

## Clinical Oncology Letters

# Pênfigoide bolhoso induzido por Pembrolizumabe em paciente com câncer gástrico HER2 hiper expresso: relato de caso

## Pembrolizumab-Induced Bullous Pemphigoid in a Patient with HER2-Overexpressing Gastric Cancer: A Case Report

Hasmy Abbes<sup>1</sup> ; Lucas Soares Almada<sup>1</sup>; Melissa Maeda<sup>1</sup>; Leonardo Oliveira Mendonça<sup>1</sup>; Felipe Moraes Toledo Pereira<sup>1</sup>

---

**Como citar:** Abbes H, Almada LS, Maeda M, Mendonça LO, Pereira FMT. Pênfigoide bolhoso induzido por Pembrolizumabe em paciente com câncer gástrico HER2 hiper expresso: relato de caso. Clin Onc Let. 2026;6:e2026001. <https://doi.org/10.4322/col.2026.001>

---

### RESUMO

O pênfigoide bolhoso (PB) é uma doença autoimune subepidérmica cada vez mais associada ao uso de inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), como o pembrolizumabe. Relatamos o caso de um homem de 71 anos com adenocarcinoma gástrico HER2-positivo que desenvolveu PB três meses após iniciar imunoterapia de manutenção. O uso de corticosteroides foi limitado por glaucoma preexistente, sendo necessário iniciar omalizumabe. Apesar de resposta parcial, o quadro evoluiu com recorrências e necessidade de hospitalizações. O PB induzido por ICIs representa um desafio terapêutico, exigindo abordagem individualizada e manejo multidisciplinar para equilibrar controle oncológico e toxicidades imunes.

**Palavras-chave:** Pênfigoide bolhoso. Pembrolizumabe. Imunoterapia

### ABSTRACT

Bullous pemphigoid (BP) is a subepidermal autoimmune disease increasingly associated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) such as pembrolizumab. We report the case of a 71-year-old man with HER2-positive gastric adenocarcinoma who developed BP three months after initiating maintenance immunotherapy. Corticosteroid use was limited due to pre-existing glaucoma, prompting the introduction of omalizumab. Despite partial improvement, the condition progressed with relapses requiring hospitalization. Pembrolizumab-induced BP presents a therapeutic challenge, demanding individualized strategies and multidisciplinary management to balance oncologic efficacy and immune-related toxicity.

**Keywords:** Bullous pemphigoid. Pembrolizumab. Immunotherapy.

### INTRODUÇÃO

O pênfigoide bolhoso (PB) é uma doença autoimune crônica caracterizada pelo desenvolvimento de bolhas subepidérmicas decorrentes da deposição de autoanticorpos dirigidos contra componentes da junção dermoepidérmica, especialmente as proteínas BP180 e BP230.<sup>1</sup> Clinicamente, acomete predominantemente idosos, apresentando-se com bolhas tensas sobre base eritematosa ou pele normal, frequentemente associadas a prurido intenso.<sup>2,3</sup> Embora sua etiologia seja frequentemente idiopática, há relatos de associação com neoplasias, medicamentos e doenças neurológicas.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Nove de Julho - São Paulo-SP -Brasil.

Os autores declaram que não houve financiamento para a realização deste estudo.

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse relacionados a este estudo



O uso crescente da imunoterapia oncológica, especialmente dos inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1 (programmed cell death protein 1) e anti-PD-L1 (programmed death-ligand 1), tem proporcionado melhora significativa na sobrevida de pacientes com neoplasias avançadas.<sup>4</sup> Contudo, esses agentes podem desencadear eventos adversos imunomediados, incluindo manifestações cutâneas autoimunes.<sup>5</sup> Entre elas, o pênfigoide bolhoso induzido por inibidores de PD-1 vem sendo cada vez mais reconhecido na literatura, embora ainda seja considerado raro.<sup>6</sup> Estudos recentes estimam que sua incidência varie entre 0,6% e 1,8%, podendo manifestar-se semanas a meses após o início do tratamento.<sup>4</sup> Trata-se de um evento adverso potencialmente grave, de manejo complexo e, por vezes, refratário à corticoterapia convencional, podendo exigir a interrupção da imunoterapia e gerar dilemas clínicos quanto ao equilíbrio entre controle tumoral e toxicidade cutânea.<sup>4</sup>

Este relato descreve o caso de um paciente idoso com adenocarcinoma gástrico HER2-positivo, em uso de pembrolizumabe, que evoluiu com pênfigoide bolhoso grave e de difícil controle, exigindo hospitalização prolongada. A relevância deste caso está no reconhecimento da associação entre PB e imunoterapia, contribuindo para o entendimento dos eventos adversos imunomediados e destacando a necessidade de abordagens terapêuticas individualizadas.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 71 anos, bancário aposentado, portador de HIV com carga viral indetectável e comorbidades significativas, incluindo glaucoma avançado, descolamento de retina prévio, ceratopatia bolhosa e histórico de infarto agudo do miocárdio (IAM) com colocação de stent em fevereiro de 2023. Relatava ainda cirurgia gástrica progressa há aproximadamente 50 anos devido a úlcera péptica.

Em janeiro de 2024, foi diagnosticado com adenocarcinoma gástrico HER2-positivo e PD-L1-positivo, sendo submetido a gastrectomia parcial, enterectomia e pancreatectomia parcial. O exame anatomopatológico revelou adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado, com dimensões de 5,3 cm, invasão venosa extramural e estabilidade de microssatélites. Devido a complicações clínicas e restrições técnicas, a cirurgia foi interrompida sem completar seu intento oncológico, permanecendo doença abdominal grosseira linfonodal e margens exíguas na peça gástrica.

Em 28 de fevereiro de 2024, iniciou-se tratamento paliativo com mFOLFOX6 (fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina), trastuzumabe e pembrolizumabe, conforme recomendações do estudo KN811. No primeiro ciclo, o paciente apresentou toxicidade gastrointestinal significativa e fadiga intensa, levando à redução de 30% na dose da quimioterapia a partir do segundo ciclo. Em maio, a quimioterapia foi suspensa, mantendo-se apenas trastuzumabe e pembrolizumabe em esquema de manutenção a cada 3 semanas.

Em agosto de 2024, o paciente passou a apresentar prurido intenso, rash eritematoso e hiperemia difusa, tratados inicialmente com corticosteroides tópicos, com melhora parcial. Em outubro, surgiram lesões bolhosas discretas nos membros inferiores, o que levou à suspensão do pembrolizumabe (Figura 1A). O paciente foi avaliado por dermatologista, sendo prescrita prednisolona 20 mg/dia, com discreta melhora. No início de dezembro, o pembrolizumabe foi reintroduzido, com piora acentuada das lesões dermatológicas, agora disseminadas para tronco, membros superiores e face anterior dos braços. A droga foi novamente suspensa. O paciente apresentou baixa adesão à corticoterapia oral, evoluindo com agravamento das lesões e necessidade de internação.

A biópsia de pele realizada em dezembro de 2024 revelou dermatose bolhosa subepidérmica com infiltrado eosinofílico. A imunofluorescência direta evidenciou depósitos de C3 e IgG na membrana basal dermoepidérmica, confirmando o diagnóstico de pênfigoide bolhoso associado ao uso de inibidores de PD-1.

Diante do quadro clínico de bolhas tensas e lesões eritematosas, foram considerados diagnósticos diferenciais como dermatite de interface induzida por fármacos, lúpus eritematoso bolhoso e líquen plano bolhoso (Figura 2). No entanto, esses foram descartados com base nos achados histopatológicos e no padrão da imunofluorescência direta, compatíveis com pênfigoide bolhoso clássico (depósito linear de IgG e C3 na junção dermoepidérmica, sem envolvimento de mucosas e sem anticorpos contra colágeno VII).



**Figura 1** - Lesões cutâneas na fase inicial do pênfigoide bolhoso induzido por pembrolizumabe.

**Nota:** (A) Lesões eritematosas dispersas, com pápulas e máculas hiperpigmentadas, algumas apresentando centro crostoso, predominantemente no abdome. Observam-se áreas de hiperpigmentação residual e leve infiltração cutânea. (B) Progressão do quadro com aumento da quantidade de lesões exulceradas e formação de bolhas subepidérmicas dispersas, algumas já em processo de rompimento e cicatrização. Presença de extensa área de hipopigmentação no abdome inferior esquerdo, compatível com lesão de evolução prévia.



**Figura 2** – Progressão das lesões cutâneas no pênfigoide bolhoso induzido por pembrolizumabe.

**Nota:** (2-A) Áreas extensas de eritema e edema com lesões pápulo-vesiculosas confluentes na região lateral do tronco. Observa-se padrão inflamatório difuso com predomínio de pápulas e vesículas subepidérmicas, algumas já em evolução para crostas. (2-B) Evidente progressão do quadro no membro superior, com formação de bolhas tensas sobre base eritematosa, acompanhadas de áreas exulceradas e eritema difuso. Notam-se bolhas de tamanhos variados, algumas contendo líquido sero-hemorrágico, características do pênfigoide bolhoso ativo. (2-C) Envolvimento mais disseminado do tronco, com lesões bolhosas múltiplas, erosões e crostas hemorrágicas em diferentes estágios de evolução. Destaca-se a presença de bolhas intactas em meio a lesões erosivas, compatível com um padrão de atividade inflamatória intensa e progressiva.

Diante da necessidade de imunossupressão, iniciou-se corticosteroide sistêmico com hidrocortisona 300 mg, seguida de prednisona 40 mg/dia. Devido ao risco de complicações oculares, como piora do glaucoma e da ceratopatia bolhosa, adotaram-se medidas para controle da pressão intraocular: acetazolamida 250 mg a cada 6 horas e timolol 1 gota a cada 12 horas, além de manter-se dose reduzida de corticosteroides.

Considerando a refratariedade das lesões e os riscos ópticos, iniciou-se imunoterapia com omalizumabe (300 mg mensais), mantendo-se prednisona oral em baixa dose (10 mg/dia). O paciente recebeu alta, mas apresentou piora precoce e foi reinternado cerca de três dias depois. Na nova internação, recebeu hidrocortisona 100 mg IV e retomada de prednisona 40 mg/dia, além de sintomáticos para prurido. Evoluiu com melhora significativa das lesões e dos sintomas. Atualmente, segue internado com prednisona 20 mg/dia e planejamento de manutenção do omalizumabe mensal, com desmame gradual do corticosteroide conforme resposta clínica. A Tabela 1 apresenta uma linha do tempo dos eventos clínicos e terapêuticos.

**Tabela 1** - Linha do tempo dos eventos clínicos e terapêuticos.

Mês/Ano	Evento Clínico ou Terapêutico
jan/24	Diagnóstico de adenocarcinoma gástrico HER2+ e PD-L1+
fev/24	Início de mFOLFOX6 + trastuzumabe + pembrolizumabe
mai/24	Suspensão da quimioterapia, manutenção de trastuzumabe e pembrolizumabe
ago/24	Rash eritematoso e prurido → corticoide tópico
out/24	Lesões bolhosas discretas → suspensão do pembrolizumabe
Dez/2024 (início)	Reintrodução do pembrolizumabe → piora e nova suspensão
Dez/2024 (meados)	Diagnóstico confirmado de pênfigoide bolhoso por histopatologia e imunofluorescência
jan/25	Início de omalizumabe + prednisona 10 mg/dia → alta hospitalar precoce
Jan/2025 (3 dias depois)	Reinternação por piora das lesões e prurido
fev/25	Melhora com hidrocortisona IV e prednisona oral → plano de manutenção com omalizumabe

## DISCUSSÃO:

O presente relato descreve um caso de pênfigoide bolhoso (PB) associado ao uso de pembrolizumabe, caracterizado por progressão insidiosa, refratariedade ao tratamento convencional e necessidade de manejo imunossupressor alternativo. O paciente apresentou prurido e rash eritematoso inicial, seguido pelo desenvolvimento de bolhas tensas disseminadas após a reintrodução do imunoterápico, culminando em hospitalização devido à gravidade do quadro cutâneo. Esse padrão clínico é compatível com outros casos relatados na literatura, nos quais a exposição repetida a inibidores de PD-1 está associada à persistência e agravamento do PB, muitas vezes exigindo ajustes terapêuticos significativos.<sup>6,7</sup>

A evolução clínica do paciente também chama atenção para um aspecto frequentemente relatado na literatura: a latência entre o início da imunoterapia e o desenvolvimento das lesões cutâneas. Estudos indicam que o tempo médio de aparecimento do PB após o início dos ICIs varia entre algumas semanas e até um ano, sendo observada uma média de seis meses.<sup>8,9,10</sup> No caso relatado, os primeiros sintomas surgiram após aproximadamente seis meses de imunoterapia, tornando-o compatível com o padrão descrito em estudos epidemiológicos.

Outro ponto relevante foi a piora expressiva das lesões após a reintrodução do pembrolizumabe, um achado que reforça o papel do fármaco na fisiopatologia da doença. Esse fenômeno é amplamente discutido na literatura e está relacionado à desregulação da tolerância imunológica mediada por linfócitos T.<sup>1,4</sup> O bloqueio da via PD-1 potencializa a resposta imune antitumoral, mas pode resultar em autoagressão contra proteínas estruturais da pele, como BP180 e BP230, essenciais para a integridade da junção dermoepidérmica.<sup>2,7</sup> A imunofluorescência direta do paciente confirmou a presença de depósitos de C3 e IgG na membrana basal, reforçando a fisiopatologia imunomediada do PB no contexto da imunoterapia.

Do ponto de vista terapêutico, o manejo do paciente exemplifica os desafios no tratamento do PB em indivíduos com contraindicação ao uso prolongado de corticosteroides. Embora a prednisolona oral tenha inicialmente controlado os sintomas, a gravidade das lesões exigiu intensificação da imunossupressão, com introdução do omalizumabe como agente poupador de esteroides. O uso de omalizumabe em PB refratário tem sido descrito em relatos recentes como uma opção promissora, especialmente em pacientes com múltiplas comorbidades.<sup>3,6</sup>. No entanto, a resposta clínica neste caso foi limitada, e o paciente permanece internado sem melhora significativa, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes para esses pacientes.

Por fim, o impacto da imunossupressão e a possível necessidade de suspender a imunoterapia oncológica devem ser cuidadosamente avaliados. A decisão de manter ou interromper o ICI deve considerar não apenas a gravidade das manifestações cutâneas, mas também o prognóstico oncológico do paciente. Wongvibulsin et al.<sup>5</sup> destacam que eventos adversos imunomediados podem se manifestar de forma persistente, exigindo um manejo multidisciplinar contínuo. Por outro lado, alguns estudos sugerem que a ocorrência dessas toxicidades pode estar associada a uma resposta antitumoral mais robusta<sup>11</sup> embora tal hipótese ainda requeira validação em estudos prospectivos.

Este caso enfatiza a importância da identificação precoce dos sinais prodrômicos do PB, do monitoramento dermatológico rigoroso durante o tratamento com ICIs e da adoção de uma abordagem multidisciplinar para garantir segurança e eficácia no manejo clínico-oncológico do paciente.

## CONCLUSÃO:

Este caso clínico reforça a associação entre pênfigoide bolhoso e o uso de imunoterapia com inibidores de PD-1, especialmente diante da reexposição ao pembrolizumabe e da subsequente progressão grave das lesões cutâneas. A refratariedade ao tratamento convencional com corticosteroides e a necessidade de terapias alternativas, como o omalizumabe, ressaltam a complexidade do manejo clínico nesses contextos. Destaca-se, portanto, a importância da identificação precoce de eventos adversos cutâneos, do monitoramento dermatológico contínuo durante o uso de imunoterápicos e da atuação integrada de uma equipe multidisciplinar para decisões terapêuticas individualizadas. Essa abordagem é essencial para minimizar complicações, evitar hospitalizações prolongadas e preservar a qualidade de vida do paciente oncológico.

## REFERÊNCIAS:

1. Akbarialiabad H, Schmidt E, Patsatsi A, et al. Bullous pemphigoid. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11(1):12. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00595-5>. PMID:39979318.
2. Rosi-Schumacher M, Baker J, Waris J, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Front Immunol*. 2023;14:1159351. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1159351>. PMID:37180132.
3. Wang J, Hu X, Jiang W, et al. Analysis of the clinical characteristics of pembrolizumab-induced bullous pemphigoid. *Front Oncol*. 2023;13:1095694. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1095694>. PMID:36937423.
4. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(3):332-50. <https://doi.org/10.1111/jdv.17855>. PMID:34910332.
5. Wongvibulsin S, Pahalyants V, Kalinich M, et al. Epidemiology and risk factors for the development of cutaneous toxicities in patients treated with immune-checkpoint inhibitors: a United States population-level analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):563-72. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.094>. PMID:33819538.
6. Jendoubi F, Sibaud V, Meyer N, et al. Bullous pemphigoid associated with Grover disease: a specific toxicity of anti-PD-1 therapies? *Int J Dermatol*. 2022;61(6):e200-2. <https://doi.org/10.1111/ijd.16068>. PMID:35073414.

7. Nikolaou VA, Apalla Z, Carrera C, et al. Clinical associations and classification of immune checkpoint inhibitor-induced cutaneous toxicities: a multicentre study from the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force of Dermatology for Cancer Patients. *Br J Dermatol*. 2022;187(6):962-9. <https://doi.org/10.1111/bjd.21781>. PMID:35861701.
8. Khazaeli M, Grover R, Pei S. Concomitant nivolumab-associated Grover disease and bullous pemphigoid in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2023;50(6):520-3. <https://doi.org/10.1111/cup.14383>. PMID:36601731.
9. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(4):254-67. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00600-w>. PMID:35082367.
10. Asdourian MS, Shah N, Jacoby TV, Reynolds KL, Chen ST. Association of bullous pemphigoid with immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2022;158(8):933-41. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.1624>. PMID:35612829.
11. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Curr Oncol*. 2022;29(5):3044-60. <https://doi.org/10.3390/currncol29050247>. PMID:35621637.

---

**Autora correspondente:**

Hasmy Abbes  
Hospital Nove de Julho, São Paulo – SP, Brasil  
E-mail: [abbeshasmy@gmail.com](mailto:abbeshasmy@gmail.com)