

PRIDE syndrome with lumbosacral hypertrichosis

Zespół PRIDE z hipertrichozą w okolicy lędźwiowo-krzyżowej

Saima Naaz¹, Hania Qamar Khan¹, Syed Suhail Amin¹, Shriya Kaushik¹, Shagufta Qadri²¹Department of Dermatology, Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh Muslim University, Aligarh, India²Department of Pathology, Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh Muslim University, Aligarh, India

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 321–326

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.123989>

ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Hania Qamar Khan
Department of Dermatology
Jawaharlal Nehru Medical College
Aligarh Muslim University
Aligarh, India
E-mail: haniaqamar@hotmail.com

Introduction: The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness due to EGFR inhibition) syndrome is a cutaneous adverse effect of EGFR inhibitors.

Case report: We describe an 80-year-old man, who presented with itchy papules over the suprapubic region and hair growth over the lower back for 1 month. He was diagnosed with squamous cell carcinoma of the lung, and was treated with oral gefitinib 250 mg daily for 4 months. Cutaneous examination revealed generalized xerosis, discrete papules and pustules with overlying yellow crusts over the suprapubic region, and paronychia with dystrophic changes over the right first and third toe nail. Localised hypertrichosis was seen over the back in midline lumbosacral region.

Conclusions: Hair overgrowth such as trichomegaly and hypertrichosis have been described in the PRIDE syndrome. We describe an atypical presentation of the syndrome with lumbosacral hypertrichosis.

Key words: hypertrichosis, epidermal growth factor receptor inhibitors, adverse drug reaction, gefitinib.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Stosowanie leków przeciwnowotworowych z grupy inhibitorów EGFR wiąże się z występowaniem dermatologicznych działań niepożądanych, które są określane angielskim akronimem PRIDE (*Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness due to EGFR inhibition*).

Opis przypadku: Mężczyzna w wieku 80 lat zgłosił się do poradni z powodu utrzymujących się od miesiąca grudek w okolicy nadłonowej z towarzyszącym świądem oraz ogniskiem hipertrichozy. U pacjenta wcześniej rozpoznano raka płaskonabłonkowego płuca. Od 4 miesięcy przyjmował doustnie gefitynib w dawce 250 mg/dobę. W badaniu dermatologicznym stwierdzono uogólnioną suchość skóry, obecność dyskretnych grudek i krostek pokrytych żółtymi strupami w okolicy nadłonowej oraz zanokicę z towarzyszącymi zmianami dystroficznymi w obrębie paznokcia pierwszego palca stopy i trzeciego palca ręki. W okolicy lędźwiowo-krzyżowej stwierdzono ognisko hipertrichozy.

Wnioski: Trichomegalia i hipertrichoza są typowymi objawami zespołu PRIDE. Opisujemy nietypowy przypadek ogniska hipertrichozy w okolicy lędźwiowo-krzyżowej jako objaw tego zespołu u pacjenta leczonego inhibitorem EGFR.

Słowa kluczowe: hipertrichoza, inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu, niepożądane działania leku, gefitynib.

INTRODUCTION

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is a transmembrane glycoprotein belonging to ErbB family of receptor tyrosine kinases. Due to its antitumour effects, EGFR inhibitors (EGFRi) are used in the treatment of various malignancies [1]. Currently two classes of EGFRi are being used: drugs that target the extracellular binding domain (cetuximab, panitumumab) and those that target the intracellular binding domain (erlotinib, gefitinib) [1]. As EGFR is also expressed physiologically in epithelial tissues and hair follicles, drugs that inhibit EGFR are associated with a variety of dermatological adverse effects characterised by the acronym PRIDE: **P**apulopustules and/or **p**aronychia, **R**egulatory abnormalities of hair growth, **I**tching, **D**ryness due to EGFR inhibition.

We describe a case of PRIDE complex presenting with localized hypertrichosis in the lumbosacral region, not previously published in the literature.

CASE REPORT

An 80-year-old man presented with itchy papules over the suprapubic region and hair growth over the lower back for 1 month. He was diagnosed with squamous cell carcinoma of the lung, and was on oral gefitinib 250 mg daily for 4 months. Cutaneous examination revealed generalized xerosis, discrete papules and pustules with overlying yellow crusts over the suprapubic region and paronychia with dystrophic changes over the right first toe nail and the right third toe nail (fig. 1). Localised hypertrichosis was seen over the back in midline lumbosacral region (fig. 2). Skin scrapings for scabies and pediculosis, Gram staining of pustule and potassium hydroxide test of nail were unremarkable. Histopathology from



Figure 1. Paronychia of the medial aspect of the right great toe nail
Rycina 1. Zanokcica przyśrodkowej części palucha prawej stopy

WPROWADZENIE

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) jest przez błonową glikoproteiną należącą do receptorowych kinaz tyrozynowych rodziny ErbB. Ze względu na działanie przeciwnowotworowe inhibitory EGFR są związkami stosowanymi w leczeniu licznych nowotworów złośliwych [1]. Aktualnie do celów terapeutycznych wykorzystywane są dwie klasy inhibitorów EGFR: inhibitory wiążące się z domeną zewnątrzkomórkową EGFR (cetuksymab, panitumumab) i domeną wewnątrzkomórkową tego receptora (erlotynib, gefitynib) [1]. Ponieważ EGFR ulega fizjologicznej ekspresji również w tkankach nabłonkowych i mieszkach włosowych, stosowanie leków z grupy inhibitorów EGFR wiąże się z występowaniem różnych dermatologicznych działań niepożądanych, które są łącznie określane angielskim akronimem PRIDE: *Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness due to EGFR inhibition* (zmiany grudkowo-krostkowe i/lub zanokcica, zaburzenia regulacji wzrostu włosów, świąd i suchość skóry związane z hamowaniem EGFR).

Przedstawiamy nieopisany dotychczas w piśmiennictwie przypadek zespołu PRIDE z towarzyszącą hipertrichozą w okolicy lędźwiowo-krzyżowej.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna w wieku 80 lat zgłosił się do poradni z powodu utrzymujących się od miesiąca swędzących grudek w okolicy nadłonowej oraz ogniska hipertrichozy. U pacjenta wcześniej rozpoznano raka płaskonabłonkowego płuca. Od 4 miesięcy przyjmował doustnie gefitynib w dawce 250 mg/dobę. W badaniu stwierdzono uogólnioną suchość skóry, obecność dyskretnych grudek i krostek pokrytych żółtymi strupami w okolicy nadłonowej oraz zanokcicę z towarzyszącymi zmianami dystroficznymi w obrębie paznokcia palucha i trzeciego palca prawej stopy (ryc. 1). W okolicy lędźwiowo-krzy-



Figure 2. Back showing lumbosacral hypertrichosis and xerosis
Rycina 2. Hipertrichoza na plecach w okolicy lędźwiowo-krzyżowej i suchość skóry

pustules revealed parakeratosis and neutrophilic microabscess in the epidermis with dense neutrophilic infiltrate in deep dermis. Based on clinical and histopathological evaluation, a diagnosis of PRIDE complex was made. The patient was advised to take oral amoxicillin-clavulanic acid 625 mg thrice daily for 5 days and topical emollient twice daily for the body.

Patients with PRIDE complex usually present between 2 days to 6 weeks of therapy with itchy and/or painful acneiform eruptions over seborrheic areas in about 50–100% of patients, followed by xerosis in 35%, and paronychia as a late manifestation in 12–16% of the cases [1]. Hair changes account to rarer adverse effects. The exact incidence of hair changes is unknown, but two retrospective reviews of 99 and 76 patients, respectively, on EGFRIs reported hair abnormalities in 2% of patients only [1, 2]. After a thorough literature search we found only 21 case series/reports reporting hair changes (table 1), of which brittle curly hair, hypopigmented hair, alopecia of scalp were commoner adverse events noted. Trichomegaly was documented in 7 reports [2–9]. Only one case report described long and thick chest hair [10]. Most cases reported thinning or loss of scalp hair, one report documented unexpected regrowth of hair over bald scalp [11]. It has been postulated that hypertrichosis could be due to EGFRi-induced failure of anagen to catagen switch resulting in increased terminal differentiation of epithelial cells of hair follicles [12]. Even though this mechanism explains elongation of hair, the reasons for localized involvement, and loss of scalp hair seen in other reports (table 1) are still not known.

In our case, acquired lumbosacral hypertrichosis with other features of PRIDE complex suggest association with the drug.

We report this case due to the unusual site of involvement. Thorough physical examination before initiation of EGFR inhibitors and regularly thereafter can spot unusual changes that may add to the spectrum of cutaneous adverse effects due to EGFR inhibitors. This could help in further understanding of the mechanism of hair growth abnormalities with EGFRIs.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

żowej stwierdzono ognisko hipertrichozy (ryc. 2). Badanie w kierunku świerzbu, wszawicy i badanie mykologiczne były negatywne. W badaniu histopatologicznym biopsji krostki stwierdzono parakeratozę i mikroropień złożony z neutrofilów w obrębie naskórka wraz z gęstym naciekiem neutrofilowym w głębszych warstwach skóry właściwej. Na podstawie oceny klinicznej i histopatologicznej biopsji krostki u pacjenta rozpoznano zespół PRIDE. Przepisano doustne leczenie z kwasem klawulanowym w dawce 625 mg 3 razy na dobę przez 5 dni oraz emolient do miejscowego stosowania na skórę 2 razy na dobę.

Zespół PRIDE rozwija się zwykle od 2 dni do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego. Objawia się występowaniem wykwitów trądzikopodobnych w okolicach łojotokowych (ok. 50–100% pacjentów) z towarzyszącym świądem lub bolesnością, suchością skóry (35%) oraz zanokcicą stanowiącą objaw późny (12–16% przypadków) [1]. Zmiany obejmujące włosy należą do rzadszych działań niepożądanych. Dokładna częstość występowania zmian dotyczących włosów nie jest znana, ale w dwóch retrospektywnych badaniach obejmujących łącznie 99 i 76 pacjentów stosujących inhibitory EGFR nieprawidłowości w obrębie włosów odnotowano u zaledwie 2% chorych [1, 2]. W szczegółowym przeglądzie piśmiennictwa stwierdzono tylko 21 serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków dotyczących włosów (tab. 1), wśród których najczęstszymi objawami była łamliwość, włosy skręcone, hipopigmentacja oraz łysienie na skórze głowy. W 7 doniesieniach opisano trichomegalię [2–9]. Tylko jedna praca dotyczyła przypadku, w którym u pacjenta wystąpił wzrost długich i gęstych włosów na klatce piersiowej [10]. U większości opisywanych pacjentów obserwowano przerzedzenie lub utratę włosów na skórze głowy. W jednym doniesieniu udokumentowano nieoczekiwany odrost włosów na skórze głowy [11]. Stwierdza się, że nadmierny wzrost owłosienia może być spowodowany wstrzymaniem przez inhibitory EGFR przechodzenia włosów z fazy anagenu w katagen. Skutkuje to zwiększonym różnicowaniem terminalnym komórek nabłonka mieszków włosowych [12]. Jeśli nawet mechanizm ten wyjaśnia wydłużanie włosów, przyczyny ogniskowej lokalizacji tego procesu, a także utraty włosów na skórze głowy obserwowanej u pacjentów w innych doniesieniach (tab. 1) nie zostały nadal poznane.

U opisanego przez nas chorego nabyta hipertrichoza w okolicy łędźwiowo-krzyżowej wraz z innymi cechami zespołu PRIDE wskazuje na zależność z przyjmowaniem leku.

Przedstawiamy ten przypadek ze względu na nietypową lokalizację zmian. Dokładne badanie przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów EGFR, a następnie regularne monitorowanie leczonych pacjentów mogą być pomocne przy wykrywaniu nietypowych zmian

Table I. Hair changes reported involving EGFR inhibitors**Tabela I.** Zmiany dotyczące włosów obserwowane podczas leczenia inhibitorami EGFR

Author/ Autor	Patient characteristics/ Charakterystyka pacjentów	Diagnosis/ Rozpoznanie	EGFR inhibitor/ Inhibitor EGFR	Hair changes/ Zmiany dotyczące włosów
Pongngern <i>et al.</i> 2021 [3]	2 of 76 patients/ 2 spośród 76 pacjentów	Non-small cell lung carcinoma/Niedrobnokomórkowy rak płuca	Not specified/ Nie określono	Trichomegaly/Trichomegalia
Bhanja <i>et al.</i> 2021	51 years/F// 51 lat/K	Gall bladder carcinoma/ Rak pęcherzyka żółciowego	Erlotinib/Erlotynib	Curly scalp hair with reduced volume/ Skръcenie i przerzedzenie włosów na skórze głowy
Cosio <i>et al.</i> 2020	77 years/F// 77 lat/K	Large basal cell carcinoma/Rak podstawokomórkowy (postać olbrzymia)	Gefitinib/Gefitynib	Hair and eyebrow hyperpigmentation/ Przebarwienie włosów na skórze głowy i brwi
Saraswat <i>et al.</i> 2019	4 (total 76 patients)/ 4 spośród 76 pacjentów	Malignancy (not specified)/Nie określono rodzaju nowotworu	Cetuximab, gefitinib, dasatinib/Cetuksymab, gefitynib, dasatynib	Increased brittleness, diffuse hair loss/ Zwiększona łamliwość, rozsiane wypadanie włosów
Zheng <i>et al.</i> 2016 [4]	6 patients (2 females, 4 males)/ 6 pacjentów (2 kobiety, 4 mężczyzn)	Adenocarcinoma lung/ Gruzołakorak płuca	Erlotinib 150 mg daily/ Erlotynib 150 mg/dobę	Trichomegaly, curly, brittle or rigid hair, decreased growth rate of scalp hair/ Trichomegalia, skръcenie, łamliwość lub sżywność włosów, spowolniony wzrost włosów na skórze głowy
Chanprapaph <i>et al.</i> 2015 [2]	2 of 99 patients/ 2 spośród 99 pacjentów	Malignancy not specified/ Nie określono rodzaju nowotworu	Gefitinib/Gefitynib	Trichomegaly/Trichomegalia
Yoshimura <i>et al.</i> 2015 [11]	2 patients (male)/ 2 pacjentów (mężczyzn)	Non-small cell lung carcinoma/ Niedrobnokomórkowy rak płuca	Gefitinib/Gefitynib	Unexpected hair growth over scalp/ Niespodziewany odrost włosów na skórze głowy
Brazzelli <i>et al.</i> 2011	16 years/M// 16 lat/M	Acute lymphoblastic leukemia/Ostra białaczka limfoblastyczna	Dasatinib/Dasatynib	Depigmentation of hair, eyelashes, eyebrows/Odbarwienie włosów, rzęs i brwi
Yang <i>et al.</i> 2011	61 years/F// 61 lat/K	Metastatic non-small cell lung carcinoma/ Niedrobnokomórkowy rak płuca z przerzutami	Erlotinib 150 mg daily/ Erlotynib 150 mg/dobę	Hair loss/Wypadanie włosów
Zheng <i>et al.</i> 2009	66 years/M// 66 lat/M	Metastatic non-small cell lung carcinoma/ Niedrobnokomórkowy rak płuca z przerzutami	Gefitinib 250 mg daily/ Gefitynib 250 mg/dobę	Fine, brittle, curly scalp hair. Decreased growth rate of scalp hair/Ścieńczenie, łamliwość i skръcenie włosów na skórze głowy. Spowolniony wzrost włosów na skórze głowy
Sun <i>et al.</i> 2009	Female/Kobieta	Chronic myeloid leukemia/Przewlekła białaczka szpikowa	Dasatinib/Dasatynib	Depigmentation of eyelashes, eyebrows and temporal scalp/Odbarwienie rzęs, brwi i przejściowo włosów na skórze głowy
Alexandrescu <i>et al.</i> 2009 [5]	76 years/F// 76 lat/K	Adenocarcinoma lung/ Gruzołakorak płuca	Erlotinib 150 mg daily/ Erlotynib 150 mg/dobę	Trichomegaly, darkening of hair, thickening of scalp hair/Trichomegalia, ściemnienie włosów, zagęszczenie włosów na skórze głowy
Pongpudpunth <i>et al.</i> 2009 [6]	60 years/F// 60 lat/K	Non-small cell lung carcinoma/ Niedrobnokomórkowy rak płuca	Erlotinib 150 mg daily/ Erlotynib 150 mg/dobę	Trichomegaly, alopecia/Trichomegalia, łysienie
Graves <i>et al.</i> 2006	65 years/F// 65 lat/K	Non-small cell lung carcinoma/ Niedrobnokomórkowy rak płuca	Gefitinib/Gefitynib	Inflammatory non scarring alopecia/ Łysienie niebliznowaciejące zapalne

Table I Cont.

Tabela I. Cd.

Author/ Autor	Patient characteristics/ Charakterystyka pacjentów	Diagnosis/ Rozpoznanie	EGFR inhibitor/ Inhibitor EGFR	Hair changes/ Zmiany dotyczące włosów
Routhouska et al. 2006	69 years/F// 69 lat/K	Metastatic renal cell carcinoma/Rak nerkowokomórkowy z przerzutami	GW786034 1400 mg daily/ GW786034 1400 mg/dobę	Hair depigmentation, fine hair/ Odbarwienie i ścieńczenie włosów
Hartmann et al. 2006	47 years/M// 47 lat/M	Leiomyoma small intestine/Mięśniak gładkokomórkowy jelita cienkiego	Sunitinib malate 50 mg/ day for 4 weeks on and 2 weeks off/abłczan sunitynibu 50 mg/dobę przez 4 tygodnie + 2 tygodnie przerwy	Periodic hair depigmentation/Okresowe odbarwienie włosów
Bouche et al. 2005 [7]	74 years/F// 74 lata/K	Metastatic renal cancer/ Rak nerki z przerzutami	Cetuximab 400 mg/m ² f/b 250 mg/m ² weekly/ Cetuksymab 400 mg/m ² , a następnie 250 mg/m ² co tydzień	Trichomegaly/Trichomegalia
Montagut et al. 2005 [10]	66 years/M// 66 lat/M	Supraglottic squamous cell cancer/Rak płaskonabłonkowy nagłośni	Weekly Cetuximab + carboplatin once every 4 weeks/Cetuksymab co tydzień + karboplatyna raz na 4 tygodnie	Abnormally long and thick chest hair/ Nieprawidłowe zwiększenie długości i zagęszczenia włosów na klatce piersiowej
Pascual et al. 2004 [8]	51 years/F// 51 lat/K	Adenocarcinoma lung/ Gruźlakorak płuca	Gefitinib 250 mg daily/ Gefitynib 250 mg/dobę	Trichomegaly/Trichomegalia
Dueland et al. 2003 [9]	26 years/F// 26 lat/K	Colon cancer with liver metastasis/Rak okrężnicy z przerzutami do wątroby	Cetuximab 250 mg/m ² weekly/Cetuksymab 250 mg/m ² raz w tygodniu	Trichomegaly, Increased length of eyebrows/Trichomegalia, zwiększenie długości włosów brwi
Van Doorn et al. 2002	3 patients (1 female, 2 males)/ 3 pacjentów (1 kobieta, 2 mężczyzn)	–	ZD 1839 (Gefitinib) 250 mg, 500 mg/ZD 1839 (gefitynib) 250 mg, 500 mg	Curled, fine, brittle hair. Decreased growth rate of beard/Skręcenie, ścieńczenie, łamliwość włosów. Spowolniony wzrost włosów brody

należących do spektrum skórnych działań niepożądanych wywoływanych przez inhibitory EGFR. Takie postępowanie może przyczynić się do lepszego poznania mechanizmu leżącego u podstaw nieprawidłowości wzrostu włosów w przebiegu leczenia z zastosowaniem inhibitorów EGFR.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. **Saraswat N., Sood A., Kumar D., Verma R., Sushil K.:** Clinical profile of cutaneous adverse effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: a prospective observational study of 76 cases. *Indian Dermatol Online J* 2019, 10, 251-255.
2. **Chanprapaph K., Pongcharoen P., Vachiramom V.:** Cutaneous adverse events of epidermal growth factor receptor inhibitors: a retrospective review of 99 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015, 81, 547.
3. **Pongngern P., Nakwan N., Tantivithiwate T., Wachiragayoon P.:** Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors (PRIDE syndrome) in patients with non-small cell lung cancer: a cross-sectional study from Hatyai Hospital, Southern Thailand. *Thai J Dermatol* 2021, 37, 150-156.
4. **Zheng H., Zhang H., Zhang T., Wang Q., Hu F., Li B.:** Trichomegaly and scalp hair changes following treatment with erlotinib in pulmonary adenocarcinoma patients: a case report and literature review. *Exp Ther Med* 2016, 12, 1287-1292.
5. **Alexandrescu D.T., Kauffman C.L., Dasanu C.A.:** Persistent hair growth during treatment with the EGFR inhibitor erlotinib. *Dermatol Online J* 2009, 15, 4.
6. **Pongpudpunth M., Demierre M.F., Goldberg L.J.:** A case report of inflammatory nonscarring alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Cutan Pathol* 2009, 36, 1303-1307.
7. **Bouche O., Brixi-Benmansour H., Bertin A., Perceau G., Lagarde S.:** Trichomegaly of the eyelashes following treatment with cetuximab. *Ann Oncol* 2005, 16, 1711-1712.
8. **Pascual J.C., Banuls J., Belinchon I., Blanes M., Massuti B.:** Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839). *Br J Dermatol* 2004, 151, 1111-1112.
9. **Dueland S., Sauer T., Lund-Johansen F., Ostenstad B., Tveit K.M.:** Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol* 2003, 42, 345-346.
10. **Montagut C., Grau J.J., Grimalt R., Codony J., Ferrando J., Albanell J.:** Abnormal hair growth in a patient with head and neck cancer treated with the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab. *J Clin Oncol* 2005, 23, 5273-5275.
11. **Yoshimura K., Ejima M.:** Unexpected hair growth induced by gefitinib treatment in two patients with EGFR gene mutation-positive adenocarcinoma of the lung. *Eur Respir J* 2015, 46 (Suppl 59), PA4293.
12. **Bhanja D.B., Sil A., Punithakumar E.J., Panigrahi A., Das A., Biswas S.K.:** PRIDE syndrome. *Postgrad Med J* 2021, 97, 489-490.

Received: 5.09.2022

Accepted: 17.10.2022

Otrzymano: 5.09.2022 r.

Zaakceptowano: 17.10.2022 r.

How to cite this article

Naaz S., Khan H.Q., Amin S.S., Kaushik S., Qadri S.: PRIDE syndrome with lumbosacral hypertrichosis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 321-326. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.123989>.