chorion superficiel.



Fig 11.

Fig 11 : L'immunoblot met en évidence des auto-anticorps dirigés contre des antigènes kératinocytaires cibles ; les pistes observées ci-dessus ont été obtenues avec les sérums suivants :

- La piste n°1, avec le sérum d'un patient-contrôle atteint d'un pemphigus paranéoplasique, comporte l'antigène de 250 kDa correspondant à la DP1 (▶), l'antigène de 215 kDa à la DP2 et l'antigène de 210 kDa à l'envoplakine (▶), l'antigène de 190 kDa

à la périplakine (→), l'antigène de 170 kDa à une protéine non-identifiée (>). A noter que les bandes correspondantes à la DP2 et l'envoplakine ne sont pas clairement séparées.

- La piste n°2, avec le sérum d'un patient-contrôle atteint d'un pemphigus paranéoplasique, révèle l'antigène de 170 kDa correspondant à une protéine non-identifiée (>).

- La piste n°3, avec le sérum de la patiente, révèle l'antigène de 250 kDa correspondant à la DP1 (▶), l'antigène de 215 kDa à la DP2 et l'antigène de 210 kDa à l'envoplakine (▶), l'antigène de 190 kDa à la périplakine (→), l'antigène de 170 kDa à une protéine non-identifiée (>).

- La piste n°4, avec le sérum d'un autre patient-contrôle atteint d'un pemphigus paranéoplasique.

- La piste n°5, par adjonction au sérum d'anticorps monoclonaux contre la desmoplakine, permet de visualiser l'immunoprécipitation de la DP1 (▶) et de la DP2 (▶).

- La piste n°6, avec le sérum d'un sujet sain.



Fig 12.



Fig 13.

Fig 12 et 13 : Début octobre 1999, à la fin de la chimiothérapie, les lésions ont en partie régressé mais il reste de larges ulcérations sur le dos de la langue (*Fig 11*) et sur la face interne des joues (*Fig 12*).



Fig 14.



Fig 15.

Fig 14 et 15 : En janvier 2001, il n'y a plus d'ulcérations après le traitement associant le rituximab et le tacrolimus. La pointe de la langue est encore discrètement érythémateuse et toute la muqueuse du dos de la langue qui a été touché par les ulcérations est décapillée, atrophique et discrètement kératosique (Fig 14). La demi-muqueuse labiale est kératosique avec de petites plages atrophiques ; la muqueuse du plancher buccal antérieur est érythémateuse (Fig 15).



Fig 16.



Fig 17.



Fig 18.

Fig. 16 à 18: En juin 2002, l'atrophie de la muqueuse persiste sur les zones ayant présenté des ulcérations, en particulier le dos de la langue (*Fig 16*) et le plancher buccal antérieur (*Fig 17*). La sclérose devient évidente, se traduisant d'un raccourcissement du frein de la langue (*Fig 17*) et de la formation de bride (*Fig 18*).



Fig 19.



Fig 20.

Fig 19 et 20: En octobre 2003, l'état est stationnaire et il n'y a plus d'ulcérations.

11. Discussion

Dans sa forme typique, le diagnostic est relativement aisé. Dans le cas rapporté ci-dessus, l'individualisation du pemphigus paranéoplasique n'a pas été immédiate car il s'agissait d'une forme complexe. A l'instar de ce qui a déjà été signalé dans de nombreux cas où les lésions s'apparentent à celles retrouvées lors de l'érythème polymorphe, du pemphigus vulgaire ou de la pemphigoïde bulleuse [7, 77], le tableau clinique et paraclinique a fait initialement suspecter un érythème polymorphe. Le polymorphisme de la maladie et le chevauchement tant clinique qu'histologique et immunologique avec le pemphigus vulgaire, rendent parfois le diagnostic différentiel difficile [43, 45].

Le tableau 1 rappelle les critères les plus sensibles et les plus spécifiques pour le diagnostic du pemphigus paranéoplasique. L'association à une hémopathie lymphoïde, la positivité de l'immunofluorescence indirecte sur vessie de rat et la reconnaissance du

doublet périplakine-envoplakine (190-210 kDa) en immunoblot sont les signes à la fois les plus sensibles et les plus spécifiques.

Le tableau clinique associant les lésions d'érythème polymorphe et de pemphigoïde bulleuse, la présence d'une acantholyse suprabasale et d'une nécrose kératinocytaire, le marquage à la fois de la membrane basale et de la membrane kératinocytaire en immunofluorescence indirecte constituent des signes assez caractéristiques du pemphigus paranéoplasique. Cependant ils font souvent défaut, et leur absence ne doit pas faire écarter le diagnostic (*Tableau 1*)^[55].

Tableau 1 : Critères diagnostiques du pemphigus paranéoplasique (d'après Joly et coll.^[45])

Critères spécifiques (> 80%) et sensibles (>80%)	Crises spécifiques (> 80%) mais peu sensibles (<60%)
Association à une hémopathie lymphoïde	Lésions cliniques polymorphes
IFI positive sur vessie de rat	Acantholyse suprabasale et nécrose kératinocytaire
Anticorps anti-envoplakine et/ou anti-périplakine	Marquage de la SIC et de la JDE en IFD
	Anticorps anti-DP1 et anti BPAG1

IFI : Immunofluorescence indirecte

SIC : Substance intercellulaire

JDE : Jonction dermo-épidermique

IFD : Immunofluorescence directe

BPAG1: Antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse

12. Bibliographie

1. Aessopos A, Grapsa A, Farmakis D, Sideris P, Politou M, Paikos S, Aroni K. Oral paraneoplastic pemphigus associated with renal malignancy. *Acta Derm Venereol* 2003;83:72-3
2. Allen C, Camisa C. Paraneoplastic pemphigus: A review of literature. *Oral Dis* 2000;6:208-14
3. Amagai M, Nishikawa T, Nousari H, Anhalt G, 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;102:775-82
4. Andra K, Kornacker I, Jorgl A, Zorer M, Spazierer D, Fuchs P, Fischer I, Wiche G. Plectin-isoform-specific rescue of hemidesmosomal defects in plectin (-/-) keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003;120:189-97
5. Anhalt G, Kim S, Stanley J, Korman N, Jabs D, Kory M, Izumi H, Ratrie H, Mutasim D, Ariss-Abdo L, Labib R. Paraneoplastic pemphigus: An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-35
6. Anhalt G, Aris-Abdo L, Bonitz P, Labib R. Antigen specificity of paraneoplastic pemphigus: Predictive value of diagnostic techniques based on the study of 17 patients and 135 control subjects. *J Invest Dermatol* 1992;98:580
7. Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997;12:77-97
8. Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:29-33
9. Becker L, Bastian B, Wesselmann U, Karl S, Hamm H, Broecker E. Paraneoplastic pemphigus treated with dexamethasone/cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Dermatol* 1998;8:551-3
10. Berg W, Fishman E, Anhalt G. Retroperitoneal reticulum cell sarcoma: A cause of paraneoplastic pemphigus. *South Med J* 1993;86:215-7
11. Bialy-Golan A, Brenner S, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus: Oral involvement as the sole manifestation. *Acta Derm Venereol* 1996;76:253-4
12. Borradori L, Trueb R, Jaunin F, Limat A, Favre B, Saurat J. Autoantibodies from a patient with paraneoplastic pemphigus bind periplakin, a novel member of the plakin family. *J Invest Dermatol* 1998;111:338-40
13. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat J, Huegli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to

CD20+ follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:269-72

14. Bystryn J, Hodak E, Gao S, Chuba J, Amorosi E. A paraneoplastic mixed bullous skin disease associated with anti-skin antibodies and a B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1993;129:870-5
15. Camisa C, Helm T, Liu Y, Valenzuela R, Allen C, Bona S, Larrimer N, Korman N. Paraneoplastic pemphigus: A report of three cases including one long-term survivor. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:547-53
16. Camisa C, Helm T. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883-6
17. Camisa C, Warner M. Treatment of pemphigus. *Dermatol Nurs* 1998;10:115-8, 123-31
18. Caneppele S, Picart N, Bayle-Lebey P, Paul J, Irsutti M, Oksman F, Joly P, Bazex J. Paraneoplastic pemphigus associated with Castelman's tumour. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:219-21
19. Caneppele S, Mazereeuw J, Bazex J. Actualités du pemphigus paranéoplasique. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:561-6
20. Chorzelski T, Hashimoto R, Maciejewska B. Paraneoplastic pemphigus associated with Castelman tumor, myasthenia gravis, and bronchiolitis obliterans. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:393-400
21. Cordel N, Ringeisen F, Antoine M, Cardanel J, Aractingi S. Paraneoplastic pemphigus with constrictive bronchiolitis obliterans. *Dermatology* 2001;202:145
22. Dega H, Laporte J, Joly P, Gabarre J, Andre C, Delpech A. Paraneoplastic pemphigus associated with Hodgkin's disease. *Br J Dermatol* 1998;138:196-8
23. De Saint Paul G, Albes B, Bayle P, Lamant L, Bazex J. Lymphome cutané, hyperpigmentation cutanée et pemphigus paranéoplasique. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:896-900
24. Descamps V, Belaich S. Pemphigus paranéoplasique. *Presse Med* 1999;28:363-7
25. Fournier B, Bouscarat F, Le Bozec P, Joly P, Gardin P, Grossin M, Descamps V, Crickx B, Belaich S. Pemphigus paranéoplasique au cours d'une leucémie lymphoïde chronique. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:483-6
26. Fried R, Lynfield P, Vitale P, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus appearing as a bullous pemphigoid-like eruption after palliative radiotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:815-7
27. Fullerton S, Woodley D, Smoller B, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus with autoantibody deposition in bronchial epithelium after autologous bone marrow transplantation. *JAMA* 1992;267:1500-2

28. Futei Y, Amagai M, Hashimoto T, Nishikawa T. Conformational epitope mapping and IgG subclass distribution of desmoglein 3 in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1023-8
29. Gooptu C, Mendelsohn S, Amagai M, Hashimoto T, Nishikawa T, Wojnarowska F. Unique immunobullous disease in a child with a predominantly IgA response to three desmosomal proteins. *Br J Dermatol* 1999;141:882-6
30. Gooptu C, Littlewood T, Frith P, Lyon C, Carmichael A, Oliwiecki S, Mac Whannell A, Amagai M, Hashimoto T, Dean D, Allen J, Wojnarowska F. Paraneoplastic pemphigus: An association with fludarabine? *Br J Dermatol* 2001;144:1255-61
31. Hashimoto T, Amagai M, Watanabe K, Chorzelski T, Bhogal B, Black M, Stevens H, Boorsma D, Korman N, Gamou S, Shimizu N, Nishikawa T. Characterization of paraneoplastic pemphigus antigens by immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 1995;104:829-34
32. Helm T, Camisa C, Valenzuela R, Allen C. Paraneoplastic pemphigus: A distinct autoimmune vesiculobullous disorder associated with neoplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:209-13
33. Helou J, Allbritton J, Anhalt G. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:441-7
34. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi M. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: Report of case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol* 2001;66:142-4
35. Hinterhuber G, Drach J, Riedl E, Boehler K, Ferenci P, Wolff K, Foedinger D. Paraneoplastic pemphigus in association with hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:538-40
36. Horn T, Anhalt G. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992;128:1091-5
37. Hsiao C, Hsu M, Lee J, Chen W, Hsieh W. Paraneoplastic pemphigus in association with a retroperitoneal Castelman's disease presenting with a lichen planus pemphigoides-like eruption. A case report and review of literature. *Br J Dermatol* 2001;144:372-6
38. Izaki S, Yoshizawa Y, Hashimoto T, Korman N, Kitamura K, Hamamatsu Y, Ohashi N, Ogasa S. Paraneoplastic pemphigus: Report of a case. *J Dermatol* 1996;23:397-404
39. Izaki S, Yoshizawa Y, Kitamura K, Kato H, Hashimoto T, Korman N, Hamamatsu Y, Ohashi N, Ogasa S. Paraneoplastic pemphigus: Potential therapeutic effect of plasmapheresis. *Br J Dermatol* 1996;134:987-9

40. Jansen T, Plewing G, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus with clinical features of erosive lichen planus associated with Castelman's tumor. *Dermatology* 1995;190:245-50
41. Joly P, Lauret P. Pemphigus paranéoplasique. *Presse Med* 1993;22:1126-7
42. Joly P, Gilbert D, Thomine E, Delpech A, Verdier S, Lauret P, Tron F. Immunofluorescence and immunoelectron microscopy analyses of a human monoclonal anti-epithelial cell surface antibody that recognized a 185-kD polypeptide: A component of the paraneoplastic pemphigus antigen complex? *J Invest Dermatol* 1993;101:339-45
43. Joly P, Thomine E, Gilbert D, Verdier D, Deplech A, Prost C, Lebbe C, Lauret P, Tron F. Overlapping distribution of autoantibody specificities in paraneoplastic pemphigus and pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 1994;103:65-72
44. Joly P. Maladies bulleuses auto-immunes. *Rev Med Interne* 1999;20:26-38
45. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Choisdow O, Roujeau J, Beylot-Barry M, D'Incan M, Martel P, Lauret P, Tron F. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:619-26
46. Kim S, Know Y, Lee I, Lee J, Chang S, Lee T. cDNA cloning of the 210 kDa paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex. *J Invest Dermatol* 1997;109:365-9
47. Kim S, Chang S, Lee I, Park S, Jeong E, Lee C, Ahn C, Anhalt G. Localized mucosal involvement and severe pulmonary involvement in a young patient with paraneoplastic pemphigus associated with Castelman's tumour. *Br J Dermatol* 1998;134:667-71
48. Kirsner R, Anhalt G, Kerdel F. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1995;132:474-8
49. Kronic A, Kokai D, Bacetic B, Kesic V, Nikolic M, Petkovic S, Clark R. Retroperitoneal round-cell liposarcoma associated with paraneoplastic pemphigus presenting as lichen planus pemphigoides-like eruption. *Int J Dermatol* 1997;36:518-36
50. Lam S, Stone M, Goeken J, Massicotte S, Smith A, Folberg R, Krachmer J. Paraneoplastic pemphigus, cicatricial conjunctivitis, and acanthosis nigricans with pachydermatoglyphy in a patient with bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 1992;99:108-13
51. Lee I, Kim S, Kim H, Bang D, Yang W, Jung W, Chi H. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma arising from Castelman's tumor. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:294-7
52. Lemon M, Weston W, Huff J. Childhood paraneoplastic pemphigus associated with Castelman's tumour. *Br J Dermatol* 1997;136:115-7

53. Liu A, Valenzuela R, Helm T, Camisa C, Melton A, Bergfeld W. Indirect immunofluorescence on rat bladder transitional epithelium : A test with high specificity for paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:696-9
54. Mahoney M, Aho S, Uitto J, Stanley J. The members of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol* 1998;111:308-13
55. Martel P, Joly P. Pemphigus paranéoplasique. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1256-9
56. Martel P, Loiseau P, Joly P, Busson M, Lepage V, Mouquet H, Courville P, Flageul B, Charron D, Musette P, Gilbert D, Tron F. Paraneoplastic pemphigus is associated with the DRB1*03 allele. *J Autoimmun* 2003;20:91-5
57. Marzano A, Grammatica A, Cozzani E, Terracina M, Berti E. Paraneoplastic pemphigus: A report of two cases associated with chronic B-cell lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol* 2001;145:127-31
58. Mascaro J Jr, Ferrando J, Sole M, Alsina M, Nousari H, Anhalt G, Font J, Mascaro J. Paraneoplastic pemphigus : A case of long-term survival associated with systemic lupus erythematosus and polymyositis. *Dermatology* 1999;199:63-6
59. Mehregan D, Oursler J, Leiferman K, Muller S, Anhalt G, Peters M. Paraneoplastic pemphigus: A subset of patients with pemphigus and neoplasia. *J Cutan Pathol* 1993;20:203-10
60. Meyers S, Varley G, Meisler D, Camisa C, Wander A. Conjunctival involvement in paraneoplastic pemphigus. *Am J Ophthalmol* 1992;114:621-4
61. Mimouni D, Anhalt G, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba D, Mascaro J, Nousari H. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol* 2002;147:725-32
62. Mutasim D, Pelc N, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatol Clin* 1993;11:473-81
63. Mutasim D, Pelc N, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus, pemphigus vulgaris, and pemphigus foliaceus. *Clin Dermatol* 1993;11:113-7
64. Nguyen V, Ndoye A, Bassler K, Schultz L, Shields M, Ruben B, Webber R, Pittelkow M, Lynch P, Grando S. 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
65. Niimi Y, Kawana S, Hashimoto T, Kusunoki T. Paraneoplastic pemphigus associated with uterine carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:69-72

66. Nikolskaia O, Nousari C, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus in association with Castelman's disease. *Br J Dermatol* 2003;149:1143-51
67. Nishibori Y, Hashimoto T, Ishiko A, Shimizu H, Korman N, Nishikawa T. Paraneoplastic pemphigus: The first case report from Japan. *Dermatol* 1995;191:39-42
68. Nousari H, Brodsky R, Jones R, Grever M, Anhalt G. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in paraneoplastic pemphigus: Report of case and review of this new therapy for severe autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:750-4
69. Nousari H, Deterding R, Wojtczack H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T, Anhalt G. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;340:1406-10
70. Ostezan L, Fabre V, Caughman S, Swerlick R, Korman N, Callen J. Paraneoplastic pemphigus in the absence of a known neoplasm. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:312-5
71. Ota T, Amagai M, Watanabe M, Nishikawa T. No involvement of IgG autoantibodies against extracellular domains of desmoglein 2 in paraneoplastic pemphigus of inflammatory bowel diseases. *J Dermatol Sci* 2003;32:137-41
72. Oursler J, Labib R, Aris-Abdo L, Burke T, O'Keefe E, Anhalt G. Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Investig* 1992;89:1775-82
73. Passeron T, Bahadoran P, Lacour J, Perrin C, Gilbert D, Benzaken S, Fuzibet J, Ortonne J. Paraneoplastic pemphigus presenting as erosive lichen planus. *Br J Dermatol* 2000;140:552-3
74. Perniciaro C, Kuechle M, Colon-Otero G, Raymond M, Spear K, Pittelkow M. Paraneoplastic pemphigus: A case of prolonged survival. *Mayo Clin Proc* 1994;69:851-5
75. Plewig G, Jansen T, Jungblut R, Roehrer H. Castelman-Tumor, Lichen ruber und Pemphigus vulgaris: Paraneoplastische Assoziation immunologischer Erkrankungen? *Hautarzt* 1990;41:662-70
76. Raison-Peyron N, Meunier L, Joly P, Pages M, Barneon G, Meynadier J. Paraneoplastic pemphigus associated with myasthenia gravis and Castelman's tumour. *Eur J Dermatol* 1997;7:371-3
77. Rivollier C, Vaillant L, Machet M, Martin L, Jan V, Huttenberger B, Joly P, Lorette G. Pemphigus paranéoplasique: une forme pustuleuse au cours d'une leucémie lymphoïde chronique. *Ann Dermatol Veneréol* 2001;128:644-8
78. Robinson N, Hashimoto T, Amagai M, Chan L. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:649-71

79. Rodot S, Botcazou V, Lacour J, Dor J, Bodokh I, Joly P, Ortonne J. Le pemphigus paranéoplasique: revue de littérature, à propos d'un cas associé à une leucémie lymphoïde chronique. *Rev Med Interne* 1995;16:938-43
80. Rybojad M, Leblanc T, Flageul B, Bernard P, Morel P, Schaison G, D'Agay M, Borradori L. Paraneoplastic pemphigus in a child with a T-cell lymphoblastic lymphoma. *Br J Dermatol* 1993;128:418-22
81. Sapadin A, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus with a pemphigus vegetans-like plaque as the only cutaneous manifestation. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:867-71
82. Schadlow M, Anhalt G, Sinha A. Using rituximab (anti-CD20 antibody) in a patient with paraneoplastic pemphigus. *J Drugs Dermatol* 2003;2:564-7
83. Schaeppi H, Bauer J, Hametner R, Metze D, Ortiz-Urda S, Salmhofer W, Kappersberger K, Hintner H. A localized variant of paraneoplastic pemphigus: Acantholysis associated with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2001;144:1249-54
84. Schoen H, Foedinger D, Derfler K, Amann G, Rappersberger K, Stingl G, Volc-Platzer B. Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1998;134:706-10
85. Sklavounou A, Laskaris G. Paraneoplastic pemphigus: A review. *Oral Oncol* 1998;34:437-40
86. Stahle-Backdahl M, Hedblad M, Skoglund C, Fagerholm P, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus : A report of two patients responding to cyclosporin. *Eur J Dermatol* 1995;5:671-5
87. Stanley J, Koulu L, Thivolet C. Distinction between epidermal antigens binding pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus autoantibodies. *J Clin Invest* 1984;74:313-20
88. Stark G, Goff D, Spickett G, Wojnarowska F, Langtry J. Paraneoplastic pemphigus occurring after radiotherapy for relapsed non-Hodgkin's lymphoma in a patient with common variable immunodeficiency. *Hematol J* 2003;4:154-8
89. Stevens H, Ostlere L, Black M, Nishikawa T, Hashimoto T, Bhogal B, Rustin M. Paraneoplastic pemphigus as a presenting feature of an occult lymphoma. *Eur J Dermatol* 1994;4:26-9
90. Stevens S, Griffiths C, Anhalt G, Cooper K. Paraneoplastic pemphigus presenting as a lichen planus pemphigoides-like eruption. *Arch Dermatol* 1993;129:866-9
91. Su W, Oursler J, Muller S. Paraneoplastic pemphigus: A case with high titer of circulating anti-basement membrane zone autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:841-4

92. Tankel M, Tannenbaum S, Parekh S. Paraneoplastic pemphigus presenting as an unusual bullous eruption. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:825-8
93. Thivolet J. Le pemphigus paranéoplasique est-il un pemphigus? *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:249
94. van der Waal R, Pas H, Anhalt G, Schulten E, Jonkman M, Nieboer C. Paraneoplastic pemphigus as the presenting symptom of a lymphoma of the tongue. *Oral Oncol* 1998;34:567-70
95. van der Waal R, Pas H, Nousari H, Schulten E, Jonkman M, Nieboer C, Stoof T, Starink T, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus caused by an epithelioid leiomyosarcoma and associated with fatal respiratory failure. *Oral Oncol* 2000;36:390-3
96. Vecchietti G, Kerl K, Hugli A, Samson J, Borradori L. Topical tacrolimus (FK506) for relapsing stomatitis in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2003;148:833-4
97. Verrini A, Cannata G, Cozzani E, Terracini M, Parodi A, Rebora A. A patient with immunological features of paraneoplastic pemphigus in the absence of a detectable malignancy. *Acta Derm Venereol* 2002;82:382-4
98. Williams J, Marks J, Billingsley E. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2000;142:506-8
99. Wolff H, Kunte C, Messer G, Rappersberger K, Held E, Lohrs U, Plewig G, Meurer M. Paraneoplastic pemphigus with fatal pulmonary involvement in a woman with a mesenteric Castelman tumour. *Br J Dermatol* 1999;140:313-6
100. Zillikens D, Broecker E. Paraneoplastischer pemphigus: Induktion von Autoantikörpern gegen Strukturproteine der Haut. *Hautarzt* 1994;45:827-33