

## CASO CLÍNICO

# Necrolisis epidérmica tóxica/Síndrome de Stevens–Johnson similar a la dermatosis ampollar lineal IgA como manifestación de Pembrolizumab

Jose A. Plaza, M.D

\* Director del Departamento de Patología y Dermatología, División de Dermatopatología, Centro Médico Wexner de la Universidad Estatal de Ohio (OSUWMC), Columbus, OH.

Correspondencia:  
JoseA.Plaza@osumc.edu  
901 Woody Hayes Drive, 2042 Blankenship Hall, Columbus, Ohio 43210  
614-293-9887 | Fax: 614-293-7634

Palabras clave: Dermatitis ampollosa IgA, Necrolisis epidérmica tóxica (TEN/SJSlike), Pembrolizumab

Fecha de recepción: 29/07/2024  
Fecha de aceptación: 06/11/2024

## RESUMEN

La dermatosis ampollosa por inmunoglobulina A lineal, también conocida como dermatosis por IgA lineal, es una rara enfermedad vesiculoampollosa subepitelial que se caracteriza por la deposición lineal de IgA en la zona de la membrana basal. Clínicamente se caracteriza por vesículas o ampollas tensas, que en el examen histopatológico demuestran una ampolla subepidérmica con un infiltrado predominantemente neutrofílico. Un patrón lineal de depósito de inmunoglobulina A en la zona de la membrana basal mediante inmunofluorescencia directa se considera un hallazgo clásico para establecer el diagnóstico. Sin embargo, esta rara dermatosis autoinmune puede presentarse de una manera heterogénea y no clásica; por lo tanto, los estudios histopatológicos son cruciales para llegar a un diagnóstico preciso y un tratamiento posterior. En este informe, discutimos un caso raro de un paciente que presentó una dermatosis ampollosa lineal IgA con características clínicas similares al SJS/TEN inducida por pembrolizumab.

## INTRODUCCIÓN

La dermatosis ampollosa por inmunoglobulina A lineal fue descrita por primera vez por Bowen en 1901; sin embargo, no se reconoció como una entidad distinta de la dermatitis herpetiforme hasta 1979.

La dermatosis ampollosa por inmunoglobulina A lineal es una enfermedad vesiculoampollosa autoinmune rara con una incidencia muy baja. La dermatosis ampollar lineal IgA puede ser idiopática o inducida por medicamentos. La inducida por medicamentos es más común en adultos y es más severa que la variante idiopática, imitando rara vez la necrolisis epidérmica tóxica.

La variante inducida por medicamentos típicamente ocurre dentro de los primeros 1 a 15 días tras la primera dosis del medicamento causante y se resuelve en un plazo de 2 semanas tras su discontinuación. Aunque la vancomicina es el medicamento más comúnmente asociado, otros fármacos han sido relacionados con esta condición.

La necrolisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens–Johnson son reacciones graves y potencialmente mortales, generalmente inducidas por medicamentos, que afectan la piel y las membranas mucosas.

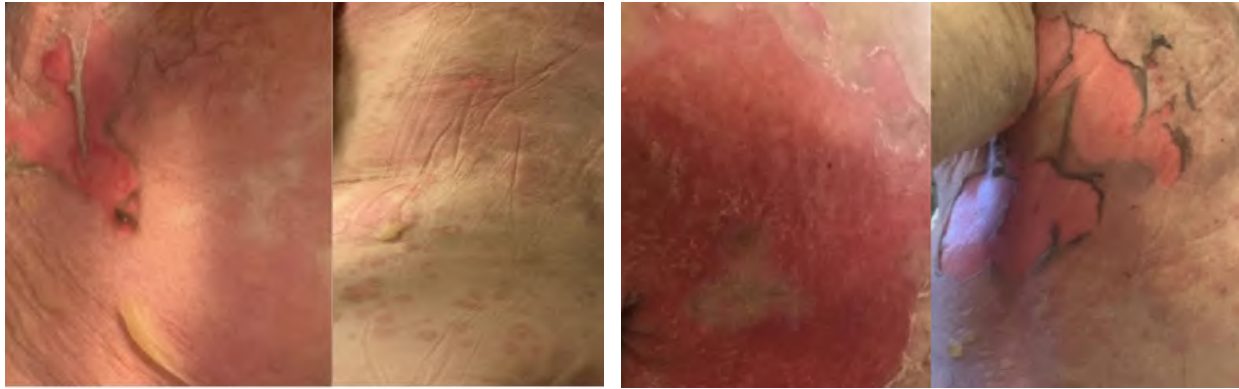


Figura 1 y 2: Máculas fusionadas forman grandes bullas flácidas. Estas vesículas eran frágiles y muy pruriginosas.

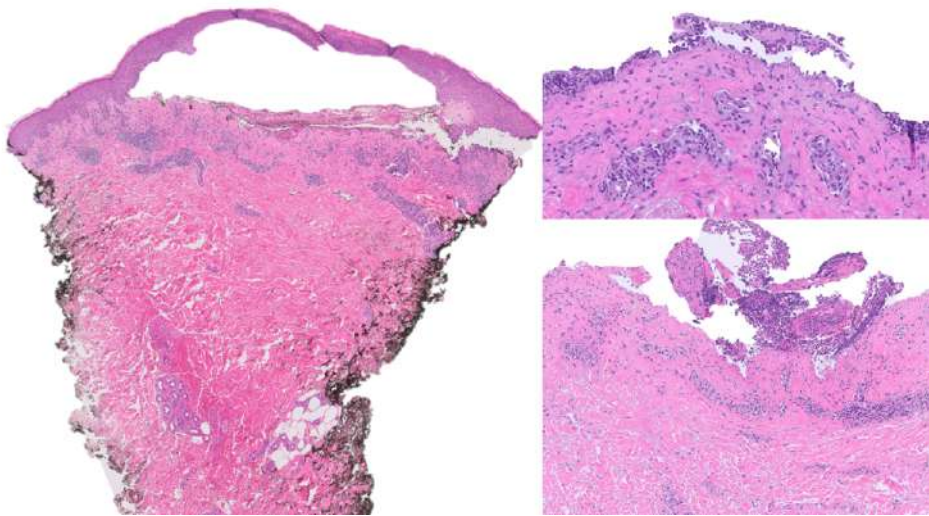


Figura 3 y 4: Ampolla subepidérmica con neutrófilos y eosinófilos. Note la ausencia de cambios epidermales interfásicos.

## CASO CLÍNICO

Un hombre de 65 años con antecedentes de cáncer de pulmón de células escamosas en estadio IV, actualmente en quimioterapia y recientemente tratado con pembrolizumab, fue ingresado en el servicio de urgencias con fatiga, hipotensión y una erupción pruriginosa difusa compuesta de grandes máculas y ampollas en el torso, la espalda y las extremidades (Figura 1 y 2). No se observó fiebre.

Las lesiones cutáneas consistían principalmente en máculas que se fusionaban formando grandes bullas flácidas; estas vesículas eran frágiles y contenían un fluido purulento amarillento, y la piel era dolorosa al tacto. No se observó afectación mucosa.

El paciente recibió 2 ciclos de pembrolizumab una semana antes de desarrollar esta erupción cutánea ampollosa extensa y de coloración oscura. Debido a la asociación con el medicamento, el diagnóstico clínico inicial fue el de necrosis epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson y penfigoide ampolloso. Se tomaron dos biopsias, una para hematoxilina y eosina (H&E) y otra para inmunofluorescencia directa (IFD). La biopsia mostró una ampolla subepidérmica con neutrófilos y eosinófilos (Figura 3 y 4). La IFD mostró una fuerte deposición lineal de IgA sin evidencia de depósitos de IgG o IgM (Figura 5). La serología para penfigoide ampolloso fue negativa. El diagnóstico final fue necrosis epidérmica tóxica / síndrome de Stevens-Johnson-like dermatosis ampolloso lineal IgA (LABD).

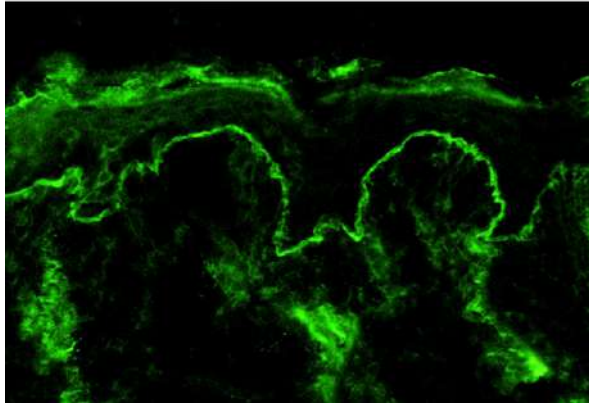


Figura 5: La inmunofluorescencia directa muestra una fuerte deposición lineal de IgA.

El eritema inflamatorio se resolvió después de 3 días de tratamiento con esteroides en dosis altas.

## DISCUSIÓN

La enfermedad ampollosa lineal IgA (LABD) es una enfermedad ampollosa autoinmune rara que puede estar asociada con enfermedades subyacentes como enfermedades inflamatorias del intestino, neoplasias malignas y artritis reumatoide.<sup>1</sup> La LABD puede ser idiopática o inducida por medicamentos.<sup>2,3</sup> Se han implicado varios medicamentos en la LABD, siendo los más comunes la vancomicina y la fenitoína. Se han reportado casos de LABD que imitan otras enfermedades ampollosas, como penfigoide ampoloso, pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme e impétigo, y enfermedades no ampollosas. Sin embargo, rara vez la LABD se presenta como necrosis epidérmica tóxica / síndrome de Stevens-Johnson, como en el caso presentado en este informe.<sup>4,6</sup>

Dada la evolución de la erupción disseminada de este paciente (incluyendo las lesiones cutáneas eritematosas descamativas generalizadas) y su relación con la administración de pembrolizumab y la IFD positiva con depósitos lineales de IgA, proponemos que la erupción realmente representó una dermatosis ampollosa lineal IgA TEN/SJS-like. Pembrolizumab es un anticuerpo anti-PD-1 que suprime la regulación inmunológica negativa causada por la señalización del receptor PD-1, lo que resulta en la reversión de la supresión de células T y respuestas antitumorales. Pembrolizumab se

ha asociado con eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario; y la piel y el tracto gastrointestinal son los más afectados.

Se han reportado una amplia gama de erupciones cutáneas, incluidas reacciones liquenoides, dermatitis eccematosa, psoriasis, sarcoidosis y reacciones TEN/SJS-like, además de penfigoide ampoloso. El tratamiento de LABD que se presenta como TEN/SJS no difiere del LABD convencional, aunque la gravedad de las lesiones cutáneas requiere mayor atención. La retirada del medicamento sospechoso, cuando lo hay, es el primer y a veces el único paso; sin embargo, en ocasiones es necesario incluir corticosteroides sistémicos. El pronóstico también dependerá de las comorbilidades del paciente.

En resumen, presentamos un caso raro de LABD con características similares y superpuestas a las observadas en SJS/TEN. Como se presenta en este informe, la LABD puede mostrar una presentación clínica heterogénea que, entre sus numerosas formas de presentación cutánea, rara vez puede imitar a TEN/SJS.<sup>7,12</sup> Es importante incluir la LABD en el diagnóstico diferencial clínico de erupciones cutáneas vesiculobullosas, siendo recomendable realizar de forma rutinaria no solo un examen histológico, sino también una IFD para llegar al diagnóstico correcto.

## CONCLUSION

A medida que los inhibidores de los puntos de control inmunitarios se utilizan cada vez más, los dermatólogos deben estar familiarizados y evaluar cuidadosamente los efectos adversos cutáneos, con especial atención a la gama de reacciones ampollosas cutáneas secundarias a estos medicamentos. En este reporte, presentamos un caso de LABD con asociación de pembrolizumab.

Este caso enfatiza la importancia de una correlación clinicopatológica, con especial importancia a los resultados del IFD. Esta dermatosis puede presentarse de una manera bastante heterogénea y no convencional; por lo tanto, uno debería mantener un alto índice de sospecha para llegar a un diagnóstico preciso, especialmente si hay historia previa de uso de pembrolizumab.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

---

No se reportan conflictos de interés ni intereses en competencia.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

---

Ninguna.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol.* 2012;30(1):38-50.
2. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, et al. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1041-1048.
3. Garel B, Ingen-Housz-Oro S, Afriat D, et al. Drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: A French retrospective pharmacovigilance study of 69 cases. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(3):570-579.
4. Han J, Russo G, Stratman S, et al. Toxic epidermal necrolysis-like linear IgA bullous dermatosis after third Moderna COVID-19 vaccine in the setting of oral terbinafine. *JAAD Case Rep.* 2022;24:101-104.
5. Ruiz-Rivero J, Hernandez-Aragues I, Pulido-Perez A, Suarez-Fernandez R. Linear IgA Bullous Dermatitis Presenting as Toxic Epidermal Necrolysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(9):880-882.
6. Stratman S, Zhou L, Kim RH, et al. Toxic epidermal necrolysis-like linear IgA bullous dermatosis as a manifestation of multiple drug hypersensitivity in the setting of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *JAAD Case Rep.* 2024;49:36-39.
7. Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol.* 2017;44(2):158-176.
8. Wakade DV, Carlos G, Hwang SJ, Chou S, Hui R, Fernandez-Penas P. PD-1 inhibitors induced bullous lichen planus-like reactions: a rare presentation and report of three cases. *Melanoma Res.* 2016;26(4):421-424.
9. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, et al. Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy. *JAMA Dermatol.* 2016;152(10):1128-1136.
10. Damsky W, Kole L, Tomayko MM. Development of bullous pemphigoid during nivolumab therapy. *JAAD Case Rep.* 2016;2(6):442-444.
11. Sowerby L, Dewan AK, Granter S, Gandhi L, LeBoeuf NR. Rituximab Treatment of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):603-605.
12. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(5):383-389.

## CASE REPORT

# Toxic Epidermal Necrolysis/ Stevens–Johnson Syndrome–like Linear IgA Bullous Dermatitis as a Manifestation of Pembrolizumab

Jose A. Plaza, M.D

\* Director, Department of Pathology and  
Dermatology Division of Dermatopathology  
The Ohio State University Wexner Medical Center  
(OSUWMC), Columbus, OH

Correspondence:  
Dr. Jose A. Plaza, M.D.  
901 Woody Hayes Drive, 2042 Blankenship Hall,  
Columbus, Ohio 43210  
JoseA.Plaza@osumc.edu  
614-293-9887 | Fax: 614-293-7634

Key words: IgA bullous dermatosis, Toxic  
epidermal necrolysis (TEN/SJS-like),  
Pembrolizumab.

Reception date: 29/07/2024  
Acceptance date: 06/11/2024

## SUMMARY

Linear IgA bullous dermatosis, also known as linear IgA dermatosis, is a rare subepithelial vesiculobullous disease characterized by linear IgA deposition at the basement membrane zone. Clinically, it presents as tense vesicles or bullae, with histopathology demonstrating subepidermal blistering and a predominantly neutrophilic infiltrate. A linear pattern of IgA deposition at the basement membrane zone via direct immunofluorescence is a hallmark finding for diagnosis. However, this rare autoimmune dermatosis can manifest heterogeneously and non-classically, making histopathological studies critical for accurate diagnosis and subsequent treatment.

In this report, we discuss a rare case of a patient presenting with linear IgA bullous dermatosis exhibiting clinical features similar to Stevens–Johnson Syndrome (SJS)/Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), induced by pembrolizumab.

## INTRODUCTION

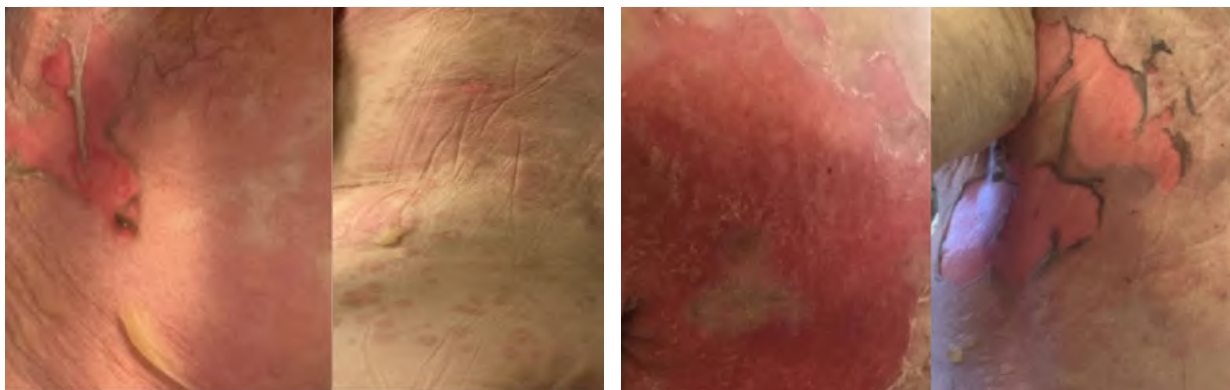
Linear IgA bullous dermatosis was first described by Bowen in 1901; however, it was not recognized as a distinct entity from dermatitis herpetiformis until 1979. Linear IgA bullous dermatosis is a rare autoimmune vesiculobullous disease with very low incidence. It can be idiopathic or drug-induced. The drug-induced form is more common in adults and tends to be more severe than the idiopathic variant, though it rarely mimics toxic epidermal necrolysis (TEN). Drug-induced linear IgA bullous dermatosis typically occurs within the first 1 to 15 days following the administration of the causative drug and resolves within two weeks of its discontinuation.

While vancomycin is the drug most commonly associated with this condition, other medications have also been implicated. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens–Johnson Syndrome (SJS) are severe and potentially life-threatening drug-induced reactions affecting the skin and mucous membranes.

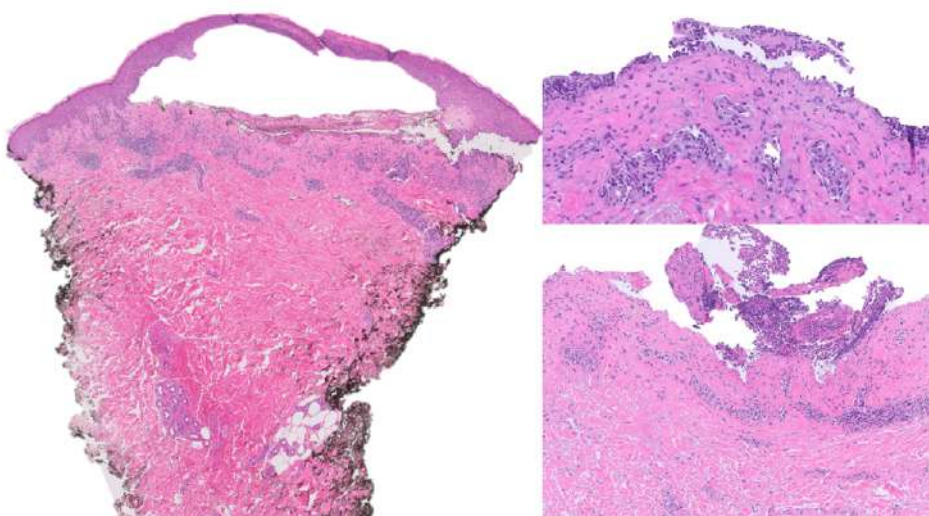
## CLINICAL CASE

A 65-year-old male with a history of stage IV squamous cell lung cancer, currently undergoing chemotherapy and recently treated with pembrolizumab, was ad-





Figures 1 and 2: Macules fused to form large, flaccid bullae. These vesicles were fragile and highly pruritic.



Figures 3 and 4: Subepidermal blister with neutrophils and eosinophils. Note the absence of interface epidermal changes.

mitted to the emergency department with fatigue, hypotension, and a diffuse pruritic rash consisting of large macules and blisters on the torso, back, and extremities (Figures 1 and 2). No fever was observed. The skin lesions predominantly consisted of macules that coalesced into large flaccid bullae. These vesicles were fragile and filled with yellowish purulent fluid, and the skin was painful to touch. No mucosal involvement was noted.

The patient received two cycles of pembrolizumab one week prior to developing this extensive dark-colored blistering skin eruption. Due to its association with the medication, the initial clinical diagnosis included toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndrome (TEN/SJS) and bullous pemphigoid. Two skin biopsies were performed—one for hematoxylin and eosin (H&E) staining

and another for direct immunofluorescence (DIF). The H&E-stained biopsy revealed a subepidermal blister with neutrophils and eosinophils (Figures 3 and 4). DIF demonstrated a strong linear deposition of IgA along the basement membrane zone without evidence of IgG or IgM deposits (Figure 5). Serology for bullous pemphigoid was negative. The final diagnosis was toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndrome-like linear IgA bullous dermatosis (LABD). The inflammatory erythema resolved after three days of treatment with high-dose corticosteroids.

## DISCUSSION

Linear IgA bullous dermatosis (LABD) is a rare autoimmune blistering disease that can be associated with underlying conditions such as inflammatory

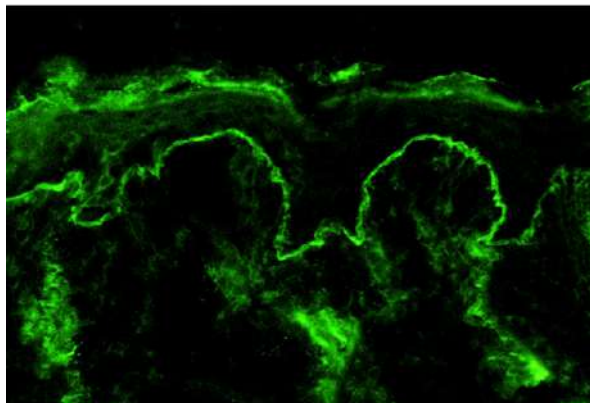


Figure 5: Direct immunofluorescence shows a strong linear deposition of IgA.

bowel disease, malignancies, and rheumatoid arthritis: LABD can be idiopathic or drug-induced.<sup>2,3</sup> Several drugs have been implicated in LABD, with vancomycin and phenytoin being the most common. Cases of LABD mimicking other blistering diseases, such as bullous pemphigoid, pemphigus vulgaris, dermatitis herpetiformis, impetigo, and non-blistering diseases, have been reported. However, it is rare for LABD to present as toxic epidermal necrolysis/Stevens–Johnson syndrome (SJS/TEN)-like, as in the case presented in this report.<sup>4,6</sup>

Given the evolution of the disseminated rash in this patient (including generalized erythematous scaling skin lesions) and its association with pembrolizumab administration, along with the positive direct immunofluorescence (IFD) showing linear IgA deposits, we propose that the eruption was indeed a linear IgA bullous dermatosis (LABD) with a TEN/SJS-like presentation. Pembrolizumab is an anti-PD-1 antibody that suppresses negative immune regulation caused by PD-1 receptor signaling, leading to the reversal of T cell suppression and antitumor responses. Pembrolizumab has been associated with immune-related adverse events, with skin and the gastrointestinal tract being the most affected.

A wide range of cutaneous eruptions has been reported, including lichenoid reactions, eczematous dermatitis, psoriasis, sarcoidosis, and TEN/SJS-like reactions, in addition to bullous pemphigoid. The treatment for LABD presenting as TEN/SJS does not differ from con-

ventional LABD, although the severity of skin lesions requires more attention. The withdrawal of the suspected drug, when present, is the first and sometimes the only step; however, systemic corticosteroids may be necessary in some cases. The prognosis will also depend on the patient's comorbidities.

In summary, we present a rare case of LABD with characteristics similar to and overlapping with those observed in SJS/TEN. As shown in this report, LABD can present with a heterogeneous clinical presentation that, among its numerous skin manifestations, can rarely mimic TEN/SJS.<sup>7,12</sup> It is important to include LABD in the differential diagnosis of vesiculobullous skin eruptions, with routine histological examination and IFD being highly recommended for accurate diagnosis.

## CONCLUSION

---

As immune checkpoint inhibitors are increasingly used, dermatologists should be familiar with and carefully assess the cutaneous adverse effects, paying special attention to the range of blistering skin reactions secondary to these drugs. In this report, we present a case of LABD associated with pembrolizumab. This case emphasizes the importance of clinicopathological correlation, with particular emphasis on IFD results. This dermatosis can present in a quite heterogeneous and unconventional manner, so a high index of suspicion should be maintained to reach an accurate diagnosis, especially if there is a prior history of pembrolizumab use.

## CONFLICTS OF INTEREST

---

None reported.

## FUNDING SOURCES

---

None.

## REFERENCES

---

1. Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol.* 2012;30(1):38–50.

2. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, et al. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1041-1048.
3. Garel B, Ingen-Housz-Oro S, Afriat D, et al. Drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: A French retrospective pharmacovigilance study of 69 cases. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(3):570-579.
4. Han J, Russo G, Stratman S, et al. Toxic epidermal necrolysis-like linear IgA bullous dermatosis after third Moderna COVID-19 vaccine in the setting of oral terbinafine. *JAAD Case Rep.* 2022;24:101-104.
5. Ruiz-Rivero J, Hernandez-Aragues I, Pulido-Perez A, Suarez-Fernandez R. Linear IgA Bullous Dermatitis Presenting as Toxic Epidermal Necrolysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(9):880-882.
6. Stratman S, Zhou L, Kim RH, et al. Toxic epidermal necrolysis-like linear IgA bullous dermatosis as a manifestation of multiple drug hypersensitivity in the setting of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *JAAD Case Rep.* 2024;49:36-39.
7. Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol.* 2017;44(2):158-176.
8. Wakade DV, Carlos G, Hwang SJ, Chou S, Hui R, Fernandez-Penas P. PD-1 inhibitors induced bullous lichen planus-like reactions: a rare presentation and report of three cases. *Melanoma Res.* 2016;26(4):421-424.
9. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, et al. Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy. *JAMA Dermatol.* 2016;152(10):1128-1136.
10. Damsky W, Kole L, Tomayko MM. Development of bullous pemphigoid during nivolumab therapy. *JAAD Case Rep.* 2016;2(6):442-444.
11. Sowerby L, Dewan AK, Granter S, Gandhi L, LeBoeuf NR. Rituximab Treatment of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):603-605.
12. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(5):383-389.