Síndrome PRIDE: una práctica forma de identificar los efectos adversos cutáneos de los inhibidores del EGFR

PRIDE syndrome: a practical way to identify the adverse skin effects of EGFR inhibitors

Paula J. Barba*, Lucía Piccinelli, Betina De Andrés y Mariana Hurtado

Servicio de Dermatología, HIGA Profesor Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina

Resumen

El tratamiento antineoplásico con “fármacos objetivo”, como los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, epidermal growth factor receptor), se relaciona con una gran cantidad de efectos adversos dermatológicos; los más frecuentes pueden resumirse en el síndrome PRIDE. Estas alteraciones pueden ser molestas e incapacitantes y por tanto la intervención oportuna permite mejorar la calidad de vida y la adhesión del paciente a estos tratamientos. Se presenta el caso de un paciente con erupción papulopustular pruriginosa, xerosis, paroniquia y alopecia difusa no cicatrizal, signos y síntomas del síndrome PRIDE. Dicha dermatosis se desarrolló tras el inicio de erlotinib, un inhibidor del EGFR.

Palabras clave: Inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Erlotinib. Síndrome PRIDE. Efectos adversos cutáneos.

Abstract

Antineoplastic therapy with “target drugs” as epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors is associated with a large number of dermatological adverse effects, which can be summarized in the PRIDE Syndrome. These alterations can be annoying and disabling, therefore, timely intervention allows to improve quality of life and patient’s adherence to these therapies. We present the case of a patient with pruritic papulopustular rash, xerosis, paronychia and diffuse non-scarring alopecia, signs and symptoms that correspond to PRIDE Syndrome. This dermatosis developed after the onset of Erlotinib, an EGFR inhibitor.

Key words: Epidermal growth factor receptor inhibitor. Erlotinib. PRIDE syndrome. Adverse skin effects.

Introducción

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a la familia de receptores de la tirosina cinasa, representado por cuatro miembros (HER-1 o EGFR, HER-2, HER3- y HER-4). La señalización a través del

EGFR es de suma importancia durante la embriogénesis (desarrollo epitelial y organogénesis) y tiene un papel fundamental en el desarrollo y progresión tumoral.

El tratamiento con fármacos antineoplásicos inhibidores del EGFR se aplica de forma amplia en la actualidad,

Correspondencia:

*Paula J. Barba

E-mail: paulabarba_@hotmail.com

Fecha de recepción: 29-05-2020

Fecha de aceptación: 16-09-2020

DOI: 10.24875/MCUT.20000031

Disponible en internet: 06-10-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(Suppl 1):16-20

www.MedicinaCutanealA.com

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

en parte debido a su mejor perfil de seguridad en comparación con la quimioterapia convencional.

Sin embargo, no están exentos de una considerable cantidad de efectos adversos, dentro de los cuales los dermatológicos representan un porcentaje elevado. El acrónimo PRIDE se integra con las iniciales en inglés de las manifestaciones más frecuentes, papulopústulas o paroniquia, anomalías regulatorias del crecimiento del cabello, prurito y xerosis debido a los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching, and dryness due to epidermal growth factor receptor inhibitors*)¹.

Se presenta el caso de un paciente con signos y síntomas del síndrome PRIDE secundario a la utilización de erlotinib, un inhibidor del EGFR.

Caso clínico

Hombre de 62 años de edad, hipertenso y ex tabaquista, seguido por el servicio de oncología debido a carcinoma pulmonar en estadio avanzado, en tratamiento con erlotinib (inhibidor del EGFR HER-1) administrado por vía oral) desde dos meses antes. Se lo remitió al servicio de dermatología por una dermatosis de un mes de evolución, pruriginosa, localizada en tronco, cara y cuello.

La exploración física reveló papulopústulas sobre base eritematosa (Fig. 1), localizadas en la región superior del tronco, espalda, cara y cuello, y alopecia no cicatrizal difusa en la zona biparietal y occipital del cuero cabelludo y en el extremo de las cejas (Fig. 2). En ambas manos presentaba paroniquia, más acentuada en ambos pulgares, con lesiones similares a las del granuloma piogénico en estadio de resolución (Fig. 3), así como xerosis moderada a grave generalizada.

Se plantearon los siguientes diagnósticos preliminares: toxicidad cutánea a erlotinib (síndrome PRIDE), acné corticoideo, foliculitis infecciosa, foliculitis eosinofílica. Se realizó estudio histopatológico de una pústula que informó foliculitis aguda con destrucción del folículo piloso y predominio neutrofílico con escasos eosinófilos (Fig. 4). El cultivo fue negativo.

Ante el diagnóstico de síndrome PRIDE secundario a la administración de erlotinib, con erupción acneiforme de grado 2, se inició tratamiento con emolientes, minociclina (100 mg/24 h) y fotoprotección. El paciente experimentó buena evolución.

Figura 1. Papulopústulas en la región superior del tronco y espalda; no se observan comedones.

Figura 2. Papulopústulas en frente, mejillas y cuello; alopecia no cicatrizal difusa en la región biparietal y en el extremo de las cejas.

Discusión

Los inhibidores del EGFR se relacionan a menudo con efectos adversos dermatológicos y éstos se presentan hasta en 80% de los pacientes^{2,3}, que junto con la diarrea son los más frecuentes.

Las manifestaciones dermatológicas se vinculan en forma directa con la inhibición del EGFR, el cual desempeña un importante papel en la homeostasis epidérmica y pilosebácea debido a su abundante expresión en la epidermis y sus anexos. Se ha demostrado que

Figura 3. Paroniquia en ambos pulgares y lesiones similares a las del granuloma piogénico en resolución.

Figura 4. Folliculitis aguda e intenso infiltrado neutrofílico.

el EGFR realiza una función fundamental en la restricción de las reacciones inflamatorias dependientes de la interleucina 1 (IL-1), por lo que la desregulación de la señalización de IL-1 posterior al bloqueo de EGFR

es la causante de los cambios inflamatorios en el folículo piloso⁴.

Esto se sustenta en descripciones recientes de niños nacidos con mutaciones congénitas del receptor que causan pérdida de la función, y que poseen un perfil de manifestaciones dermatológicas similares a las producidas por el síndrome PRIDE⁵.

En el año 2006, Lacouture y Lai describieron por primera vez el síndrome PRIDE debido a la necesidad de establecer un término nosológico único que facilitara la identificación de los efectos adversos secundarios al tratamiento con inhibidores del EGFR. El término PRIDE es un acrónimo que representa las iniciales en inglés de las manifestaciones halladas con más frecuencia: erupción papulopustular, anomalías de las uñas y periungueales, alteraciones en la textura y crecimiento del cabello, xerosis y prurito^{1,6}.

La erupción papulopustular afecta a más del 75% de los pacientes^{1,4} y es la manifestación más frecuente. Tiende a aparecer en zonas fotoexpuestas y áreas seboreicas, como la cara, el tórax superior y la espalda, y con menor frecuencia en cuero cabelludo, brazos o piernas, abdomen y glúteos, sin afectar palmas, plantas y mucosas. Suele manifestarse dentro de las primeras semanas de tratamiento, como una erupción monomorfa, sin comedones y pruriginosa, que se puede acompañar o no de una sensación de ardor o dolor⁷.

Los principales factores agravantes de la erupción incluyen la radioterapia concomitante, la exposición al sol y la mala hidratación de la piel². La gravedad de la erupción es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento, y puede requerir disminución de la dosis o interrupción de la medicación^{1,4}.

Estas erupciones se clasifican de acuerdo con los criterios de terminología común para efectos adversos del *National Cancer Institute*, versión 5.0 (NCI CTCAE v5.0), que se explican en la [Tabla 1](#). La mayor parte de las erupciones papulopustulares/acneiformes es leve, de grados 1 o 2, pero puede causar un malestar considerable⁷.

La mejoría clínica se logra con tetraciclinas sistémicas o corticosteroides tópicos de potencia media a alta, debido a su actividad antiinflamatoria. En los casos refractarios al tratamiento con antibióticos puede ser útil la isotretinoína. Estudios aleatorizados recomiendan la prescripción de tetraciclinas (doxiciclina, minociclina)³ de manera preventiva durante las primeras semanas de tratamiento para reducir el número de lesiones. Los tratamientos con peróxido de benzoilo y tretinoína tópica no se recomiendan, ya que pueden

Tabla 1. Clasificación y tratamiento de las erupciones acneiformes causadas por inhibidores del EGFR (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events*, versión 5.0)

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Exantema acneiforme	Pápulas o pústulas que cubren <10% de la SCT, que pueden relacionarse o no con síntomas como prurito o sensibilidad	Pápulas o pústulas que cubren entre 10% y 30% de la SCT, que pueden o no relacionarse con síntomas como prurito o sensibilidad; vinculado con efectos psicosociales; AVD instrumentales limitadas; pápulas o pústulas que cubren >30% de la SCT con o sin síntomas leves	Pápulas o pústulas que cubren >30% de la SCT con síntomas moderados o graves; AVD de autocuidado limitadas; relacionado con sobreinfección local con antibióticos orales indicados	Consecuencias potencialmente letales; pápulas o pústulas que cubren cualquier % de la SCT, pueden o no relacionarse con síntomas como prurito o dolor a la palpación y se acompañan de una sobreinfección extensa con antibióticos IV indicados	Muerte
Tratamiento	No indicado Tópicos: peróxido de benzoilo, metronidazol, eritromicina o clindamicina, ± retinoide	Indicado Tópicos: peróxido de benzoilo, metronidazol, eritromicina o clindamicina, ± retinoide Tetraciclina oral ± retinoide Isotretinoína oral (puede empeorar la paroniquia) Antihistamínico oral si hay prurito Modificación de la dosis o del programa de dosificación del tratamiento con inhibidores del EGFR	Tetraciclina en dosis altas para reducir la inflamación aguda Isotretinoína oral Retrasar el tratamiento con inhibidores del EGFR	Interrupción de los inhibidores del EGFR Posible tratamiento por especialistas en el cuidado de quemaduras	-

SCT: superficie corporal total; AVD: actividades de la vida diaria; IV: intravenoso; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

producir irritación y empeorar la sequedad de la piel y el prurito⁶.

Los hallazgos histológicos consisten en pústulas subcorneales o intraepidérmicas, infiltrado celular inflamatorio superficial que rodea al folículo y una foliculitis supurativa neutrofílica con ruptura del revestimiento epitelial^{3,8}.

La paroniquia ocurre en 12% a 16% de los pacientes¹, por lo general afecta a los pulgares y puede acompañarse de onicólisis y onicodistrofia. Estas lesiones se desarrollan después de cuatro a ocho semanas de tratamiento con inhibidores del EGFR y no están precedidas por traumatismo⁶. La inflamación del pliegue ungueal puede avanzar a lesiones similares a las del granuloma piogénico⁴. Se recomiendan baños antibacterianos para prevenir la sobreinfección. Los fomentos tibios calientes, los corticosteroides tópicos y las tetraciclinas sistémicas pueden usarse para reducir la inflamación periungueal⁷.

Las anomalías regulatorias del crecimiento del cabello incluyen una alopecia difusa de rápido desarrollo y no cicatrizal, que ocurre en casi el 50% de los pacientes¹. Otras alteraciones del cabello incluyen tricomegalia de las cejas y pestañas y aumento del vello facial. El uso del minoxidilo ha demostrado ser eficaz contra el

placebo para tratar la alopecia no cicatrizal, tanto en hombres como en mujeres. El vello facial excesivo puede tratarse con depilación temporal o permanente y la tricomegalia puede requerir recorte de pestañas cada dos a cuatro semanas y la derivación a un oftalmólogo cuando produzca irritación o molestias persistentes³.

La xerosis aparece en 7% a 35% de los pacientes¹ y con frecuencia surge en los sitios donde se desarrolló la erupción. Conduce a prurito, que puede ser intenso. El tratamiento de la xerosis y el prurito debe ser el mismo que el utilizado para tratar los secundarios a otras causas. Se recomiendan baños tibios y jabones suaves sin perfume. Los tratamientos tópicos incluyen emolientes y corticosteroides tópicos a corto plazo o antibióticos tópicos o sistémicos cuando se desarrollen eccemas o infecciones, respectivamente⁷. También se pueden administrar antihistamínicos sistémicos, pregabalina o gabapentina para aliviar el prurito^{3,6}.

Se ha demostrado que la presencia y la gravedad de los signos y síntomas del síndrome PRIDE, especialmente la erupción papulopustular, se correlacionan de manera directa con la eficacia del fármaco, con una tendencia hacia una mejor sobrevida general y una sobrevida sin progresión más prolongada cuanto mayor

sea la gravedad de la erupción. De esta forma podrían utilizarse como medida indirecta del grado de bloqueo efectivo del receptor^{9,10}.

El dolor, el prurito y las infecciones secundarias, al afectar de forma grave la calidad de vida de los pacientes, pueden limitar las dosis utilizadas e incluso obligar a la suspensión del tratamiento^{5,8}. Una encuesta realizada a oncólogos demostró que el 32% debió suspender el tratamiento y el 76% modificar la dosis debido a las erupciones cutáneas, en particular cuando fueron graves³.

Conclusiones

El termino PRIDE, así como lo propusieron originalmente los autores, facilitaría la identificación y categorización de esta afección por parte de los dermatólogos y ayudaría a alertar al paciente acerca de los efectos adversos esperables. De esta manera, la intervención temprana, ya sea en forma preventiva o mediante el tratamiento clínico efectivo y oportuno de los efectos adversos cutáneos inducidos por los inhibidores de EGFR, puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y la adhesión a estos tratamientos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Martín Laguens por las imágenes histopatológicas proporcionadas.

Financiamiento

No se ha recibido financiamiento para el desarrollo del artículo.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):852-4.
2. Peuvrel L, Dréno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal management. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Oct;15(5):425-44.
3. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1079-95.
4. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):203-18; quiz 219-20.
5. Campbell P, Morton PE, Takeichi T, Salam A, Roberts N, Proudfoot LE, et al. Epithelial inflammation resulting from an inherited loss-of-function mutation in EGFR. *J Invest Dermatol*. 2014 Oct;134(10):2570-8.
6. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):217.e11-217.e11; quiz 227-8.
7. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Feb;56(2):317-26.
8. Bellini V, Bianchi L, Pelliccia S, Lisi P. Histopathologic features of erythematous papulopustular eruption to epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer patients. *J Cutan Pathol*. 2016 Mar;43(3):211-8.
9. Agero ALC, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):657-70.
10. Lupu I, Voiculescu VM, Bacalbasa N, Prie BE, Cojocaru I, Giurcaneanu C. Cutaneous adverse reactions specific to epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Med Life*. 2015;8 Spec Issue:57-61.