

Dermatitis ampollosa autoinmune como síndrome paraneoplásico secundario a cáncer testicular

Autoimmune blistering dermatosis as a paraneoplastic
syndrome secondary to testicular cancer

Edgar Martínez-Sánchez^{1a}, José Omar Jiménez-Jacinto^{1b}, Pedro Sebastián Vera-Rosales^{1c}

Resumen

Introducción: en este reporte de caso se destaca la conexión entre la dermatitis ampollosa autoinmune actuando como un síndrome paraneoplásico y el cáncer testicular.

Caso clínico: hombre de 28 años sin enfermedades crónico-degenerativas ni consumo de medicamentos, consultó por máculas eritematosas y ampollas en tórax, diseminadas a dorso y extremidades. La exploración física reveló eritema palpebral, inyección conjuntival, úlceras en lengua y labios, y ampollas que denudaron el 90% de la superficie corporal. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos, donde se le diagnosticó y trató como necrólisis epidérmica tóxica. Recibió tratamiento inmunosupresor, cursando con mejoría sintomática y reepitelización de las lesiones cutáneas. En el servicio de medicina interna se identificó un tumor testicular maligno por lo que se sometió a orquiectomía, con resultado histopatológico de seminoma.

Conclusiones: se concluye que las manifestaciones dermatológicas fueron probablemente secundarias a una dermatitis ampollosa autoinmune, dado que el paciente carecía de procesos infecciosos o consumo reciente de fármacos, además del reciente diagnóstico de tumor de células germinales. Los puntos destacados de este caso clínico incluyen la identificación simultánea de la enfermedad ampollosa y la neoplasia durante la misma hospitalización, respaldando la correlación entre ambas entidades, como se ha observado en casos previos.

Abstract

Background: In this case report, the connection between autoimmune bullous dermatosis acting as a paraneoplastic syndrome and testicular cancer is highlighted.

Clinical case: A 28-year-old man with no chronic-degenerative diseases or medication consumption presented with erythematous macules and blisters on the chest, spreading to the back and limbs. Physical examination revealed eyelid erythema, conjunctival injection, ulcers on the tongue and lips, and blisters that denuded 90% of the body surface. He was admitted to the intensive care unit, where he was diagnosed and treated as toxic epidermal necrolysis. He received immunosuppressive treatment, with symptomatic improvement and re-epithelialization of the skin lesions. In the internal medicine service, a malignant testicular tumor was identified, for which he underwent orchiectomy, with the histopathological result of seminoma.

Conclusions: It is concluded that the dermatological manifestations were probably secondary to an autoimmune bullous dermatosis, given that the patient had no infectious processes or recent drug use, in addition to the recent diagnosis of germ cell tumor. Highlights of this clinical case include the simultaneous identification of bullous disease and neoplasia during the same hospitalization, supporting the correlation between both entities, as has been observed in previous cases.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 47, Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0001-9106-4565^a, 0009-0005-7923-003X^b, 0009-0008-3114-7765^c

Palabras clave
Enfermedades de la Piel
Vesícula
Seminoma
Neoplasias

Keywords
Skin Diseases
Blister
Seminoma
Neoplasms

Fecha de recibido: 23/12/2023

Fecha de aceptado: 21/02/2024

Comunicación con:

Edgar Martínez Sánchez

 edgar.aerol@gmail.com

 722 2315 5100

Cómo citar este artículo: Martínez-Sánchez E, Jiménez-Jacinto JO, Vera-Rosales PS. Dermatitis ampollosa autoinmune como síndrome paraneoplásico secundario a cáncer testicular. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(4):e6001. doi: 10.5281/zenodo.11397264

Introducción

Los síndromes paraneoplásicos, caracterizados por manifestaciones clínicas remotas de tumores malignos, son poco comunes, pero clínicamente relevantes. La asociación entre neoplasias y dermatosis ampollas autoinmunes ha sido objeto de un interés creciente, por lo que en este reporte de caso presentamos un ejemplo clínico ilustrativo de esta rara pero significativa conexión.

La dermatosis ampollasa autoinmune (DAA) se caracteriza por la formación de ampollas en piel y membranas mucosas debido a la autoinmunidad contra componentes de la unión dermoepidérmica, y representa un desafío diagnóstico y terapéutico. Por otro lado, el cáncer testicular, en particular del tipo de células germinales, es una neoplasia común en hombres jóvenes.

El propósito de este artículo es destacar la asociación entre un tumor de células germinales y la dermatosis ampollasa como un síndrome paraneoplásico, al ser una condición excepcionalmente rara que merece un análisis detallado.

Caso clínico

Hombre de 28 años, sin enfermedades crónico-degenerativas previas ni consumo de medicamentos, con antecedente de criptorquidia derecha resuelta en la infancia con orquidopexia. Consultó por prurito ocular repentino y máculas eritemato-pruriginosas en tórax, con diseminación a dorso y extremidades, así como fiebre. En la exploración física, se observó eritema bialpebral, inyección conjuntival, úlceras en cavidad oral, vesículas y ampollas tensas con signo de Nikolsky negativo con base eritematosa en tórax, dorso, abdomen y brazos, que luego se denudaron en aproximadamente el 90% del cuerpo, preservándose solo en cabeza y cara (figura 1).

Figura 1 Imagen que muestra la cara posterior del tronco, caracterizada por erosiones y costras serohemáticas sobre eritema difuso



Debido a lo anterior, de manera inicial, se estableció el diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica (NET), por lo que ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde recibió tratamiento inmunosupresor a base de ciclosporina, calculando una dosis de 5 mg/kg/día durante 7 días para su peso de 100 kg, sin presentar eventos adversos. La evolución fue con mejoría sintomática, presentando reepitelización de piel denudada a los 14 días de haber iniciado tratamiento. Durante su estancia en la UCI no se logró identificar algún fármaco desencadenante.

Posteriormente, tras su egreso de la UCI e ingreso al área de hospitalización de medicina interna, se documentaron erosiones y costras serohemáticas sobre eritema difuso, úlceras orales, máculas eritematoescamosas en dorso y miembros pélvicos y se descubrió un tumor testicular derecho. Los estudios, incluida una tomografía computarizada simple y contrastada, indicaron un tumor de 9.6 x 6.7 x 6.6 cm, con características sugestivas de malignidad. Además, se observaron elevaciones en los marcadores tumorales, con fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) en 238 mUI/ml y alfa 1 fetoproteína (AFP) en 1.44 ng/ml. Fue valorado por el servicio de urología y se realizó orquiectomía radical derecha sin complicaciones, se envió la pieza para su estudio histopatológico, con el que se confirmó el diagnóstico de seminoma puro.

Tras la intervención quirúrgica se mantuvo en tratamiento con emolientes e hidratantes tópicos durante un mes, utilizando solución Filadelfia, vaselina y crema hidratante. Esto resultó en la remisión del prurito y la reepitelización de las áreas afectadas.

El paciente fue dado de alta para su seguimiento y manejo en una unidad de tercer nivel a cargo del servicio de oncología en donde fue clasificado según la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) como pT1 N1 M0 S1, estadio IIA, que se traduce en una tasa de curación superior al 90% y una supervivencia a 5 años superior al 95%, así como una sobrevida general cercana al 100%.^{1,2}

Discusión

En este reporte de caso, se resalta la conexión entre una dermatosis ampollasa y la presencia concomitante de cáncer testicular, estos hallazgos sugieren la posibilidad de un síndrome paraneoplásico relacionado con manifestaciones dermatológicas. En el diagnóstico diferencial se destaca principalmente la consideración de una dermatosis ampollasa autoinmune, como el pénfigo paraneoplásico. Esto se basa en la ausencia de algún fármaco desencadenante para las lesiones cutáneas, así como en la falta de documentación de procesos infecciosos, la carencia de aplica-

ción reciente de vacunas o antecedentes de transfusión. Estos factores disminuyen la sospecha inicial de NET por parte del servicio de urgencias y de la UCI. La presentación simultánea del cuadro dermatológico y el diagnóstico de tumor testicular respalda la consideración de una dermatosis ampollosa autoinmune, específicamente del tipo pénfigo paraneoplásico, dado que clínicamente se presentó con ampollas tensas y la prueba de Nikolsky resultó negativa, características asociadas al pénfigo paraneoplásico. Se destaca la diferencia con la NET, que presenta lesiones cutáneas en diana y ampollas flácidas y grandes, lo cual concuerda con otros casos clínicos reportados en la literatura, donde pacientes inicialmente diagnosticados con NET fueron posteriormente confirmados con pénfigo paraneoplásico. Estos informes resaltan la importancia de considerar cuidadosamente el diagnóstico diferencial en las dermatosis ampollosas (cuadro I).

El cáncer testicular representa el 1% de los cánceres de nuevo diagnóstico a nivel mundial en hombres y es el cáncer más común entre los 14 y 44 años.⁴

La mayoría de los pacientes tienen una presentación asintomática con una masa palpable. La evaluación inicial con estudios de imagen se realiza con ultrasonido y marcadores tumorales (hCG, AFP), además de tomografía abdominopélvica para evaluar metástasis y estadificación. El tratamiento consiste en orquiectomía radical inguinal con remoción del cordón espermático, posteriormente el diagnóstico histopatológico dictará el tratamiento y manejo apropiado.^{5,6}

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con cáncer desarrollan síndromes paraneoplásicos, los cuales pueden clasificarse en diferentes categorías, incluyendo los endocrinos, neurológicos, hematológicos, reumatológicos y dermatológicos. Estos últimos tienden a manifestarse antes del diagnóstico de cáncer o ante la recurrencia de una malignidad previamente tratada; se han descrito acantosis

nigricans, dermatomiositis, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Sweet, eritrodermia y pénfigo paraneoplásico.^{7,8}

En 1976, Curht estableció los criterios para identificar una dermatosis paraneoplásica (DPN). En la actualidad se reconocen criterios mayores y menores, que se detallan en el cuadro II. En la práctica actual, es suficiente que se cumplan los criterios mayores para establecer el diagnóstico de DPN.⁹

A la fecha, se han identificado más de 30 DPN, entre las que se incluyen las dermatosis ampollosas autoinmunes (DAA). Estas últimas constituyen un conjunto de enfermedades relativamente infrecuentes impulsadas por autoanticuerpos, afectando principalmente la piel y/o diversas mucosas.¹⁰

Se ha sugerido que la malignidad puede actuar como un desencadenante que induce el desarrollo de autoinmunidad patológica en este contexto, pudiendo manifestarse como una enfermedad ampollosa generalizada.

Los trastornos de la piel con formación de ampollas se caracterizan por elevaciones de contenido líquido seroso o serohemático, que surgen debido a la pérdida de adhesión entre las células dentro de la epidermis (acantólisis), edema entre las células epidérmicas (espongiosis) o la disociación entre la epidermis y la dermis.

Las ampollas plantean un desafío diagnóstico, ya que el diagnóstico diferencial es amplio, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y las enfermedades del grupo del pénfigo y penfigoide.

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son urgencias dermatológicas caracterizadas por necrólisis epidérmica generalizada, su diferenciación radica en el área de superficie corporal afectada, si esta es inferior al 10% se considera SSJ, del

Cuadro I Casos clínicos similares reportados en la literatura³

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Estados Unidos	2018	Hombre	66 años	Paciente con leucemia linfocítica crónica, tratado con ibrutinib sin mejoría, desarrolló una erupción en el tronco que progresó a un desprendimiento de piel en más del 90% de la superficie corporal. Además, presentó estomatitis y erosiones hemorrágicas en los labios. La biopsia cutánea mostró acantólisis suprabasal y recibió tratamiento con inmunoglobulina y altas dosis de corticosteroides
Estados Unidos	2018	Mujer	62 años	Paciente con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica, desarrolló una erupción progresiva en las extremidades inferiores, que se extendió al tronco y las extremidades superiores. No se identificó un medicamento desencadenante. La erupción progresó a eritrodermia y erosiones en la vagina, ojos y mucosa oral. La biopsia mostró acantólisis y hendiduras suprabasales. Inició tratamiento con inmunoglobulina, que llevó a la resolución de las lesiones

Cuadro II Criterios de Curth para dermatosis paraneoplásicas

1. Criterios mayores:
 - a) Comienzo simultáneo de la neoplasia y la dermatosis
 - b) Evolución paralela de las dos afecciones
2. Criterios menores:
 - a) Asociación estadística significativa de las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasia
 - b) Una malignidad uniforme, es decir, un mismo tipo de tumor debe provocar una misma manifestación cutánea
 - c) Rareza en el tipo de patología cutánea, los procesos muy frecuentes quedan eliminados porque su elevada prevalencia puede hacer que sean meramente coincidentes

10-30% sobreposición de SSJ/NET y superior al 30%, NET. Las causas más comunes de SSJ/NET se deben a medicamentos como: antimicrobianos, antiepilépticos, alopurinol y AINE.

El SSJ/NET se caracteriza por una etapa prodrómica con síntomas como fiebre, astenia y adinamia, posteriormente afección de piel y mucosas, típicamente máculas eritematosas o lesiones en diana en tronco que progresan y confluyen formando áreas eritematosas, ampollas flácidas con signo de Nikolsky positivo de epidermis desnuda, es muy común el involucro de dos o más mucosas. La afección ocular es frecuente, con un espectro desde hiperemia conjuntival hasta desprendimiento epidérmico completo de la superficie ocular.^{11,12}

El diagnóstico de SJS/NET se realiza de forma clínica, sin embargo, es recomendable realizar una biopsia de piel ya que el diagnóstico diferencial es un reto aún con histología.¹³

El manejo del síndrome de SJS/NET es multifacético, iniciando con la suspensión del agente causal (en caso de encontrarse), manejo de soporte, cuidado de heridas y manejo estéril del paciente. En cuanto al tratamiento farmacológico, no existe un estándar de tratamiento, sin embargo, se han reportado resultados positivos con distintas terapias inmunosupresoras a base de combinación de corticoesteroides, inmunoglobulina, ciclosporina e inhibidores del TNF- α .¹⁴

El pénfigo paraneoplásico (PPN) es una enfermedad ampollosa mucocutánea paraneoplásica potencialmente

fatal, con una amplia variedad de hallazgos clínicos y similitudes con otros trastornos. Esta enfermedad afecta piel y membranas mucosas, e inicia con erosiones dolorosas en labios y orofaringe (incluyendo estomatitis), conjuntivitis pseudomembranosa y prurito; posteriormente se presentan lesiones polimorfas en piel con ampollas y erosiones, principalmente en palmas, plantas y tronco. Se piensa que este síndrome es ocasionado por anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales que presentan reacción cruzada con diversas proteínas epidérmicas.

Típicamente, la neoplasia se detecta antes del inicio del PNP, aunque en un 30% de los casos la dermatosis precede la detección de la neoplasia oculta; este síndrome normalmente se observa en pacientes con enfermedades linfoproliferativas de células B, como el linfoma no Hodgkin (38.6%) y la leucemia linfocítica crónica (18.4%), también se ha asociado con enfermedad de Castleman (18.4%), timoma (5%) y en un 15% otro tipo de tumores como carcinomas, sarcomas y melanoma maligno.¹⁵

Anhalt *et al.* fueron los primeros en describir los criterios diagnósticos para PPN, los cuales, posteriormente, fueron revisados por Camisa y Helm. Estos criterios se subdividieron en mayores y menores, como se detalla en el cuadro III.¹⁶

Dentro de los hallazgos del laboratorio del PNP se ha encontrado la detección de anticuerpos circulantes contra proteínas derivadas de queratinocitos, antiplakina y antidesmogleínas. A través de la biopsia de piel se observa alteración vacuolar de la capa basal, queratinocitos apoptóticos en

Cuadro III Criterios diagnósticos de pénfigo paraneoplásico

1. Criterios mayores:
 - a) Erupción cutánea polimorfa
 - b) Neoplasia interna concurrente
 - c) Anticuerpos séricos
2. Criterios menores:
 - a) Evidencia histológica de acantólisis
 - b) Inmunofluorescencia directa con depósitos intracelulares y en membrana basal
 - c) Inmunofluorescencia indirecta positiva en epitelio vesical de rata

*Diagnóstico: 3 criterios mayores o 2 mayores más 2 menores

todos los niveles de la epidermis, infiltrado dérmico superficial de linfocitos y acantólisis suprabasal con formación de hendiduras. En la inmunofluorescencia directa de la piel y las mucosas perilesionales, se pueden observar tres patrones: uno lineal de IgG y C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica (tipo penfigoide), con depósitos intercelulares de IgG y C3 (tipo pénfigo), o una combinación de ambos.^{17,18}

El tratamiento del PPN se basa en terapias dirigidas contra el cáncer, además del uso de fármacos de primera línea con esteroide sistémico, como prednisona, en combinación con otro fármaco inmunosupresor (azatioprina, ciclosporina A, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida); también la combinación de prednisona con inmunoglobulina intravenosa y el uso de plasmaféresis.¹⁹

Llama la atención el aumento de casos de PPN que simulan SSJ/NET, por lo que, incluso, se ha propuesto clasificar el PPN similar a SSJ/NET como un subtipo de PPN. El diagnóstico diferencial entre el PPN similar a SSJ/NET y SSJ/NET es un desafío, ya que comparten características como la presencia de mucositis, incluso por medio de microscopía de luz también existe sobreposición, al presentar ambas necrosis de queratinocitos y dermatitis de interfase. Además, la neoplasia no siempre puede ser reconocida antes del inicio de las manifestaciones mucocutáneas, más aún, si el paciente se encuentra bajo medicación esto puede ser un factor confusor.²⁰

Conclusiones

En este caso clínico, se destaca la identificación simultánea de la enfermedad ampollosa y la neoplasia, respaldando la correlación entre ambas, como se ha observado en casos previos. Sin embargo, la limitación principal radica en el desafío del diagnóstico diferencial asociado con la presentación clínica de una dermatosis ampollosa, donde la obtención de una biopsia cutánea se vuelve crucial, respaldada por marcadores serológicos para el diagnóstico diferencial.

Los diagnósticos diferenciales clave incluyen el SSJ/NET y el PPN, con características clínicas similares, pero con sutiles diferencias, como el antecedente de consumo de fármacos desencadenantes en el SSJ/NET y la presentación concurrente con el diagnóstico de neoplasia en el PPN. Las lecciones aprendidas resaltan la importancia de identificar la etiología y realizar un diagnóstico diferencial en los síndromes ampollosos, lo que puede llevar al diagnóstico de neoplasias ocultas, con impacto en el pronóstico.

En pacientes con dermatosis ampollosa, especialmente en el contexto de neoplasia, se debe sospechar cuidadosamente de PPN, subrayando la importancia de descartar estas condiciones durante la evaluación dermatológica, ya que puede imitar el SSJ/NET. Por ende, mantener un bajo umbral para realizar biopsias cutáneas es crucial, dado que tanto el PPN como estas enfermedades pueden tener consecuencias potencialmente mortales. La identificación temprana y el inicio oportuno del tratamiento son esenciales para lograr un pronóstico favorable.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración entre la Unidad de Cuidados Intensivos, Cirugía General y Patología, en estrecha conjunción con el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona No. 47 del IMSS, su participación ha sido crucial para lograr una atención médica completa y de alta calidad. La interdisciplinariedad y la coordinación efectiva entre estos servicios han enriquecido significativamente la calidad de la atención brindada al paciente.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Strużyna J, Surowiecka A, Korzeniowski T, et al. Accuracy of SCORTEN in predicting mortality in toxic epidermal necrolysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022;22(1):273. doi: 10.1186/s12911-022-02013-2.
2. Aydin AM, Zemp L, Cheriyan SK, et al. Contemporary management of early stage testicular seminoma. *Transl Androl Urol.* 2020;9(Suppl 1):S36-S44. doi: 10.21037/tau.2019.09.32.
3. McLarney RM, Valdes-Rodriguez RH, Isaza-Gonzalez G, et al. Paraneoplastic pemphigus mimicking toxic epidermal necrolysis: An underdiagnosed entity?. *JAAD Case Rep.* 2017;4(1):67-71. doi: 10.1016/j.jdc.2017.11.002
4. Chong RIH, Leow JJ, Choo ZW, et al. Testicular self-examination for early detection of testicular cancer. *World J Urol.* 2023; 41(4):941-951. doi: 10.1007/s00345-023-04381-4.
5. Murez T, Fléchon A, Branger N, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: testicular germ cell cancer. *Prog Urol.* 2022;32(15):1066-1101. doi: 10.1016/j.purol.2022.09.009.
6. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, et al. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(12):1529-1554. doi: 10.6004/jnccn.2019.0058
7. Sardiña-González C, Martínez-Vivero C, López-Castro J. Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones. *Crit*

- Rev Oncol Hematol. 2022;174:103676. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103676.
8. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(4):211-228. doi: 10.1053/j.semdp.2019.01.001.
 9. Khoschbin T, Löser C, Dippel E. Paraneoplastische Hauterkrankungen [Paraneoplastic skin diseases]. *Internist (Berl).* 2019;60(8):775-782. doi: 10.1007/s00108-019-0636-1
 10. Pietkiewicz P, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc M, et al. Malignancy in Relation to Autoimmune Blistering Dermatoses: Molecular and Clinical Aspects [Internet]. *Highlights in Skin Cancer. InTech;* 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/55240>
 11. Del Pozzo-Magaña BR, Liy-Wong C. Drugs and the skin: A concise review of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Aug 16. doi: 10.1111/bcp.15490.
 12. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(6):547-553. doi: 10.1111/ddg.14118
 13. Abate MS, Battle LR, Emerson AN. Dermatologic Urgencies and Emergencies: What Every Pathologist Should Know. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(8):919-942. doi: 10.5858/arpa.2018-0239-RA
 14. Chang HC, Wang TJ, Lin MH, et al. A Review of the Systemic Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Biomedicines.* 2022;10(9):2105. doi: 10.3390/biomedicines10092105.
 15. 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
 16. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323(25):1729-1735. doi: 10.1056/NEJM199012203232503
 17. Didona D, Fania L, Didona B, et al. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2178. doi: 10.3390/ijms21062178
 18. Anderson HJ, Huang S, Lee JB. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Part I. clinical overview and pathophysiology. *J Am Acad Dermatol.* 2023; S0190-9622(23):02512-4. doi: 10.1016/j.jaad.2023.08.020.
 19. Huang S, Anderson HJ, Lee JB. Paraneoplastic Pemphigus/Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome: Part II. Diagnosis and Management. *J Am Acad Dermatol.* 2023;S0190-9622(23):02685-3. doi: 10.1016/j.jaad.2023.08.084.
 20. Svoboda SA, Huang S, Liu X, et al. Paraneoplastic pemphigus: Revised diagnostic criteria based on literature analysis. *J Cutan Pathol.* 2021;48(9):1133-1138. doi: 10.1111/cup.14004.