

Cigarrillo y piel

Cigarrillo y piel

Esperanza Meléndez Ramírez

RESUMEN

Los efectos de la nicotina en la piel son diferentes y deben tenerse en cuenta el tejido conectivo, el sistema vascular y el sistema inmune como base para entender qué papel tendrá el cigarrillo en diversas enfermedades inflamatorias, tumorales, en la cicatrización y en el envejecimiento.

Palabras clave: nicotina, vasopresina, elastina, envejecimiento.

INTRODUCCIÓN

Las campañas publicitarias realizadas a través de los medios de comunicación y en nuestros consultorios, que combaten el hábito de fumar, se centran en consecuencias del cigarrillo, tales como el cáncer de pulmón, enfisema, bronquitis crónica, infarto agudo de miocardio, muerte súbita, enfermedad vascular periférica¹, cáncer de páncreas y otras neoplasias, pero no conocemos campañas dirigidas a aquellas personas para quien su apariencia externa es de suma importancia; de allí la relevancia de conocer cuáles son los efectos cutáneos del cigarrillo.

Se hará una revisión de los efectos del cigarrillo en el sistema vascular, tejido conectivo y sistema inmune.

SISTEMA VASCULAR

Uno de los 4000 tóxicos que posee el cigarrillo es la nicotina, a la cual se le ha atribuido una propiedad vasoconstrictora en la piel, por estímulo del sistema nervioso simpático que produce una vasoconstricción periférica. Fumar disminuye la oxigenación tisular, aumenta la carboxihemoglobina y limita la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre; eleva la agregación plaquetaria, disminuye la formación de prostaciclina aumentando la viscosidad de la sangre.^{1,2}

Fumar un solo cigarrillo puede causar vasoconstricción cutánea por 90 minutos y es capaz de disminuir el flujo sanguíneo digital en un 42%.

Jensen encontró que fumar por diez minutos disminuye la oxigenación tisular casi por una hora, y concluye que el típico fumador de un paquete diario se mantiene hipóxico todo el día.³

Recientemente se publicó un trabajo que cambia todo el concepto de la vasoconstricción y el cigarrillo. Los autores hipotetizan que si la nicotina es usada pura, sin otro contaminante del tabaco, aumentará el flujo sanguíneo cutáneo resultando en una elevación de la temperatura cutánea. En 80 voluntarios se midió el flujo sanguíneo cutáneo y en 6 pacientes con enfermedad vascular periférica. Cada paciente masticó chicle de nicotina por 15 minutos y se determinó el flujo sanguíneo cutáneo (FSC) por flujo-metría láser. Se midió la temperatura en 35 voluntarios sanos antes y después de masticar el chicle; los que tenían menos temperatura antes del chicle, la aumentaron más: 55 de los 86 pacientes mejoraron el FSC en un 64% y en 20 de los 35 pacientes su temperatura aumentó en un 74%. Se postula que la nicotina podría ser útil en la enfermedad vascular periférica.^{4,5}

TEJIDO CONECTIVO

La elastina de la piel no expuesta, en fumadores es más gruesa y fragmentada que en el grupo control de los no fumadores. Estos cambios de la elastina, a diferencia de los efectos producidos por el daño actínico, se localizan en la dermis reticular. Las fibras elásticas también

Esperanza Meléndez R., Médica Dermatóloga, Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: carrera 49C 80-55, consultorio 205, tels. 356 5353, 378 2673, Barranquilla.

Cigarrillo y piel

son blanco del daño producido por la isquemia. El cigarrillo aumenta la actividad de la elastasa neutrofilica plasmática, y bloquea los enlaces cruzados de la elastina^{1,6}, lo cual produce una elastina anormal.

El ion nitrito, producto derivado de óxidos del nitrógeno, fue estudiado investigando su reacción con la elastina *in vitro*, específicamente sobre la elastina de la aorta, y se encontró que producía una disrupción estructural severa, hallazgos que indican que la nitración no enzimática por nitrito puede tener efecto nocivo sobre la elastina *in vivo* y puede estar comprometida en la patogénesis de los procesos degenerativos de la elastina, como sería el aneurisma de la aorta, enfisema pulmonar y el envejecimiento prematuro.⁶

El cigarrillo disminuye la síntesis de colágeno y aumenta los enlaces cruzados de éste.^{7,8}

El hábito de fumar disminuye la vitamina A, afectando la protección contra los radicales libres. El cigarrillo se considera prooxidante, favoreciendo el envejecimiento prematuro. En las mujeres se aumenta la hidroxilación del estradiol, lo cual conlleva a un hipoestrogenismo relativo que se puede asociar con resequedad y atrofia.⁴

SISTEMA INMUNE

El cigarrillo afecta la supervigilancia inmunológica. Las células naturales asesinas de los fumadores tienen una actividad más baja contra las células de melanoma cultivadas que los no fumadores.¹ Disminuye la síntesis del IgG y de IgA.

Aumenta el leucotrieno B4 (LB4) en la mucosa gástrica, al igual que la mieloperoxidasa y la actividad de la sintetasa del ácido nítrico. Todo esto es importante para explicar cómo el cigarrillo potencia los efectos que tiene el alcohol sobre la mucosa gástrica, e igualmente cómo reduce el flujo de mucosa, lo cual produce isquemia y aumento de la actividad de la xantinoxidasa.⁹

Después de fumar se aumenta la actividad fagocítica de los PMN. Ryder señala que en 20 voluntarios sanos con gingiva sana se evalúa su actividad fagocítica antes y después de fumar. En términos generales, la actividad fagocítica que estaba en un 33.2% después de fumar, llega hasta 44%, y es importante destacar que no hubo diferencias con los fumadores pasivos.¹⁰

El cigarrillo altera la combustión oxidativa del neutrófilo, liberando anión superóxido O₂ y peróxido de hidrógeno, que alteran las macromoléculas del tejido conectivo, conduciendo la distribución de esos tóxicos de radicales libres a través de la corriente sanguínea. Esto podría explicar la localización de la elastosis solar en dermis media y reticular, mientras que la dermis papilar está indemne.^{10,11}

Conociendo un poco la fisiopatogenia del cigarrillo sobre la piel, se señalarán sus efectos en eventos importantes como la cicatrización, el envejecimiento y patologías específicas tumorales y no tumorales.

CICATRIZACIÓN

Partiendo de un colágeno disminuido y una elastina alterada, tendremos entonces un proceso alterado de cicatrización.

En 1977, Mosley y Finsett declararon que fumar era perjudicial para la cicatrización.¹² En 1978, Mosley, Finsett y Goody, en un modelo animal experimental, mostraron que la administración sistémica de nicotina empeoraba la cicatrización de las heridas.¹³

En 1984, Lawrence reveló que la supervivencia de un injerto en ratones expuestos a cigarrillo estaba severamente comprometida; sin embargo, no mostró que las ratas expuestas a cigarrillo tenían un porcentaje más significativo de necrosis que los injertos en animales de control.¹⁴

Siana y colaboradores estudiaron 120 mujeres admitidas consecutivamente para laparatomía, a las cuales se les practicó incisión mediana. La cicatriz final media fue \pm 7.4 cm en fumadores y 2.7 cm en no fumadores.¹⁵

En un estudio de 1186 pacientes sometidos a cirugía para estiramiento de la piel se presentaron 10.2% de complicaciones, de las cuales el 80% eran fumadores al momento del procedimiento. Estos autores calculan que un paciente que se somete a estiramiento y es fumador tiene 12.46% más probabilidades de complicaciones que los no fumadores.¹

Goldzminz estudia 916 injertos y colgajos en relación con el número de paquetes fumados y el desarrollo de necrosis, encontrando que había una respuesta significativa efecto-dosis. Los fumadores de más de un paquete

diario tienen necrosis 3 veces más frecuentes que los no fumadores; 2 paquetes diarios tendrán 6 veces más necrosis que los no fumadores.¹⁶

Se debe tener en cuenta que un paciente expuesto a cirugía estética o a cualquier procedimiento en piel debe evitar fumar antes y después de la cirugía; tiempo que para algunos autores va desde un día hasta 3 semanas preoperatorio, y de 5 días a 4 semanas postoperatorio.¹⁶

ARRUGAS

El fumar causa envejecimiento prematuro y arrugas de la cara. En 1965 se definió la piel cigarro como una piel pálida, gris envejecida, con líneas óseas prominentes, apariencia atrófica, arrugas faciales alrededor de ojos y boca.¹⁷ (Figura 1).

Emster y colaboradores evaluaron arrugas faciales y cigarrillo. Tomaron 1136 voluntarios de ambos sexos y encontraron que el riesgo relativo de arrugas para los fumadores es de 2.3% para hombres y 3.1% para mujeres. Este estudio fue el primero en sugerir que la mujer puede ser más susceptible de presentar arrugas por el cigarrillo que el hombre.¹⁸ Recordemos el relativo hipoestrogenismo adicional que causa el cigarrillo.¹

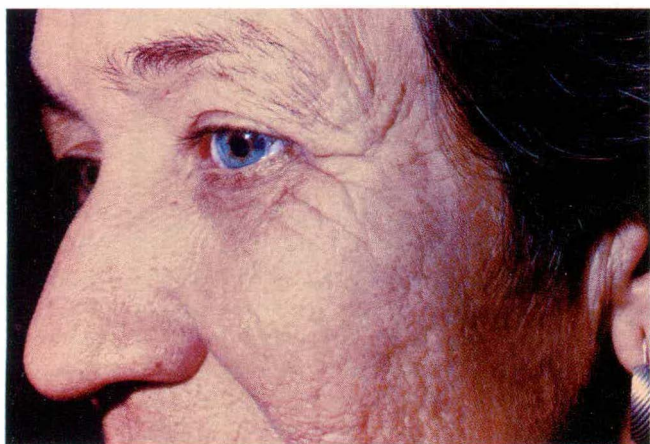


Figura 1. Arrugas en una paciente fumadora.

Daniel asegura que el cigarrillo tiene más efecto sobre las arrugas faciales que el sol, reporta que fumadores blancos con menos de dos horas diarias de sol tenían

significativamente más arrugas que los no fumadores con la misma exposición solar.¹⁹

Recordemos el riesgo relativo para envejecer: fumar 3.1%, exposición solar 1.5%, y edad 1.18%.²⁰

PATOLOGÍA TUMORAL Y NO TUMORAL

Psoriasis. Kavli y colaboradores estudiaron 14.667 pacientes en búsqueda de factores de riesgo para enfermedad coronaria, y encontraron que el cigarrillo estaba asociado con un aumento en la prevalencia de psoriasis. Existen estudios que muestran esta asociación.²¹

Naldi y colaboradores realizan un estudio multicéntrico para averiguar la importancia epidemiológica de factores de riesgo para la psoriasis y encuentran que el factor de riesgo para la psoriasis era más alto en fumadores que en aquellos que nunca habían fumado.²²

Otro estudio informa que los pacientes con psoriasis fumaban significativamente más que los sujetos control, antes y después de la aparición de la enfermedad. También se ha informado que las mujeres que fumaban 20 cigarrillos diarios eran 3.3 veces más probable que presentaran psoriasis que las no fumadoras.²³⁻²⁵

Psoriasis pustulosa. Existe un estudio publicado por O'Doherty, quien encuentra que en 216 pacientes con psoriasis pustulosa palmo-plantar el 80% eran fumadores al tiempo de aparecer la enfermedad, y que el riesgo relativo de tener este tipo de psoriasis es de 7.2% para los fumadores en comparación con los no fumadores.²⁶

En la fisiopatogenia de la psoriasis pustulosa palmo-plantar el neutrófilo es una célula que juega un papel muy importante, y el cigarrillo aumenta la quimiotaxis de neutrófilos e induce alteración morfológica en éste. Además del neutrófilo, hay un aumento de mastocitos triptasa positivo y eosinófilos en la dermis superficial y debajo de la pústula, la cual contiene gran cantidad de eosinófilos y neutrófilos. En un trabajo realizado en 59 pacientes exfumadores y 56 pacientes fumadores, los autores encuentran que la nicotina induce cornificación del queratinocito *in vitro*, el cual posee un receptor acetilcolina nicotina que regula la adhesión celular y motilidad, y altera el ducto de la glándula sudorípara, donde se encuentra también el infiltrado de esta patología.^{27,28}

Dermatitis atópica

El cigarrillo puede exacerbar la dermatitis atópica, y los fumadores poseen un nivel sérico más alto de IgE que los no fumadores.²¹

El fumar durante el embarazo está asociado con parto prematuro, peso y talla bajos. Se sabe que la nicotina atraviesa la placenta y es excretada por la leche materna. Los niños de madres que fumaron durante el embarazo van a tener IgE e IgA elevados en la sangre del cordón. Niveles elevados de IgE al nacimiento se han asociado con dermatitis atópica.²⁹

Los niños de madres que fuman tienen significativamente más infecciones del tracto respiratorio superior y empeoraron su función pulmonar.^{1,29}

Hay datos muy concretos en relación con el cigarrillo y la atopia; hoy sabemos que fumar durante el embarazo y la lactancia aumenta el riesgo en 2.3 veces de padecer el niño eczema atópico, y este hallazgo en una madre que fuma puede culminar en asma.³⁰

Infección HIV

Burns et al observaron en un grupo de 202 hombres homosexuales que los fumadores tenían más posibilidades de presentar seroconversión que los no fumadores. Sin embargo, no hay diferencia en la progresión a SIDA entre los fumadores y no fumadores.³¹

Halsey et al realizan un estudio en 418 haitianos, y encuentran que los fumadores era más probable que fueran HIV positivos que los no fumadores.³²

En otra publicación postulan que fumar aumenta el riesgo para la infección por papovavirus en un estudio realizado en 65 hombres homosexuales.³³

Urticaria

La nicotina puede desencadenar urticaria. Se reporta un paciente con prueba intradérmica (parche de nicotina) donde se produjo el prurito y la lesión urticariana.³⁴

Hidradenitis supurativa

La nicotina altera la glándula sudorípara. Se han informado casos de hidradenitis que mejoran después de abandonar el hábito de fumar.³⁵

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Nagata et al estudian 282 mujeres con LES, en una población control de 292, donde se presenta una significativa relación entre la aparición del lupus en fumadores activos relacionada igualmente con el número diario de cigarrillos.³⁶

Enfermedad de Berger

Es la asociación más indiscutible entre el cigarrillo y una patología.¹

Líquen escleroso y atrófico de la vulva

Esta dermatosis se presenta más en no fumadores que fumadores.³⁷

Infección HSV

Es menos frecuente en fumadores que no fumadores.^{30,38}

Aftas

Los fumadores tienen menos aftas que los no fumadores. Se piensa que sea debido a una disminución del flujo sanguíneo en la mucosa; también puede deberse al aumento de la queratinización en algunos fumadores.³⁹

Leucoplasia

El 72-99% de los pacientes con leucoplasia oral fuman.⁴⁰ Su transformación maligna es de un 6-10%.⁴¹

Estomatitis nicotínica

Lesión oral vista exclusivamente en fumadores. Es una queratosis uniforme del paladar duro, con múltiples pápulas umbilicadas eritematosas que representan el orificio inflamado de una glándula salival menor. Es común en personas que fuman hacia dentro y los fumadores de pipa.⁴²

Lengua de los fumadores

Leucoplasia homogénea, con depresiones hemisféricas que afectan los dos tercios anteriores del dorso de la lengua.⁴²

Gingivitis necrotizante ulcerativa aguda

Úlcera de la papila interdental, dolorosa, fétida, sangrante, se acompaña de linfadenopatía y síntomas sistémicos. Ocurre casi exclusivamente en fumadores.⁴³

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Carcinoma de pene

El riesgo relativo de tener cáncer de pene, según Helberg et al, para fumadores de más de 10 cigarrillos diarios es de 2.2%, comparado con no fumadores.⁴⁴ Un estudio publicado por Maden, Sherman nos señala que el 46% de los pacientes con cáncer de pene son fumadores activos, comparado con el grupo control (26%).⁴⁵

Carcinoma anal

El 53.8% de las mujeres con cáncer anal eran fumadoras al momento del diagnóstico.⁴⁶

Carcinoma de vulva

En un estudio de 204 pacientes con carcinoma de vulva fue significativo el número de pacientes fumadores (49.3%), a diferencia del grupo actual (29.0%).⁴⁷

Melanoma

Shaw et al presentan un estudio con 2.583 pacientes, del cual se deducen conclusiones interesantes: el 22.9% de fumadores o exfumadores, sexo masculino, tenían metástasis comparado con el 11.2% de no fumadores.

En las mujeres el 12.6% de fumadoras o exfumadoras presentó metástasis. El 5.8% de las no fumadoras tenían enfermedad avanzada.

Los fumadores tenían porcentaje significativamente alto de primera recurrencia en un sitio visceral (sistema nervioso central, pulmón, hueso) que los no fumadores.

La supervivencia a 10 años en hombres era significativamente más alta que en los no fumadores. En mujeres no hay ninguna diferencia.⁴⁸

Koh HR y colaboradores, en un estudio de 196 pacientes, encontraron que fumar era una variable significativa que predecía la muerte en pacientes con melanoma. Igualmente observaron que los fumadores tenían lesiones más gruesas que los no fumadores.⁴⁹

El fumar no causa melanoma, pero...

- Es más probable que los fumadores tengan metástasis en sus fases iniciales.
- Los fumadores tienen una supervivencia disminuida después del diagnóstico.
- Los fumadores tienen metástasis visceral más frecuente.
- Es más probable que los fumadores tengan metástasis dentro de los dos primeros años después del diagnóstico.
- Es más probable que los fumadores mueran por su enfermedad.

La razón de todo esto sería que el cigarrillo afecta la vigilancia inmunológica.^{49,50}

Carcinoma espinocelular

Aubry F y colaboradores encontraron que 311 pacientes con carcinoma espinocelular tenían alta asociación con el hábito de fumar.⁵¹

Graistein F y colaboradores, en un estudio de 107.900 fumadores, encontraron que tenían un aumento en el 50% del riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular, comparado con los no fumadores.⁵⁰

¿QUÉ BENEFICIOS PUEDE TRAER EL CIGARRILLO?

El cigarrillo disminuye significativamente la respuesta inflamatoria en la piel después de la aplicación de irritantes y rubefascentes. La nicotina por sí sola puede jugar un papel importante en los efectos observados sobre los procesos inflamatorios. Cuando se colocan parches de nicotina 15 mg sobre la inflamación cutánea inducida por un irritante (lauril sulfato de sodio, UVB, irradiación), durante un período de 4 semanas, se reduce la respuesta de inflamación cutánea a irritantes y UVB. Con esto se plantea la posibilidad que el parche de nicotina pueda emplearse para manejar enfermedades inflamatorias cutáneas; por tal razón se usa en el pioderma gangrenoso.⁵⁴

Cigarrillo y piel

En un estudio de 165 pacientes con acné encuentran que el número de pacientes fumadores es bajo en relación con el grupo de referencia. En otro estudio de rosácea en 46 pacientes, observan que los fumadores son menos prevalentes que el grupo control.⁵⁵

Actualmente la nicotina se está investigando en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, colitis ulcerativa, apnea del sueño y desórdenes del déficit de atención.⁵⁴

ABSTRACT

A review of the noxious and beneficial effects of the nicotine on the skin is presented. The connective tissue, the vascular, and the immune system have been considered the basis to understand the role of cigarette on several inflammation diseases, in cancer, healing and aging.

Key words: nicotine, vassopresin, elastin, aging.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith J, Fenske N. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:717-773.
2. Mills C. Transdermal nicotine suppress cutaneous inflammation. *Arch Dermatol* 1997; 133:823-825.
3. Jensen JA, Goodson W, Hopt HN et al. Cigarette smoking decrease tissue oxygen. *Arch Surg* 1991; 126:1131-1134.
4. Usuki K, Aradonok, Kanzakit et al. Effects of nicotine on peripheral cutaneous blood flow and skin temperature. *J Dermatol Sci* 1998; 16:173-181.
5. Narkiewicz K, Hausbery H. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98:528-534.
6. Paik CA. The nitrite/elastin reaction: implications for *in vivo* degenerative effects. *Conn Tis Res.* 1997; 36:241-251.
7. Jorgensen L, Kallehave F, Gottrup E. Less collagen production in smokers. *Surgery* 1998; 123:450-455.
8. Madhukimar E. Influence of cigarette smoke on cross-linking of dermal collagen. *Ind J Exper Biol* 1997; 35:483-486.
9. Chow JY. Effect of cigarette smoke on ethanol induced gastric mucosal lesions: the role of nitric oxide and neutrophils. *Eur J Pharmacol* 1998; 342:253-260.
10. Ryder M, Fujitak R, Hyan W. Alterations of neutrophil oxidative burst by *in vitro* smoke exposure. *Ann Periodontol* 1998; 3:76-87.
11. Numabe Y, Kanoi H, Salo S et al. Phagocytic function of salivary PMN after smoking or secondary smoking. *Ann Periodontol* 1998; 3:102-107.
12. Mosley LH, Finseth F, Godoy M. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand* 1997; 9:97-101.
13. Mosley LH, Finseth F, Godoy M. Nicotine and its effects on wound healing. *Plast Reconstruc Surg.* 1978; 61:570-575.
14. Lawrence WT, Murphy TC, Robson MC et al. The detrimental effect of cigarette smoking on flap survival: an experimental study in the rat. *Br J Plast Surg* 1984; 37:216-219.
15. Siana JE, Rex S, Ggottrup F. The effect of cigarette of Reconstructive Hand Surgery 1989; 23:207-209.
16. Goldminz D, Bennet RG. Cigarette smoking and flap and full-thickness graft necrosis.
17. Frances C. Smoking and Skin. *Int J Dermatol* 1992; 31:779-780.
18. Emster VL, Grady D, Mike R et al. Facial wrinkling in men and women by smoking status. *Ann Intern Med* 1991; 114:840-844.
19. Daniel HW. Smoker's wrinkles. *Ann Intern Med* 1971; 75:873-880.
20. López-Hernández, Tercedor J, López S et al. Skin aging and smoking. *Rev Clin Exp* 1997; 195:147-149.
21. Smith JB. Cigarette smoking and inflammating skin diseases. *Arch Dermatol* 1997; 133:901-903.
22. Nald L, Parazzani F, Brevi A et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127:212-217.
23. Mills CM. Smoking habits in psoriasis: a case control study. *Arch Dermatol* 1993; 127:18-21.
24. Bult A. Cigarette smoking in men may be a risk factor for increased severity of psoriasis. *Brit J Dermatol* 1996; 135:852-866.

25. Poikolainen K. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Brit J Dermatol* 1994; 130:473-477.
26. O'Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J* 1985; 291:861-864.
27. Iksan M, Magforsen E, Michaelson G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Brit J Dermatol* 1998; 138:390-398.
28. Cox NH. Neutrophil leukocyte morphology, cigarette smoking and palmoplantar pustulosis. *Int J Dermatol* 1987; 26:445-447.
29. Morsen MA. Atopic Dermatitis: Triggering Factors. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:467-473.
30. Shelleg NB. Portrait of a practice. *Cutis* 1995; 55:73-80.
31. Burns DN, Kramer A, Yellin F et al. Cigarette smoking: a modifier of human immunodeficiency virus type I infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:76-83.
32. Halsey N, Coberly J, Holt E. Sexual behavior smoking and HIV-1 infection in Haitian women. *JAMA* 1992; 267:2062-2066.
33. Newell G. Risk factor analysis among men referred for possible acquired immune deficiency syndrome. *Prevention Medicine* 1985; 14:81-91.
34. Lee YW. Urticarial reaction following the inhalation of nicotine in tobacco smoke. *Brit J Dermatol* 1998; 138:486-488.
35. Bassuks I. Acne inversa and smoking. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:1029.
36. Nagata C, Fijila S, Ivala H et al. Systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1995; 34:333-337.
37. Sideri M, Prazzini F, Rynone MT et al. Risk factors for vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:38-42.
38. Arell T, Leidholm R. Occurrence of recurrent herpes labiales in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1990; 48:119-123.
39. Salonen L, Axel T, Heiden L. Occurrence of oral mucosal lesions. The influence of tobacco habits in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med* 1990; 19:70-76.
40. Banoczy J, Rigo O. Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system in Hungary. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991; 19:261-265.
41. Dorey JL, Blasberg B, Conklin RJ et al. Oral Leukoplakia: current concepts in diagnosis, management and malignant potential. *Int J Dermatol* 1984; 23:638-642.
42. Siefert L. Prevalence of leukokeratosis nicotine palati among 3819 danes. *Community Dent Oral Epidemiol* 1975; 3:80-85.
43. Johnson BD, Engel D. Acute necrotizing ulcerative gingivitis; a review of diagnosis, etiology and treatment. *J Periodontol* 1986; 57:141-150.
44. Helberg D, Valentin J, Ekland T et al. Penile cancer: Is there an epidemiological role for smoking and sexual behavior? *Brit Med J* 1987; 245:1306-1308.
45. Maden C, Sherman KJ, Beckman AM. History of circumcision, medical condition and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:19-24.
46. Daniels HN. Causes of anal Cancer. *JAMA* 1985; 245:358.
47. Brinton LA, Nasca PC, Mallin J et al. Case control study of cancer of vulva. *Obstet Gynecol* 1990; 75:859-866.
48. Shaw HM, Milton GW. Smoking and the development of metastases from malignant melanoma. *Med J Aust* 1979; 1:208-209.
49. Koh HR, Soler AJ, Day CI et al. Cigarette smoking and malignant melanoma. *Cancer* 1984; 53:2570-2573.
50. Hersey P. Effects of cigarette smoking on the immune system. *Med J Aust* 1983; 2:424-425.
51. Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1985; 55:907-911.
52. Graistein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incidence squamous cell carcinoma of the skin in the nurses health study. *J Natl Cancer Inst* 1993; 87:1061-1066.
53. Frish MB. New primary cancers after squamous cell skin cancer. *Am J Epidemiol* 1995; 141:916-922.
54. Silverstein MD, Lashner BA, Hanover SB. Cigarette smoking and ulcerative colitis. *Mayo Clin Proceed* 1994; 69:424-425.
55. Mills CM. Does smoking influence acne?. *Clinic Experim Dermatol* 1993; 18:100-101.