

PARANEOPLASTIČNI PEMFIGUS POVEZAN SA NON-HODGKINOVIM LIMFOMOM: PRIKAZ SLUČAJA

KORESPONDENT

Tamara Jovanović
E-mail: tamaramitic0401@gmail.com

AUTORI

Tamara Jovanović 1, 2, Srđan Tanasilović 3, 4, Milijana Relić 1, Zorica Sojević 1, Dubravka Živanović 3, 4
1 Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Medicinski fakultet, Katedra za infektologiju i dermatovenerologiju, Kosovska Mitrovica, Srbija
2 Kliničko bolnički centar, Odeljenje za dermatovenerologiju, Kosovska Mitrovica, Srbija
3 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Katedra za dermatovenerologiju, Beograd, Srbija
4 Klinički centar Srbije, Klinika za dermatovenerologiju, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Paraneoplastični pemfigus je autoimuni bulozni i erozivni mukokutani sindrom udružen sa malignitetom. Prvenstveno je povezan sa limfoproliferativnim poremećajima, ali i sa solidnim tumorima.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja starosti 73 godine sa polimorfnim lezijama na koži i oranoj sluzokoži nakon lečenja non-Hodgkin limfoma. Pregledom kože uočene diseminovane blede eritematozne makule, eksudativne papule i plakovi, papulovezikule, pustule, targetoidne lezije i bule, uglavnom mlitavog krova, pojedine sa hipopionom. Promene na oralnoj sluzokoži uključivale su erozije i plitke ulceracije prekrivene fibrinskim naslagama. Histopatološkim pregledom više biopsija utvrđeno je prisustvo interface dermatitisa sa prisustvom eozinofila i nekrotičnih keratinocita, kao i intraepidermalnih rasepa sa akantolitičnim ćelijama i dominacijom eozinofila. Direktnom imunofluorescentnom mikroskopijom perilezione kože viđeni su fluorescirajući intraepidermalni retikularni IgG depoziti, kao i segmentni linearni IgG depoziti duž zone bazalne membrane. Indirektnom imunofluorescentnom mikroskopijom detektovana su cirkulišuća IgG autoantitela koja se vezuju za jednjak majmuna i bešiku pacova u titru 1:320. Inicijalno lečena sistemskom kortikosteroidnom terapijom potom, u konsultaciji sa hematologom indikovana terapija rituximabom (375mg/m², 1 x nedeljno 4 doze). Pacijentkinja egzistirala nakon 2. doze rituximaba.

Zaključak: S obzirom na različite kliničke, histopatološke i imunološke karakteristike, paraneoplastični pemfigus predstavlja izazov za kliničara. Poznavanje različitih kliničkih prezentacija, kao i individualizacija terapije sa multidisciplinarnim pristupom su od ključnog značaja.

Ključne reči: Paraneoplastični pemphigus, non-Hodgkin limfom, limfoproliferativni poremećaji, rituximab.

ENGLISH

PARANEOPLASTIC PEMPHIGUS ASSOCIATED WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA: A CASE REPORT

Tamara Jovanović 1, 2, Srđan Tanasilović 3, 4, Milijana Relić 1, Zorica Sojević 1, Dubravka Živanović 3, 4
1 University in Priština - Kosovska Mitrovica, Faculty of Medicine, Department of Infectology and Dermatovenereology, Kosovska Mitrovica, Serbia
2 Clinical Hospital Center, Department of Dermatovenereology, Kosovska Mitrovica, Serbia
3 University of Belgrade, Faculty of Medicine, Department of Dermatovenereology, Belgrade, Serbia
4 Clinical Center of Serbia, Clinic of Dermatovenereology, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction: Paraneoplastic pemphigus is an autoimmune bullous and erosive mucocutaneous syndrome associated with malignancy. First of all, it is associated with lymphoproliferative disorders, but also with solid tumors.

Case report: We present a 73-year-old female patient who developed polymorphic lesions on the skin and mucous membranes after treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Disseminated pale erythematous macules, exudative papules and plaques, papulovesicles, pustules, targetoid lesions and bullae are present on the skin, mostly with a flaccid roof, some with a hypopyon. Oral mucosal changes included erosions and ulcerations covered by fibrin deposits. Histopathological examination of several biopsies revealed the presence of interface dermatitis, eosinophils, necrotic keratinocytes, as well as intraepidermal cracks with acantholytic cells, dominated by eosinophils. Direct immunofluorescence microscopy of the perilesional skin showed fluorescent intraepidermal reticular IgG deposits, as well as segmental linear IgG deposits along the basement membrane zone. Indirect immunofluorescence microscopy revealed circulating IgG autoantibodies binding to monkey esophagus and rat bladder at a titer of 1:320. Initially, he was treated with systemic corticosteroid therapy, then, in consultation with a hematologist, rituximab therapy was indicated (375 mg/m², 4 doses once a week). The patient died after the 2nd dose of rituximab.

Conclusion: Considering the different clinical, histopathological and immunological features, paraneoplastic pemphigus presents a challenge for the clinician. Knowledge of different clinical presentations, as well as individualization of therapy with a multidisciplinary approach, are of crucial importance.

Key words: Paraneoplastic pemphigus, non-Hodgkin's lymphoma, lymphoproliferative disorders, rituximab.

UVOD

Paraneoplastični pemfigus (PNP), takođe poznat kao paraneoplastični autoimuni multiorganski sindrom (PAMS, eng. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome) predstavlja klinički heterogenu autoimunu buloznu dermatozu koja je udružena sa malignim hematološkim neoplazmama i solidnim tumorima (1). Termin PNP naglašava značaj anti-keratinocitnih antitela i akantolize u patogenezi bolesti, dok termin PAMS bolje opisuje ekstrakutanu zahvaćenost, koja je veoma rasprostranjena i često ugrožava život pacijenata (2). Paraneoplastični pemfigus je prvi put opisan 1990. godine od strane Anhalt-a i saradnika (3). Javlja se kod oba pola, obično kod osoba uzrasta između 45 i 70 godina (4-6), ali su zabeleženi slučajevi i kod dece i adolescenata (7). Anhalt i sar. (3) su prvi predložili dijagnostičke kriterijume za PNP 1990. godine. Četiri karakteristike se dosledno nalaze kod većine pacijenata sa PNP-om i generalno su prihvaćene sa visokim stepenom senzitivnosti kao minimalni kriterijumi za dijagnozu (8). Ove karakteristike uključuju: (1) kliničke karakteristike bolnog i perzistentnog stomatitisisa sa ili bez polimorfnih promena na koži, (2) histološke karakteristike intraepidermalne akantolize i/ili interface dermatitisa, (3) prisustvo anti-plakin autoantitela, (4) prisustvo neoplazme.

PNP se primarno manifestuje u vidu polimorfnih mukokutanerih erupcija. U 70% slučajeva PNP-a se javlja kod pacijenata sa već dijagnostikovanom neoplazijom, a ostalih 30% se otkrije naknadno. U literaturi su opisani slučajevi PNP-a koji se dovode u vezu sa non-Hodgkinovim i Hodgkinovim limfomom, hroničnom limfocitnom leukemijom, Kaslmanovom bolešću, timomom, Waldenstromovom makroglobulinemijom, monoklonskom gamopatijom, karcinomima epitelnih ćelija i sarkomima (4). Kliničke manifestacije mogu podsećati na pemfigus vulgaris ili se može manifestovati polimorfizmom kutanih lezija - eritematozne makule, papule ili plakovi, nalik pemfigoidu, pemfigusu, multiformnom eritemu, lihen planusu, lezijama tipa kalem protiv domaćina, ili može oponašati toksičnu epidermalnu nekrolizu usled pojave erozija sa zahvatanjem velikih površina kože (6). Najčešća karakteristična klinička manifestacija PNP-a je teški i terapijski rezistentni mukozitis.

PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazujemo pacijentkinju starosti 73 godine, sa paraneoplastičnim pemfigusom udruženim sa non-Hodgkin limfomom.

Inicijalno je lečena na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije zbog Dg. Lymphoma non-Hodgkin folliculare gr. I/II (CD20+) hemioterapijom po RCVP protokolu (cyclophosphamide, prednisolone, rituximab, vincristine), potom CEOP protokolum, VIII ciklusa (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisolone), zatim je sprovedena monoterapija rituximab-om po protokolu za limfome (375 mg/m², 1x nedeljno 4 ciklusa). Ingvinalna adenopatija tretirana radioterapijom u 10 seansi (TD 20Gy). Pacijentkinja je bila u kliničkoj remisiji, a nakon 2 godine, zbog suspektne progresije osnovne bolesti, učinjena rebiopsija limfnog nodusa desne aksile. Nakon histopatološke verifikacije, započeta sekundarna hemioterapija po šemi FC (fludarabine, cyclophosphamide). Mesec dana nakon primenjenog ciklusa hemioterapije, pojava lezija na koži trupa i donjih ekstremiteta u vidu diseminovanih makula praćenih pruritusom. Hospitalizovana na Klinici za dermatovenerologiju, Klinički centar Srbije.



Fizikalnim pregledom evidentirane diseminovane eritematozne makule i eksudativne papule/plakovi. Ekstenzivna limfadenopatija na levoj strani vrata, aksilarno i ingvinalno. Tokom hospitalizacije skoro svakodnevena pojava različitih promena u vidu eksudativnih papula, papulovezikula, manjih plakova, pustula, bula, uglavnom mlitavog krova, pojedine sa hipopionom i targetoidnih lezija. (Slika 1 i 2)

Slika 1 - Distribucija promena na koži; a) na natkolenicama prisutne vezikule, bule na eritematoznoj osnovi, ispunjene seroznim sadržajem, kao i eksudativne papule, targetoidne lezije, eritematozni plakovi sa krustom i collarette skvamom; b) na dekolteu vezikule i bule na eritematoznoj osnovi, ispunjene seroznim sadržajem i rezidualne hiperpigmentacije; c) Na dorzumu stopala prisutne lihenoidne papule, erozije sa krustom i mestimično vezikule.

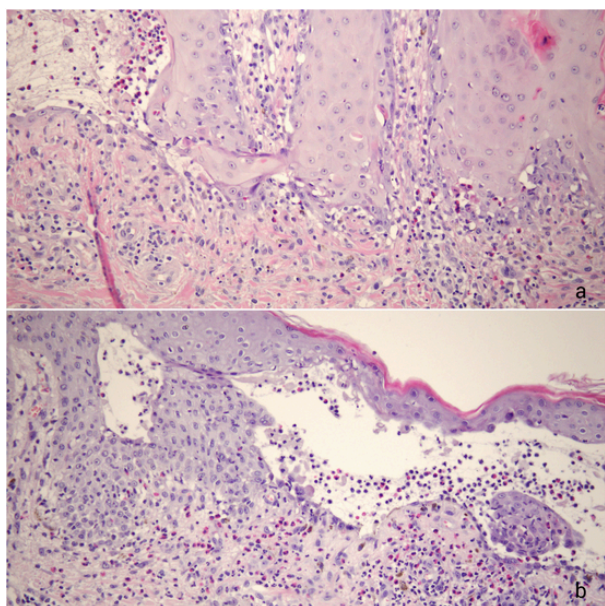


Slika 2 - Promene na koži nakon 7 dana; a) na gornjim ekstremitetima (desna ruka) i b) natkolenica i koleno: targetoidne lezije, eritematozne papule, vezikule, bule i eritematozni plakovi sa mestimičnim krustama na desnoj ruci, natkolenici i kolenu.

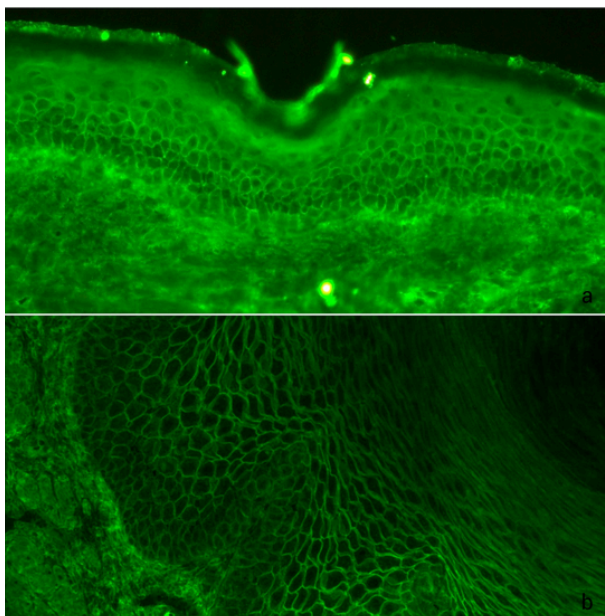
Nakon više nedelja pojava promena i na usnama i oralnoj sluzokoži, uglavnom palatinalno, na ventralnoj strani jezika i bukalno, u vidu erozija i plitkih ulceracija prekrivenih fibrinskim naslagama. (Slika 3) Bez promena na ostalim vidljivim sluzokožama. Rađene multiple biopsije lezija kože, histopatološki nalaz u više ponavljenih biopsija - izražen interface dermatitis sa prisustvom eozinofila i nekrotičnih keratinocita. U poslednjoj biopsiji opisani intraepidermalni rascepi, akantolitične ćelije sa dominacijom eozinofila. (Slika 4) Više puta rađen direktni imunofluorescentni test (DIF) koji je bio negativan. Nakon više ponavljenih biopsija, pokazano je prisustvo fluorescirajućih intraepidermalnih retikularnih IgG depozita, kao i segmentnih linearnih IgG depozita duž zone bazalne membrane. (Slika 5a) Indirektni imunofluorescentni test (IIF) (na ezofagusu majmuna), inicijalno, takođe bio negativan, tek nakon 3 nedelje titar je iznosio 1:320. (Slika 5b)



Slika 3 - Promene u usnoj duplji; a) nepce, b) ventralna strana jezika: erozivni i bolni oralni mukozitis sa erozijama prekrivenim fibrinskim naslagama.



Slika 4 - Histopatološka slika lezije kože. a) Izražena bazalna vakuolna degeneracija. Superficialni perivaskularni infiltrati limfocita i eozinofila, delom na dermo-epidermalnoj granici. U jednom delu preparata uočava se početak akantolize sa prisutnim eozinofilima. (hematoksilin-eozin, HE, x200); b) Intraepidermalni rascep, suprabazalno, ispunjen eozinofilima i neutrofilima. Diskretna diskeratoza i egzocitoza limfocita i eozinofila. U dermu prisutni perivaskularni i intersticijski infiltrati limfocita i eozinofila. (hematoksilin-eozin, HE, x200)



Slika 5 - Imunofluorescentni testovi; a) Direktna imunofluorescencija. Fluorescirajući intraepidermalni retikularni IgG depoziti, kao i fokalni granularni IgG depoziti duž zone bazalne membrane; b) Indirektna imunofluorescencija, serum pacijentkinje je pozitivno reagovao sa epitelom ezofagusa majmuna u titru 1:320. Prisutni intercelularni IgG depoziti.

Inicijalno lečena sistemskom kortikosteroidnom terapijom potom, u konsultaciji sa hematologom indikovana terapija rituximab-om (375mg/m², 1 x nedeljno 4 doze), započeto lečenje na Institutu za onkologiju Srbije. Pacijentkinja egzistirala nakon 2. doze rituximab-a (nakon 1. doze zabeležene opsežne promene u usnoj duplji).

DISKUSIJA

Paraneoplastični pemfigus se obično povezuje sa B-ćelijskim limfomima i hematološkim malignitetima (3). Skoro 84% svih PNP je povezano sa hematološkim neoplazmama ili poremećajima, a među njima su uglavnom non-Hodgkinov limfom (38,6%), hronična limfocitna leukemija (18,4%), Kastelmanova bolest (18, 4%) i timom (5,5%) (3, 5). Opisani su i slučajevi sa prisustvom karcinoma (9%), sarkoma (6%) i drugim tumorima (4%), kao i 30% slučajeva PNP koji su dijagnostikovani pre nego što je malignitet otkriven (3, 5, 9). PNP izazvan lekovima (fludarabine, cyclophosphamide, bendamustine) je takođe opisan (10).

Genetska predispozicija, odnosno udruženost humanih leukocitnih antigena (HLA) i autoimunskog pemfigusa je do sada više puta potvrđena, a genski lokusi mogu varirati među različitim formama pemfigusa. PNP je za razliku od drugih formi pemfigusa udružen sa HLA-DRB1* 03 (11). Patogena IgG autoantitela u PNP su poliklonalna. PNP pacijenti pokazuju IgG autoantitela usmerena protiv više antigena: Dsg3 i/ili Dsg1; Dsc1, Dsc2 i Dsc3; proteini iz porodice plakina (envoplakin, periplakin, dezmozoplakin I i II, epiplakin, plektin, bulozni pemfigoid (BP230), inhibitor proteaze A2-makroglobulin-like-1 (A2ML1) (4, 12).

Iako patogenezna PNP još uvek nije u potpunosti poznata, verovatno je da i autoantitela i ćelijski posredovani imunski odgovor igraju ključnu ulogu. Različite kožne lezije mogu koezistirati i evoluirati iz jednog tipa u drugi. Kada je u osnovi humoralni imunološki odgovor prisutne su lezije karakteristične za pemfigus (3, 5). U suprotnom, ako je vodeći patogenetski mehanizam ćelijski posredovana citotoksičnost, lichenoidne lezije mogu biti prisutne (13). Smatra se da indukcija proizvodnje antitela usmerenih ka epitelnim proteinima posredstvom tumora, kao i antitumorska imunološka reakcija, gde T ćelije kao odgovor na neoantigene mogu unakrsno reagovati sa sopstvenim antigenima epitelnih proteina i time pokrenuti autoimunost, usled molekularne mimikrije, igraju ključnu ulogu u patogenezi PNP-a (6, 13, 14). Povišen IL-6 koji dovodi do diferencijacije B-ćelija i proizvodnje imunoglobulina, kao i inhibicije T-regulatornih ćelija i stimulisanja citotoksičnih T ćelija na dalje oštećenje tkiva, impliciraju da bi IL-6 mogao biti ključni induktor paraneoplastične autoimunosti (6).

Lezije na koži se mogu manifestovati u vidu difuznog eritema, vezikulo-buloznih lezija, papula, plakova sa skvamom, eksudativnih papula i plakova, ekfolijativne eritrodermije, erozija i targetoidnih lezija. U nekim slučajevima PNP-a, kožne lezije se mogu predstaviti kao onihodistrofija i alopecija. Najkarakterističnija manifestacija PNP-a je stomatitis koji se karakteriše erozijama i ulceracijama. Lezije mogu zahvatiti celu površinu mukoze usne duplje, kao i orofarngs (4, 6). Zahvaćenost oralne sluzokože se obično javlja kao rana manifestacija PNP-a, pre pojave kožnih lezija (2), što nije bio slučaj kod naše pacijentkinje. Hronični erozivni i bolni mukozitis služi kao stub za dijagnozu PNP, može zahvatiti farinks, larinks, jednjak, konjunktive i anogenitalnu suzokožu (4, 6). Zahvaćenost oka se javlja u 41%-70% PNP pacijenata (12). U nekoliko slučajeva, zahvaćenost sluzokože je jedini znak PNP (16). Što se tiče ekstrakutanih lezija, zahvaćenost plućnog epitela često dovodi do obliteriranog bronhiolitisa (BO) sa konstriktivnim i opstruktivnim obrascem respiratorne insuficijencije, što je najčešći uzrok smrti (4, 6, 13).

Histopatološke karakteristike mogu varirati u odnosu na kliničke manifestacije PNP-a i uključuju: suprabazalnu akantolizu, subepidermalni rascep, nekrozu keratinocita, interface dermatitis, eozinofilnu spongiozu povezanu sa diskeratotičnim ćelijama u spinoznom sloju (12, 18). Na kraju, važno je istaći da patohistološki nalazi mogu biti kompatibilni sa dijagnozom PNP čak i kada su rezultati direktne imunofluorescencije (DIF) negativni (19).

Kod naše pacijentkinje inicijalno rađene biopsije su bile nespecifične, tek nakon razvoja potpune kliničke slike sa prisustvom bula i stomatitisa, histopatološka slika odgovarala je intraepidermalnoj buloznoj dermatizi sa diskeratozom i dominacijom eozinofila. DIF može pokazati prisustvo IgG autoantitela i/ili depozite komplemента u intercelularnim prostorima epiderma i/ili duž zone bazalne membrane (20). IIF na ezofagusu majmuna može otkriti intercelularne depozite IgG, uz osetljivost u rasponu od 68% do 100%, međutim, korišćenjem ovog substrata ne može se pouzdano razlikovati PNP-a od drugih varijanti pemfigusa (20, 21). Beška pacova je bogata plakинима i uprkos relativno niskoj osetljivosti (86%), ona je veoma specifičan (98%) metod za razlikovanje PNP-a od drugih pemfigusa bez autoantitela protiv plakina (3, 22). U našem prikazu IIF nije rađen na bešici pacova iz tehničkih razloga, što je možda razlog inicijalno negativnog rezultata. Tek po razvijanju potpune kliničke slike, IIF na

ezofagusu majmuna bio je pozitivan. Novije tehnike za identifikaciju plakina su imunoblot i enzimski imunoserbentni test (ELISA). Joli i sar. smatraju da su pojava limfoproliferativnih bolesti, uz pozitivan IIF (korišćenje beške pacova) i prisustvo anti-periplakina i anti-envoplakina (dobijeni imunoprecipitacijom ili imunoblotom) najosjetljiviji i specifični nalazi za dijagnozu PNP (22). Za postavljanje dijagnoze PNP/PAMS preporučuje se histopatološko ispitivanje i imunopatološka ispitivanja, uključujući direktnu i indirektnu imunofluorescenciju, ELISA i, gde je dostupna, imunoblot/imunoprecipitacija (2). Prema preporukama protokola grupe autora za autoimune bulozne bolesti Evropske akademije za dermatologiju i venerologiju, preporučeni dijagnostički kriterijumi uključuju kliničke i laboratorijske kriterijume (2). Za postavljanje dijagnoze PNP/PAMS potrebna su:

- 2 klinička i 1 major laboratorijski kriterijum ili 2 klinička i 2 minor laboratorijska kriterijuma (2).

- U slučaju da neoplazma nije otkrivena, a da su 2 klinička, 2 major laboratorijska ili 1 major laboratorijski i 2 minor laboratorijska kriterijuma pozitivna može se postaviti dijagnoza PNP/PAMS, uz preporuku monitoringa radi otkrivanja okultnog tumora (2).

Ova zapažanja sugerišu da ponovljene biopsije mogu biti neophodne. Dijagnoza PNP-a kod naše pacijentkinje postavljena je na osnovu prisustva 3 klinička (hronični erozivni mukozitis, polimorfne lezije na koži, prateća neoplazma) i 2 minor laboratorijska (histopatologija - lihenoidni interface dermatitis i/ili akantoliza i/ili nekroza keratinocita; DIF i/ili IIF - detekcija IgG i/ili C3 depozita na ćelijskoj membrani keratinocita i lineranih ili granuliranih depozita duž zone bazalne membrane) kriterijuma (2). Ono što je karakteristično kod naše pacijentkinje je udruženost sa non-Hodgkin limfomom, kao i razvoj polimorfnih promena na koži i tek nakadni razvoj promena na sluzokoži usne duplje. Kao što je već spomenuto, oralne manifestacije su u najvećem broju slučajeva rana manifestacija PNP-a. U literaturi je opisan mali broj radova PNP-a koji su udruženi sa hematološkim malignim oboljenjima i upotrebom fludarabina (23, 24). Kod opisanih pacijenata promene su se javile nekoliko dana nakon upotrebe fludarabina, a kod naše pacijentkinje nakon više od mesec dana. Autoimuni odgovor kod pacijenata sa non-Hodgkin limfomom je primećen, ali i upotreba citotoksičnih i imunomodulatornih lekova, takođe može pokrenuti autoimunsku reakciju (10).

Zbog polimorfizma kutanih lezija i zahvaćenosti sluzokoža potrebno je isključiti druge dermatoze (druge tipove autoimunskog pemfigusa, bulozni pemfigoid, infekcija virusom herpes simpleksa, Stevens-Johnson sindrom, lichen planus pemphigoides, lupus erythematosus, Behcet-ovu bolest, toksičnu epidermalnu nekrolizu) (4, 15).

LITERATURA

1. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137(2):193-206. PMID: 11176692
2. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, et al. S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(6):1118-1134. doi: 10.1111/jdv.19489. PMID: 36965110
3. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:1729-1735. doi: 10.1056/NEJM199012203232503. PMID: 2247105
4. Paolino G, Didona G, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, et al. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18:2532. doi: 10.3390/ijms18122532. PMID: 29186863
5. Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):364-75. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.003. PMID: 24767184
6. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Front Immunol.* 2019;10:1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259. PMID: 31214197
7. Han SP, Fu LS, Chen LJ. Masked pemphigus among pediatric patients with Castleman's disease. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(1):121-131. doi: 10.1111/1756-185X.13407. PMID: 30411519
8. Svoboda SA, Huang S, Liu X, Hsu S, Motaparthy K. Paraneoplastic pemphigus: Revised diagnostic criteria based on literature analysis. *J Cutan Pathol.* 2021;48(9):1133-1138. doi: 10.1111/cup.14004. PMID: 33719070
9. Solimani F, Maglie R, Pollmann R, Schmidt T, Schmidt A, Ishii N, et al. Thymoma-Associated Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome-From Pemphigus to Lichenoid Dermatitis. *Front Immunol.* 2019;10:1413. doi: 10.3389/fimmu.2019.01413. PMID: 31293579
10. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus: the role of tumours and drugs. *Br J Dermatol* 2001;144:1102-4. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04272.x. PMID:11422027
11. Martel P, Loiseau P, Joly P, Busson M, Lepage V, Mouquet H, et al. Paraneoplastic pemphigus is associated with the DRB1* 03 allele. *J Autoimmun.* 2003;20:91-5. doi: 10.1016/s0896-8411(02)00092-6. PMID: 12604316
12. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol.* 2011;50:905-14. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04868.x. PMID: 21781058
13. Billet SE, Grando SA, Pittelkow MR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. *Autoimmunity.* 2006;39(7):617-30. doi: 10.1080/08916930600972099. PMID: 17101506
14. Zhang B, Zheng R, Wang J, Bu D, Zhu X. Epitopes in the linker subdomain region of envoplakin recognized by autoantibodies in paraneoplastic pemphigus patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126:832-40. doi: 10.1038/sj.jid.5700198. PMID: 16470171

-
15. Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 2015;173:1447-52. doi: 10.1111/bjd.14162. PMID: 26358412
 16. Gissi DB, Bernardi A, D'Andrea M, Montebugnoli L. Paraneoplastic pemphigus presenting with a single oral lesion. *BMJ Case Rep*2013;2013. doi: 10.1136/bcr-2012-007771. PMID: 23283620
 17. Irrera M, Bozzola E, Cardoni A, DeVito R, Diociaiuti A, El Hachem M, et al. Paraneoplastic pemphigus and Castleman's disease: a case report and a revision of the literature. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):33. doi: 10.1186/s13052-023-01442-7. PMID: 36941723
 18. Quedraogo E, Gottlieb J, de Masson A, Lepelletier C, Jachiet M, Salle de Chou C, et al. Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1544-49. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.043. PMID: 30981429
 19. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (PAMS): Beyond the single phenotype of paraneoplastic pemphigus. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):1002-1010. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.008. PMID: 30103046
 20. Poot AM, Siland J, Jonkman MF, Pas HH and Diercks GF. Direct and indirect immunofluorescence staining patterns in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2016;174:912-5. doi: 10.1111/bjd.14282. PMID: 26556228
 21. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet* 2019;394:882-94. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7. PMID: 31498102
 22. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:619-26. doi: 10.1067/mjd.2000.107488. PMID: 11004616
 23. Yildiz O, Ozguroglu M, Yanmaz MT, Turna H, Kursunoglu SG, Antonov M, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with fludarabine use. *Med Oncol*. 2007;24(1):115-8. doi: 10.1007/BF02685912. PMID: 17673821
 24. Gooptu C, Littlewood TJ, Frith P, Lyon CC, Carmichael AJ, Oliwiecki S, et al. Paraneoplastic pemphigus: an association with fludarabine? *Br J Dermatol*. 2001 Jun;144(6):1255-61. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04244.x. PMID: 11422053
 25. Barnadas M, Roe E, Brunet S, Garcia P, Bergua P, Pimentel L, et al. Therapy of paraneoplastic pemphigus with Rituximab: a case report and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(1):69-74. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01345.x. PMID: 16405612
 26. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):575-585.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021. PMID: 29438767
 27. Wang M, Li F, Wang X, Wang X, Wang R, Yang Y, et al. Features and Risk Factors for Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome in 145 Chinese Patients. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00312. doi: 10.2340/00015555-3673. PMID: 33074341