

Penfigoide Ampolloso en Paciente a Tratamiento con Pembrolizumab y Sitagliptina: a Propósito de un Caso

Reporte de Caso

Jorge del Río Fernández¹, Verónica Velasco Durántez¹, Teresa González de la Hera², Adán Rodríguez González¹, Elena Sánchez Romero², Esmeralda Mateo Álvarez³, Daniel Ruiz Sánchez² y Virginia Galeazzi Martínez¹

¹ Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

² Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

³ Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

Fecha de recepción del manuscrito: 28/Octubre/2025

Fecha de aceptación del manuscrito: 02/Enero/2026

Fecha de publicación: 07/Enero/2026

DOI: 10.5281/zenodo.18175549

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—

El penfigoide ampolloso es una entidad clínica que ha sido descrita asimismo como un efecto adverso asociado al uso de determinados fármacos. Resulta fundamental realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo y establecer las posibles etiologías con el objetivo de instaurar un tratamiento adecuado y lograr la resolución del cuadro clínico. Su posible asociación con procesos neoplásicos también ha sido objeto de estudio, sin embargo no existe hasta el momento evidencia concluyente más allá de la procedente de estudios observacionales y revisiones sistemáticas. En los casos de penfigoide ampolloso inducido por fármacos, la respuesta al tratamiento con corticosteroides suele ser favorable. En caso de resistencia se podrían emplear anticuerpos, preferidos sobre terapia inmunosupresora. Se presenta una revisión actualizada de la literatura, ilustrada mediante un caso clínico en el que han podido estar implicados más de un agente farmacológico, como son la inmunoterapia basada en un anticuerpo monoclonal anti-PD1 y un antidiabético oral inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4. Su reconocimiento temprano es importante de cara al pronóstico de la toxicidad.

Rev Med Clin 2026;10(1):e07012610005

Palabras clave—Inmunoterapia, Penfigoide ampolloso, Inhibidores DPP4

Abstract—Bullous Pemphigoid in a Patient Treated with Pembrolizumab and Sitagliptin: A Case Report

Bullous pemphigoid is a clinical entity that has also been described as an adverse effect associated with the use of certain medications. It is essential to perform a thorough differential diagnosis and to establish the possible etiologies in order to initiate appropriate treatment and achieve resolution of the clinical condition. Its potential association with neoplastic processes has also been investigated; however, to date, no conclusive evidence exists beyond that derived from observational studies and systematic reviews. In cases of drug-induced bullous pemphigoid, the response to corticosteroid therapy is usually favorable. In cases of resistance, antibodies may be employed, preferably over immunosuppressive therapy. We present an updated review of the literature, illustrated by a clinical case in which more than one pharmacological agent may have been implicated, including immunotherapy based on an anti-PD-1 monoclonal antibody and an oral antidiabetic agent acting as a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. Early recognition is important with regard to the prognosis of toxicity.

Rev Med Clin 2026;10(1):e07012610005

Keywords—Immunotherapy, Bullous pemphigoid, DPP4 inhibitors

INTRODUCCIÓN

El penfigoide ampolloso (PA) se enmarca dentro de las enfermedades cutáneas autoinmunes de tipo ampolloso.

El PA se asocia a autoanticuerpos unidos a tejidos y circulantes, dirigidos contra el antígeno del PA 180 (BP180, BPAG2, o colágeno de tipo XVII) y el antígeno del PA 30 (BP230 o BPAG1 e), componentes de los complejos llamados hemidesmosomas que favorecen la cohesión dermoepidérmica.

Entre las enfermedades ampollosas subepidérmicas, las más estudiadas son: el PA, que es el más frecuente, el penfigoide de las membranas mucosas, que presenta afectación oral, y la epidermólisis ampollosa adquirida, en la que el antígeno diana es el colágeno VII.¹ Dentro del PA se presentan variantes clínicas o formas atípicas, como pueden ser el penfigoide vesicular, el de tipo eritema multiforme, el nodular, el presente de forma localizada en una determinada región anatómica, como el PA vulvar, el vegetante, y el inducido por medicamentos.²

El PA es un ejemplo de enfermedad inmunomediada asociada a respuesta humoral y celular dirigida contra dos autoantígenos bien conocidos.³

Como se ha citado en la clasificación del PA se ha estudiado la relación causal con determinados medicamentos.

A través de diferentes estudios observacionales y revisiones se han reportado también casos de penfigoide ampolloso en pacientes con patología oncológica, estudiados como fenómeno paraneoplásico o bien como factor predisponente.⁴⁻⁶

Se presenta el caso de un paciente afecto de un adenocarcinoma de colon tratado en el Hospital Universitario de Cabueñes, que ha presentado dicha toxicidad habiendo iniciado tratamiento sistémico paliativo con pembrolizumab y estando ya a tratamiento con inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) para la diabetes mellitus.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón diagnosticado a los 61 años de edad de un adenocarcinoma de colon. Como antecedentes personales presentaba hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. A nivel oncológico había sido intervenido en 2017 de un adenocarcinoma de próstata estadio patológico T3a.

Datos de contacto: Jorge del Río Fernández, Los Prados, 395, Periurbano-Rural, 33394 Gijón, Asturias, España, Tel: (+34) 697870899, jorgedelrio.onco@gmail.com

El paciente consulta en su Médico de Atención Primaria por palparse desde aproximadamente diciembre de 2021 una lesión indurada en epigastrio-hipocondrio izquierdo. Se solicitó una ecografía de abdomen y a raíz de entonces se aceleró la realización del resto de estudios diagnósticos.

Se realizó intervención quirúrgica el día 22 de abril de 2022, practicándose una colectomía total en bloque con asas de intestino delgado (anastomosis intestinal con anastomosis ileorrectal) y resección de peritoneo y de la fascia posterior de pared.

El diagnóstico anatomopatológico fue de adenocarcinoma pobremente diferenciado T4b (infiltración subserosa de intestino delgado y músculo estriado de pared abdominal) N0, sin infiltración linfovascular ni perineural, pero con citología de líquido peritoneal positiva.

Presenta la pieza quirúrgica inestabilidad de microsatélites, con metilación del promotor de MLH-1 y BRAF nativo.

El postoperatorio fue tórpido, con infección de la herida quirúrgica y colecciones intraabdominales que requirieron drenaje percutáneo en dos ocasiones.

Valorado el paciente en consultas del Servicio de Oncología Médica, dada la fragilidad de su estado general en dicho momento, se decidió no pautar tratamiento adyuvante y realizar un seguimiento estrecho.

En la tomografía computarizada de control del día 30 de agosto de 2022 se aprecia una sospecha de recidiva tumoral acompañada de una zona encapsulada de líquido ascítico.

Comentado el caso en Sesión Multidisciplinar se decide intentar obtener citología del líquido ascítico, para en caso de resultar negativo para malignidad realizar cirugía sobre la recidiva de partes blandas.

Se realiza punción por parte del Servicio de Radiodiagnóstico siendo el resultado de la citología compatible con metástasis del adenocarcinoma de colon primario.

Dada la presencia de inestabilidad de microsatélites se inicia con fecha del 26 de octubre de 2022 primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada con pembrolizumab.

Tras el primer ciclo, el paciente presenta un cuadro cutáneo caracterizado por lesiones eritematocostrosas melicéricas, con eritema difuso en plamas y plantas con zonas pústulo-vesiculosas y ampollas. El paciente presentaba también una ampolla periumbilical y en brazo. El signo de Nikolsky era negativo. La extensión de las lesiones no superaba el 30% de la superficie corporal (Figura 1).

La biopsia cutánea mostró una ampolla subepidérmica con una cavidad con contenido hemático, fibrinoide e inflamatorio en el que destacaba la presencia de abundantes eosinófilos. La base de la ampolla presentaba una dermis edematosa con proliferación vascular, cambios congestivos y un infiltrado inflamatorio crónico entre el que se advertían abundantes eosinófilos. El techo de la ampolla mostró una epidermis desvitalizada con zonas de hiperqueratosis con paraqueratosis. En el estudio de inmunofluorescencia directa se apreciaron depósitos de IgG y C3 a lo largo de la zona basal, ausencia de IgM, IgA, C4 y C1q, y depósitos de fibrinógeno focales en unión dermo-epidérmica y en tejido colágeno dérmico (Figura 2 Figura 3).

El paciente no presentaba eosinofilia periférica.

En base a los hallazgos histológicos y a la positividad en el anticuerpo BP180 se estableció el diagnóstico de penfigoide ampolloso.

Se inició tratamiento sistémico con corticoides, a una dosis aproximada de 0,5 mg/kg/día. A nivel cutáneo se prescribió crema de betametasona con gentamicina, para aplicar sobre las costras, dos veces al día, y para las ampollas fomentos de solución salina a razón de 15-20 minutos con una frecuencia de 4 veces al día. La resolución de la toxicidad fue temprana.

Por parte del Servicio de Dermatología se remitió al paciente a su Médico de Atención Primaria para modificación del tratamiento antidiabético oral, que desde el año 2022 se llevaba a cabo con sitagliptina, un inhibidor de DPP4.

Ante la ausencia de rebrote una vez suspendidos los corticoides se decidió continuar con la inmunoterapia, pautándose el segundo ciclo el día 15 de febrero de 2023 con la pauta de 400 mg totales cada 6 semanas.

En las sucesivas revisiones se ha ido apreciando a nivel de la exploración disminución progresiva de la lesión tipo masa en hipocondrio izquierdo, llegando a ser imperceptible.

A nivel cutáneo no se ha vuelto a repetir el cuadro y la diabetes mellitus ha permanecido bien controlada con el nuevo antidiabético oral.

El paciente finaliza el tratamiento adyuvante en enero de 2025, al completar 2 años del mismo.

En la actualidad el paciente continúa con las revisiones sin haber presentado signos de enfermedad oncológica activa.

DISCUSIÓN

El penfigoide ampolloso está caracterizado por la formación de ampollas subepidérmicas e inflamación con abundantes eosinófilos.^{1,3}



Figura 1: Lesiones plantares

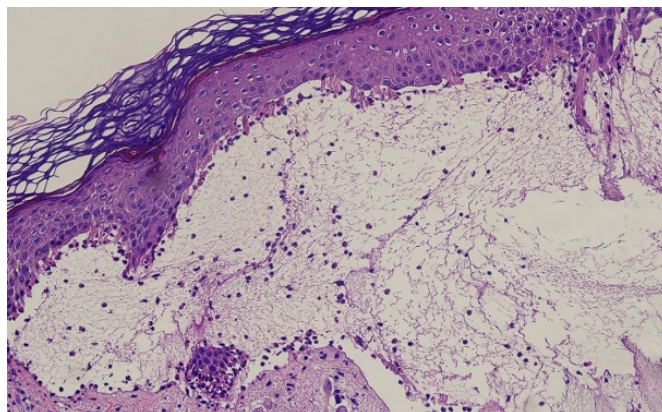


Figura 2: Ampolla entre epidermis y dermis, con abundantes eosinófilos

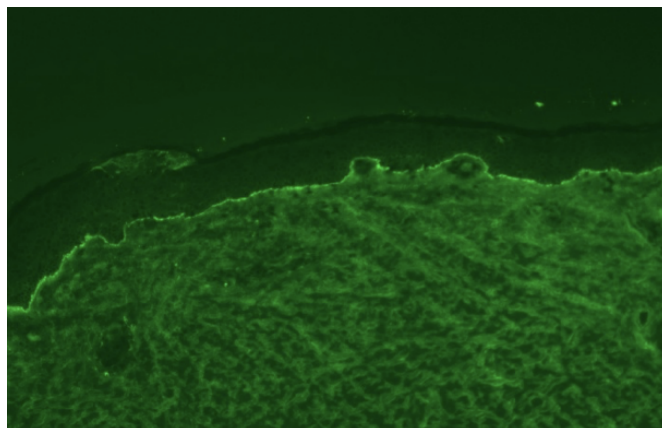


Figura 3: Depósitos de IgG y C3 en la membrana basal de la piel sana

Se ha postulado como hipótesis para su patogénesis que el desbalance entre linfocitos T helper y linfocitos T reguladores, predominando los primeros, junto con la activación del sistema toll like receptor independiente de las células T, da lugar a una expansión de linfocitos B autorreactivos productores de autoanticuerpos. Además, la acción de los linfocitos Th17 parece mantener la cascada inflamatoria al desencadenar la actividad de linfocitos Th2, reclutando neutrófilos, eosinófilos y estimulando la liberación de citoquinas, como la IL-4, IL-5 e IL-13 (las cuales amplifican la actividad de los autoanticuerpos),^{7,8} y de enzimas proteolíticas.⁹

Se han identificado dos autoanticuerpos frente a dos proteínas estructurales de la unión dermoepidérmica, el BPAG1 o BP230, y la BPAG2 o BP180, que forman parte de los hemidesmosomas y se componen de colágeno XVII, el principal antígeno,¹⁰ el cual se compone de unos dominios con colágeno y otros sin colágeno, como el NC16A.¹

En función de los epítomos frente a los que se dirijan los autoanticuerpos el cuadro clínico será más o menos inflamatorio. Parece que cuando los autoanticuerpos se dirigen frente a todos los dominios incluyendo el NC16A la inflamación resultante es mayor que cuando ese dominio queda excluido.¹¹

El antígeno BP180 se expresa en queratinocitos indiferenciados de la capa basal, y su expresión se va reduciendo en las capas más superficiales. También se detecta en células de la cresta neural originaria y en melanocitos indiferenciados.

Se ha descrito también su expresión en la superficie de tumores melanocíticos malignos, de células de carcinoma de pulmón no célula pequeña y del epitelio urotelial, lo que ha apoyado también la hipótesis del fenómeno paraneoplásico.¹²

La secuenciación del colágeno XVII en DNA de melanoma ha permitido detectar una serie de aberraciones en la degradación post-translacional del dominio ectodérmico con la acumulación en el interior de las células del dominio interno, lo que se ha asociado a fenotipo invasivo.⁹

Se desarrolla una inmunidad reactiva cruzada que hace que los autoanticuerpos dirigidos frente a estas formas alteradas de BP180 o bien frente a BP180 expresados en las células tumorales ataquen también a los BP180 presentes en la unión dermo-epidérmica y en otros tejidos, en lo que se conoce como “teoría del mismo antígeno”.³

Además de la reactividad cruzada se ha visto el fenómeno, asociado a la inhibición PD1 y también a los inhibidores de DPP4, del “epitope-spreading”, consistente en que la diana no es exclusiva para un epítomo del antígeno, sino que puede ser frente a varios.¹³

Estos autoanticuerpos son de tipo IgG e IgE, siendo IgG los predominantes. Activan al complemento y se genera una reacción inflamatoria marcada por la cascada plaminógeno-plasmina que activa a MMP-9, la cual inactiva al inhibidor

de la alfa1-proteinasa permitiendo la actividad desenfrenada de la elastasa de los neutrófilos causando la degradación de BP180.¹⁴

Los IgE intervienen además en la degranulación de los eosinófilos.¹⁵

La eosinofilia periférica se ha descrito hasta en el 50 % de los pacientes al inicio del diagnóstico,¹⁶ y se ha relacionado con la extensión, la gravedad y el riesgo de recaída.¹⁷⁻¹⁹

En la formación de las ampollas también se implican vías independientes del complemento: Se ha observado que los anticuerpos IgG4 dirigidos frente a epítomos del dominio NC16A no dependen del complemento, y la transferencia pasiva de las porciones F(ab')₂ dirigidas frente a epítomos tampoco lo activan.^{7,11,20-22}

Se ha postulado un papel inmunorregulador a los autoanticuerpos IgG4, al impedir la unión de IgG1 e IgG3 a epítomos del dominio NC16A, lo cual ha hecho hipotetizar sobre su papel terapéutico en el penfigoide ampolloso.²³

En cuanto a la susceptibilidad genética se ha apreciado que polimorfismos en los alelos HLA, como especialmente el HLA-DQB1*03:01, pueden estar implicados en la presentación de dominios de epítomos a los linfocitos T reactivos, aunque esta asociación no se ha estudiado explícitamente en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales.^{12,13}

Se han descrito asociaciones farmacológicas, con mayor y menor evidencia. Se han dividido los fármacos en base a su composición: aquellos con grupos tiol, grupos fenol y los que no pertenecen a ninguna de las dos categorías.

La mayor asociación parece verse con la aspirina, ibuprofeno, fenacetina (tiol), D-penicilamina, furosemida y tiobutarit (fenol) y gliptinas, levofloxacino, anticuerpos monoclonales, everolimus, enalapril, erlotinib, rifampicina (no tiol y no fenol).²⁴

El tratamiento con anticuerpos monoclonales ha supuesto un avance en algunas patologías tumorales. Una de ellas es el adenocarcinoma de colon metastásico con inestabilidad de microsatélites, produciéndose un aumento en la duración de la respuesta y en la supervivencia.^{25,26}

Su mecanismo de acción implica además un perfil determinado de reacciones adversas, de tipo autoinmune, siendo la piel el órgano afectado con más frecuencia, con manifestaciones inflamatorias de tipo sobre todo máculopapular, liquenoide, psoriática y eccematosa.

Cuando se habla de toxicidad cutánea es mayor la incidencia en las terapias anti-CTLA4³, no sin embargo en lo que respecta a la reacción adversa de tipo ampolloso.

Las reacciones de tipo ampuloso se han reportado en menos de un 5 % de los casos.³ Concretamente un 2,4 % en terapia anti-CTLA4, un 3,4 % en terapia combinada anti-CTLA4+anti-PD1/L1 y entre un 1-5 % en terapia anti-PD1/L1.²⁷

Parece que la mayor casuística con el bloqueo PD1/L1 puede estar en relación con la alteración en la tolerancia periférica, activando a los linfocitos T helper y de memoria.²⁸

El primer caso de penfigoide ampuloso asociado a inmunoterapia fue reportado por Carlos G et al en el año 2015,¹⁰ tratándose de un paciente afecto de melanoma. Desde entonces se han ido reportando varios casos asociados además a diferentes tipos de tumores.^{3,29,30}

La serie italiana registrada por Merli et al.,³ incluye a cinco pacientes con adenocarcinoma colorrectal, pero en ellos no se disponía del diagnóstico histológico de la toxicidad.

También se dispone, a nivel de series y reportes de casos, descripciones de cuadros clínicos,^{5,6} que podrían corresponder a fenómenos paraneoplásicos, como se citaba previamente al hacer referencia a los lugares donde se expresa el antígeno BP180, y a factores predisponentes de patología neoplásica. En una revisión sistemática realizada con una randomización mendeliana no se halló una relación significativa entre malignidad y el penfigoide ampuloso.⁴ Son estudios con limitaciones y se requiere de mayor investigación en las potenciales conexiones entre ambas entidades.

DPP4 es un receptor de plasminógeno. Al unirse éste se activa la plasmina, una serín proteasa que degrada el dominio NC16A de BP180. Al inhibirse esta acción se acumulan errores en el procesamiento y degradación de BP180 con la consiguiente formación de autoanticuerpos.

Se han descrito casos de penfigoide ampuloso no inflamatorio asociado a inhibidores de DPP4.¹³ Parece que estos casos se deben a que los autoanticuerpos se dirigen frente a dominios del colágeno XVII diferentes al NC16A. Estos cuadros responden bien a dosis bajas-moderadas de corticoides (0,5 mg/kg/día de prednisona).¹¹ Se ha descrito un mayor número de casos con la vildagliptina, y el tiempo medio de aparición de la toxicidad fue de 10 meses desde el inicio del tratamiento.³¹

En el paciente el tratamiento con gliptina (inhibidor de DPP4) se había iniciado 1 año antes aproximadamente. Se sustituyó por un antidiabético oral de diferente familia.

La aparición del penfigoide ampuloso ocurrió a las pocas semanas tras el primer ciclo de inmunoterapia, lo que no concuerda con el intervalo medio observado en los estudios reportados.^{3,29}

En otro tipo de toxicidad en relación con la inmunoterapia, como la nefrológica, se han descrito casos de daño renal en pacientes que se encontraban a tratamiento con inhibidores de bomba de protones, antiinflamatorios no esteroideos o antibióticos. Se ha postulado que quizás linfocitos T auto-reactivos frente a antígenos de dichos fármacos, quiescentes, se activan tras la disrupción en el ambiente inmunológico causada por los anticuerpos monoclonales.³²⁻³⁶

Se han descrito otros factores de riesgo como son la edad avanzada y las enfermedades neurológicas del tipo demencia y Parkinson.²⁷ La presencia de complicaciones neurológicas en pacientes que han presentado un penfigoide ampuloso parece estar en relación con la presencia de antígenos homólogos en tejidos del sistema nervioso central.²²

A diferencia del PA clásico, el asociado a la inmunoterapia tiene una mayor incidencia en varones. Esto puede deberse a diferencias moleculares entre los sexos. En pacientes varones diagnosticados de melanoma se ha apreciado una mayor carga mutacional y la presencia de neoantígenos más inmunogénicos.¹⁴

La afectación de membranas mucosas se puede encontrar entre el 10-30 % de los pacientes,¹⁷ describiéndose casos raros de edema laríngeo.³⁷

En el caso clínico reportado por Mima et al.,³⁸ el PA se acompañó posteriormente con una disfunción multiorgánica en relación con el pembrolizumab. En el paciente se había demostrado una intensa infiltración de linfocitos T CD4. Earland et al.³⁹ reportaron que un número incrementado de linfocitos T CD4 activados estaba asociado con la mayor severidad de las reacciones adversas con independencia del órgano afectado.

Al igual que en el PA clásico puede haber una fase prodromica caracterizada por prurito y erupciones cutáneas no ampulosas. En aquellos pacientes en los que el prurito o la erupción no respondan a corticoides tópicos es preciso realizar biopsia cutánea para poder realizar cuanto antes un diagnóstico diferencial y prevenir potenciales complicaciones.²⁷

En el paciente estudiado no se pudo precisar si previo a la aparición de las ampollas se podían constatar ya la presencia de las lesiones exantemáticas.

En casos de manifestaciones leves el primer tratamiento es el tópico, pero la mayoría de casos requerirán de un tratamiento sistémico, siendo la primera línea los corticoides y antibióticos como la dapsona y la doxiciclina.⁴⁰

Si el proceso es resistente a los corticoides sistémicos se dispone de herramientas que pueden evitar el uso de inmunosupresores como azatioprina o micofenolato mofetilo que supondrían un riesgo para la recidiva o empeoramiento tumoral.⁴¹

El anticuerpo monoclonal antiCD20, rituximab, ha mostrado efectividad en casos recalcitrantes, reflejando el protagonismo de los linfocitos B en la patogenia.

Otros anticuerpos monoclonales empleados son el dupilumab y el omalizumab.

El dupilumab es un antagonista del receptor de IL-4 e IL-13, y ha reportado respuestas satisfactorias en 12 de 13 pacientes analizados en una serie de casos multicéntrica.

En el caso del omalizumab, un anticuerpo de tipo IgE, se ha descrito una tasa de respuesta del 87 % en una revisión sistemática con 56 pacientes, con un 55 % de respuestas completas y un 32 % de respuestas parciales. En una serie de 13 pacientes publicada por Yamagami *et al.*,¹ se describe un paciente con penfigoide secundario a pembrolizumab y resistente a corticoides e inmunoglobulinas endovenosas que presentó una buena evolución con omalizumab, pudiendo retomar el tratamiento con pembrolizumab, manteniendo la terapia con el anticuerpo IgE y la prednisolona.

A pesar de las buenas respuestas y del perfil de seguridad de dupilumab y omalizumab suele ser necesario un tratamiento continuado, ya que se han descrito recaídas tras unos meses de su suspensión. No obstante no hay aún datos robustos sobre el manejo con estos fármacos.⁴²

Se han reportado también casos de tratamiento con inhibidores de JAK, que tendría el racional en la elevada expresión de proteínas JAK/STAT en estas lesiones de tipo ampolloso.

La ventaja de estos anticuerpos, como el upadacitinib, es la rápida respuesta, de entre 1 a 4 semanas.⁴³

CONCLUSIÓN

El penfigoide ampolloso es un efecto secundario raro dentro de la toxicidad cutánea por inmunoterapia.

En el caso presentado ha sido posiblemente la asociación de los fármacos pembrolizumab y sitagliptina la que ha acabado por dar lugar a la toxicidad, si bien las características del cuadro clínico, como la expresividad cutánea y la buena respuesta a dosis bajas de corticoides, concuerden más con una mediación por parte del inhibidor de DPP4.

Conviene estar atentos a aquellos casos de prurito o reacción eccematosa que no responden al tratamiento corticoideo, ya que nos podemos encontrar en la fase prodrómica del penfigoide, requiriendo para el mismo un tratamiento sistémico que pueda adelantarse a complicaciones como el compromiso de las mucosas y a las propias resultantes del avance en el daño cutáneo.

REFERENCIAS

- [1] Yamagami J. Recent advances in the understanding and treatment of pemphigus and pemphigoid. *F1000Res*. 2018 Aug 30;7:1360. doi:10.12688/f1000research.14474.1.
- [2] Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):513–528. doi:10.1007/s40257-017-0264-2.
- [3] Merli M, Accorinti M, Romagnuolo M, Marzano AV, Di Zenzo G, Moro F, Antiga E, Maglie R, Cozzani E, Quaglino P, et al. Autoimmune bullous dermatoses in cancer patients treated by immunotherapy: a literature review and Italian multicentric experience. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1208418. doi:10.3389/fmed.2023.1208418.
- [4] He MJ, et al. Relationship between bullous pemphigoid and malignancy: systematic review and meta-analysis. *J Dermatol*. 2024;51. doi:10.1111/1346-8138.17100.
- [5] Czarnecka D, et al. Paraneoplastic bullous pemphigoid in association with squamous cell carcinoma of the lung. *Forum Dermatologicum*. 2025;11(1):37–40. doi:10.5603/fd.104206.
- [6] Li J, Zuo YG, Zheng HY, Qiu NS. Association between bullous pemphigoid and internal diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11:263–264. doi:10.1111/ddg.12002.
- [7] Yan T, Zhang Z. Adaptive and innate immune pathogenesis of bullous pemphigoid: a review. *Front Immunol*. 2023;14:1144429. doi:10.3389/fimmu.2023.1144429.
- [8] Li L, Huang Y, Xue R, Li G, Li L, Liang L, Lai K, Huang X, Qin Y, Zheng Y. T cell-mediated mechanisms of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2025;213:104808. doi:10.1016/j.critrevonc.2025.104808.
- [9] Zhao CY, Hwang SJE, Consuegra G, Chou S, Fernandez-Peñas P. Anti-programmed cell death-1 therapy-associated bullous disorders: a systematic review of the literature. *Melanoma Res*. 2018;28:491–501. doi:10.1097/CMR.0000000000000500.
- [10] Carlos G, Anforth R, Chou S, Clements A, Fernandez-Peñas P. A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *Melanoma Res*. 2015;25:265–268. doi:10.1097/CMR.0000000000000155.
- [11] Izumi K, Nishie W, Mai Y, Iwata H, Yamagami J, Shimizu H. Autoantibody profile differentiates between inflammatory and noninflammatory bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2201–2210. doi:10.1016/j.jid.2016.06.622.
- [12] Tsiogka A, Bauer JW, Patsatsi A. Bullous pemphigoid associated with anti-programmed cell death protein 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy: a review of the literature. *Acta Derm Venereol*. 2021;101:adv00377. doi:10.2340/00015555-3740.
- [13] García-Díez I, España A, Iranzo P. Epitope-spreading phenomena in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2019;180:1262–1270. doi:10.1111/bjd.17690.
- [14] Gandarillas S, Dasgeb B. Enriched class II HLA inheritance in patients with checkpoint inhibitor-associated bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 2025;64(2):399–401. doi:10.1111/ijd.17563.
- [15] Yancey KB. The pathophysiology of autoimmune blistering diseases. *J Clin Invest*. 2005;115(4):825–828. doi:10.1172/JCI24855.

- [16] Amber KT, Murrell DF. The role of eosinophils in bullous pemphigoid. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:201. doi:10.3389/fmed.2018.00201.
- [17] Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1141–1147. doi:10.1111/bjd.16679.
- [18] Garrido-Pérez PM, et al. Association of peripheral blood and cutaneous eosinophils with bullous pemphigoid severity and outcomes. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(9):881–887. doi:10.1016/j.ad.2022.05.021.
- [19] Werth VP, Murrell DF, Joly P, et al. Pathophysiology of bullous pemphigoid: role of type 2 inflammation and emerging treatment strategies. *Adv Ther*. 2024;41:4418–4432. doi:10.1007/s12325-024-02992-w.
- [20] Guan S, Zhang L, Zhang J, Song W, Zhong D. A case report of refractory bullous pemphigoid induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Immunol*. 2023;13:1068978. doi:10.3389/fimmu.2022.1068978.
- [21] Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, et al. Antibodies to pathogenic epitopes on type XVII collagen cause skin fragility in a complement-dependent and -independent manner. *J Immunol*. 2012;188(11):5792–5799. doi:10.4049/jimmunol.1003402.
- [22] Zuo Y, Evangelista F, Culton D, et al. IgG4 autoantibodies are inhibitory in the autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Autoimmun*. 2016;73:111–119. doi:10.1016/j.jaut.2016.06.019.
- [23] Iwata H, Ujiie H. Complement-independent blistering mechanisms in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol*. 2017;26(12):1235–1239. doi:10.1111/exd.13367.
- [24] Gresham LM, Kirchhof MG. A case of drug-induced bullous pemphigoid secondary to immunotherapy treated with upadacitinib. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023;11:2050313X231160926. doi:10.1177/2050313X231160926.
- [25] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2207–2218. doi:10.1056/NEJMoa2017699.
- [26] André T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(21):2014–2026. doi:10.1056/NEJMoa2402141.
- [27] Mazumder A, Darji K, Smith K, Guo M. Two rare cases of bullous pemphigoid associated with immune checkpoint inhibitors. *BMJ Case Rep*. 2022;15:e253059. doi:10.1136/bcr-2022-253059.
- [28] Pruessmann JN, Pruessmann W, Sadik CD. Immune checkpoint inhibitor-related autoimmune bullous dermatosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2025. doi:10.1111/ddg.15638.
- [29] Asdourian MS, Shah N, Jacoby TV, Reynolds KL, Chen ST. Association of bullous pemphigoid with immune checkpoint inhibitor therapy. *JAMA Dermatol*. 2022;158:933–941. doi:10.1001/jamadermatol.2022.1624.
- [30] Wang J, Hu X, Jiang W, et al. Clinical characteristics of pembrolizumab-induced bullous pemphigoid. *Front Oncol*. 2023;13:1095694. doi:10.3389/fonc.2023.1095694.
- [31] Béné J, Moulis G, Bennani I, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):296–301. doi:10.1111/bjd.14601.
- [32] Tian R, Liang J, Li R, Zhou X. Acute kidney injury induced by immune checkpoint inhibitors. *Kidney Dis*. 2022;8:190–201. doi:10.1159/000520798.
- [33] Hu Q, Hasuda H, Ueki K, et al. Reintroduction of nivolumab after acute interstitial nephritis. *Int Cancer Conf J*. 2020;9:127–132. doi:10.1007/s13691-020-00418-2.
- [34] Yang HH, Chang CW, Chen TD. Nivolumab-induced acute tubular injury. *Clin Case Rep*. 2023;11:e6991. doi:10.1002/ccr3.6991.
- [35] Koda R, Watanabe H, Tsuchida M, et al. Nivolumab-associated kidney injury. *BMC Nephrol*. 2018;19:48. doi:10.1186/s12882-018-0848-y.
- [36] Muddasani R, Talwar N, Mambetsariev I, et al. Immune checkpoint inhibitor nephritis. *Cancer Immunol Immunother*. 2024;73:200. doi:10.1007/s00262-024-03775-6.
- [37] Hamdan A-L, Abou Chaar J, Abou Rahal J. Laryngeal Manifestations of Bullous Pemphigoid: Case Report and Review of the Literature. *Ear Nose Throat J*. 2024 Feb 6. doi:10.1177/01455613241230252. Online ahead of print.
- [38] Mima Y, Ohtsuka T, Ebato I, et al. Bullous pemphigoid with CD4-positive T-cell infiltration during pembrolizumab. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14:1958. doi:10.3390/diagnostics14171958.
- [39] Earland N, Zhang W, Usmani A, et al. CD4 T cell and toxicity from immune checkpoint blockade. *Immunol Rev*. 2023;318:96–109. doi:10.1111/imr.13248.
- [40] Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF. Drug-associated bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(15):5716. doi:10.2340/00015555-3457.
- [41] Wang X, Suppa M, Bruderer P, et al. Late dermatologic presentation of bullous pemphigoid induced by anti-PD-1 therapy. *Case Rep Oncol*. 2021;14(2):861–867. doi:10.1159/000514806.
- [42] Guan S, Zhang L, Zhang J, Song W, Zhong D. Refractory bullous pemphigoid induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Immunol*. 2023;13:1068978. doi:10.3389/fimmu.2022.1068978.
- [43] Olsen E, Svoboda SA, Saikaly SK, Missall TA, Motaparathi K. Delayed onset of bullous pemphigoid secondary to nivolumab. *Cureus*. 2023;15(8):e43230. doi:10.7759/cureus.43230.