

Paclitaxel-induced pseudoscleroderma

Pseudosklerodermia wywołana paklitakselem

Krzysztof G. Sadko^{1,2}, Anna Płaszczyńska³, Justyna Czarny³

¹Dermatological Students Scientific Association, Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

²Department and Clinic of Psychiatry, Faculty of Medicine, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

³Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

¹Dermatologiczne Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

²Katedra i Klinika Psychiatrii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 299–309
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.123985>

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
lek. Anna Płaszczyńska
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Wydział Lekarski
Gdański Uniwersytet Medyczny
Gdańsk, Polska
e-mail: a.plaszczynska@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Pseudoscleroderma (scleroderma-like disease) is a group of rare and chronic skin conditions that mimics systemic sclerosis. The etiology of these diseases covers a wide range of causative factors, including drugs used in chemotherapy.

Case report: A 78-year-old woman was admitted due to significant hardening of the skin in the dorsal surface of feet and distal part of the lower legs. These lesions occurred after a concluded chemotherapy with paclitaxel for right breast cancer. Treatment with pentoxifylline, topical clobetasol and 30% urea ointment was introduced. One month later an improvement in the clinical condition was observed.

Conclusions: We present a case of pseudoscleroderma caused by paclitaxel and successfully treated with pentoxifylline and topical clobetasole. Conclusion of the treatment course with paclitaxel may have positively influenced the outcome in this treatment.

Key words: pseudoscleroderma, paclitaxel, chemotherapy.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Choroby twardzinopodobne (pseudosklerodermia) są grupą rzadkich, przewlekłych stanów skóry, o podobnym obrazie klinicznym do twardziny układowej. Etiologia tych chorób obejmuje szerokie spektrum czynników wywołujących, do których należą między innymi leki stosowane w chemioterapii. Etiologia tego schorzenia obejmuje szerokie spektrum czynników wywołujących, do których należą między innymi leki stosowane w chemioterapii.

Opis przypadku: Pacjentka 78-letnia konsultowana z powodu znacznego stwardnienia skóry grzbietów stóp oraz dystalnej części podudzi. Zmiany wystąpiły po zakończonej chemioterapii paklitakselem stosowanej z powodu raka piersi prawej. W leczeniu zastosowano pentoksyfilinę wraz ze stosowanymi zewnętrznie: miejscowo aplikowanym klobetazolem oraz 30% mocznikiem w maści. Miesiąc później zaobserwowano poprawę stanu klinicznego.

Wnioski: Przedstawiamy przypadek stwardnień twardzinopodobnych spowodowanych chemioterapią paklitakselem i skutecznie leczonych pentoksyfiliną w połączeniu z klobetazolem stosowanym zewnętrznie. Planowe zakończenie leczenia onkologicznego paklitakselem prawdopodobnie wpłynęło korzystnie na ustępowanie zmian dermatologicznych.

Słowa kluczowe: pseudosklerodermia, paklitaksel, chemioterapia.

INTRODUCTION

Pseudoscleroderma, also known as scleroderma-like diseases is a group of rare, chronic skin conditions that mimic the clinical presentation of systemic or localised sclerosis, manifest such as predominantly skin indurations [1]. These changes differ from systemic sclerosis in etiology. Pseudoscleroderma can be caused by many factors, such as cancer, extrinsic factors, including drugs used in chemotherapy, as well as a number of metabolic and deposition diseases, or genodermatoses [2–4].

Drug-induced is rare. In the literature, individual cases or small case series have been described, which does not allow the determination of an incidence and for consensus in regards to management and prognosis. The mean age of onset of drug-induced pseudoscleroderma is 50 years, and the condition seems to occur in both sexes with the same frequency [4].

From the clinician's point of view, the diagnosis of pseudoscleroderma and the determination of its cause is important because it allows the introduction of adequate treatment.

OBJECTIVE

To present a case of pseudoscleroderma caused by paclitaxel chemotherapy, successfully treated with pentoxifylline with topical clobetasole.

CASE REPORT

A 78-year-old woman was consulted due to significant hardening of the skin on dorsal surface of feet and distal part of the lower legs. In medical history – excision of basal cell carcinoma of the right clavicle and bifocal cancer of the right breast treated with paclitaxel at the dose of 80 mg/m². The first course of chemotherapy was administered in May 2021 and the last in February 2022 (36 infusions in total). After the treatment was completed, swelling and redness appeared on dorsal surface of feet and lower legs, fol-

WPROWADZENIE

Pseudosklerodermia znana również jako rzekomotwardzinowe zmiany skórne to bardzo rzadkie i przewlekłe zmiany skórne, które naśladują w obrazie klinicznym twardzinę układową lub twardzinę ograniczoną, często prezentując kliniczne cechy obu tych jednostek, takie jak zmiany stwardnieniowe lub stwardnieniowo-zanikowe [1]. Zmiany te różnią się od twardziny układowej pod względem etiologii. Pseudosklerodermia może być powodowana przez wiele czynników, takich jak nowotwory, czynniki zewnątrzpochothane, w tym leki stosowane w chemioterapii, a także wiele chorób metabolicznych, złogowych lub genodermatoz [2–4].

Zmiany rzekomotwardzinowe indukowane lekami występują rzadko. W piśmiennictwie opisywano pojedyncze przypadki lub opisy niewielkiej liczby przypadków, co nie pozwala na określenie częstości występowania oraz konsensusu postępowania i rokowania. Średni wiek pacjentów z pseudosklerodermią, u których występują te zmiany, to 50. rok życia i nie stwierdzono predylekcji pod względem płci [4].

Z punktu widzenia klinicysty rozpoznanie pseudoskleroderмии i ustalenie jej przyczyny ma istotne znaczenie, ponieważ umożliwia wprowadzenie ściśle ukierunkowanej terapii.

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku pseudoskleroderмии wywołanej chemioterapią paklitakselem, skutecznie leczonej pentoksyfiliną wraz ze stosowanym miejscowo klobetazolem.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta 78-letnia konsultowana z powodu znacznego obuustronnego stwardnienia skóry w okolicy grzbietów stóp oraz dystalnej części podudzi. W wywiadzie stan po wycięciu raka podstawonokórnego skóry okolicy obojczyka prawego oraz

lowed by hardening of the skin with melanoderma (fig. 1). Moreover, sensory impairment was present in the affected areas.

Based on the history and clinical presentation, paclitaxel-induced pseudoscleroderma was diagnosed. In the treatment, pentoxifylline p.o. was used (400 mg twice daily) and topical clobetasol cream with urea ointment 30%. One month after the treatment, an almost complete resolution of hyperkeratosis, slight skin softening and a slight reduction in edema were visible (fig. 2).

As partial clinical improvement was observed after a month of treatment, it was decided to continue the same therapeutic regimen for the next 6 months. At the last follow-up, there was a definite improvement in the resolution of hyperpigmentation and hyperkeratosis, and a considerable reduction in skin thickening and swelling of the distal lower legs and the dorsal surfaces of the feet (fig. 3).

DISCUSSION

Drug-induced pseudoscleroderma is clinically and histopathologically similar to systemic sclerosis. It manifests itself as heterogeneous, swollen, sclerotic areas of the skin that become progressively hardened. In some cases, the presentation may resemble such diseases as localized myxedema or eosinophilic fasciitis. Drug-induced pseudoscleroderma lesions mainly affect limbs and often appear first on the lower legs and feet.

dwuogniskowego raka piersi prawej leczonego paklitakselem w dawce 80 mg/m². Pierwszy cykl chemioterapii został podany w maju 2021 roku, a ostatni w lutym 2022 roku (łącznie 36 wlewow). Po zakończeniu leczenia pojawił się obrzęk i zaczerwienienie w okolicy grzbietów stóp oraz podudzi, a następnie wystąpiło stwardnienie skóry wraz z melanodermią (ryc. 1). Ponadto w chorobowo zmienionych miejscach obecne było upośledzenie czucia.

Na podstawie wywiadu oraz obrazu klinicznego rozpoznano pseudosklerodermię wywołaną paklitakselem. W terapii zastosowano pentoksyfilinę doustnie (400 mg 2 razy dziennie) oraz miejscowo klobetazol w kremie wraz z maścią mocznikową 30%. Miesiąc po zastosowanym leczeniu widoczne było prawie całkowite ustąpienie hiperkeratozy, niewielkie zmiękczenie skóry oraz w małym stopniu zmniejszenie obrzęku (ryc. 2).

Z uwagi na obserwowaną częściową poprawę kliniczną po miesiącu stosowanej terapii, zdecydowano o jej kontynuowaniu w tym samym schemacie, przez kolejne 6 miesięcy. Podczas ostatniej kontroli stwierdzono zdecydowaną poprawę w zakresie ustąpienia hiperpigmentacji oraz hiperkeratozy, znaczną redukcję stwardnienia skóry i obrzęku dystalnych części podudzi i grzbietów stóp (ryc. 3).

OMÓWIENIE

Pseudosklerodermia polekowa klinicznie i histopatologicznie przypomina twardzinę układową. Manife-



Figure 1. Clinical presentation of pseudoscleroderma involving the skin of the feet and shins

Rycina 1. Obraz kliniczny pseudosklerodemii obejmującej skórę stóp i podudzi



Figure 2. Condition after 1 month of treatment with pentoxifylline and topical glucocorticosteroids and discontinuation of paclitaxel

Rycina 2. Stan po miesiącu leczenia pentoksyfiliłą i stosowanymi miejscowo glikokortykosteroidami po zakończeniu leczenia paklitakselem



Figure 3. After 6 months of continued therapy

Rycina 3. Stan po 6 miesiącach kontynuacji terapii

Table I. Cases of sclerodermoid skin lesions induced by chemotherapeutic agents – literature review**Tabela I.** Przypadki twardzinopodobnych zmian skórnych indukowanych chemioterapeutykami – przegląd piśmiennictwa

Literature/ Piśmiennictwo	Patient (sex, age)/ Pacjent (płeć, wiek)	Disease/ Choroba	Drug/Lek	Time from treatment to symptoms/ Czas od rozpoczęcia leczenia do objawów	Localization/ Lokalizacja	Treatment/ Leczenie	Effects/Efekty
Cohen IS et al. (Arch Dermatol 1973) [6]	F, 17/K, 17	Teratoma/ Teratoma	Bleomycin/ Bleomycyna	3 weeks/ 3 tygodnie	Fingers/Palce rąk	No treatment/ Bez leczenia	Remission after completion of CHT/Remisja po zakończeniu CHT
	F, 38/K, 38	Hodgkin's disease/Choroba Hodgkina	Bleomycin/ Bleomycyna	5.5 weeks/ 5,5 tygodnia	Fingers/Palce rąk	No treatment/ Bez leczenia	Remission after completion of CHT/Remisja po zakończeniu CHT
	M, 69/ M, 69	Oral cancer/Rak jamy ustnej	Bleomycin/ Bleomycyna	2 months/ 2 miesiące	Hands/Ręce	No treatment/ Bez leczenia	No improvement, development of ulceration on fingertips/ Brak poprawy, pojawienie się owrzodzeń na opuszkach palców
Battafarano DF et al. (Cancer 1995) [16]	M, 46/ M, 46	Duodenal leiomyosarcoma/ Mięśniakomięsak gładkokomór- kowy dwunastnicy	Docetaxel/ Docetaksel	After the 5 th cycle (about 15 weeks) – progressive edema, after the 12 th cycle (about 36 weeks) – hardening of the skin/Po 5. cyklu (ok. 15 tygodni) – postępujący obrzęk, po 12. cyklu (ok. 36 tygodni) – stwardnienie skóry	Lower extremities/ Kończyny dolne	Edema – hydrochloro- thiazide, dexamethasone, spironolactone/ Obrzęk – hydrochloro- tiazyd, deksametazon, spironolakton	No improvement. A year later – softening of the skin. No treatment/ Brak poprawy. Po roku zmniejszenie stwardnień. Brak leczenia
	M, 63/ M, 63	Skin melanoma/ Czerniak skóry	Docetaxel/ Docetaksel	After the 3 rd cycle (about 9 weeks) – edema, after the 7 th cycle (21 weeks) – hardening of the skin/Po 3. cyklu (9 tygodni) obrzęk, po 7. cyklu (21 tygodni) – stwardnienie skóry	Lower extremities/ Kończyny dolne	Edema – diuretics/ Obrzęk – leki diuretyczne	No improvement/ Bez poprawy
	F, 67/K, 67	Bronchoalveolar cancer/Rak oskrzelowo- pęcherzykowy	Docetaxel/ Docetaksel	The 4 th cycle (12 weeks) – edema/Po 4. cyklu (12 tygodni) – obrzęk	Lower extremities/ Kończyny dolne	Edema – hydrochloro- thiazide, spironolactone/ Obrzęk – hydrochloro- tiazyd, spironolakton	Moderate improvement; 5 months after the end of the therapy – remission/ Umiarkowana poprawa; po 5 miesiącach po zakończeniu leczenia – remisja
Behrens S et al. (Hautarzt 1998) [12]	M, 52/ M, 52	Testicular seminoma/ Nasieniak jądra	Bleomycin/ Bleomycyna	After 4 cycles of CHT/Po 4 cyklach CHT	Hands, abdomen/ Ręce, brzuch	UVA1 (20 J/ cm ²), lymphatic drainage, physiotherapy/ UVA1 (20 J/ cm ²), drenaż limfatyczny, fizjoterapia	Initial improvement, no complete remission/ Początkowa poprawa, bez pełnej remisji

Table 1. Cont.
Tabela 1. Cd.

Literature/ Piśmiennictwo	Patient (sex, age)/ Pacjent (płeć, wiek)	Disease/ Choroba	Drug/Lek	Time from treatment to symptoms/ Czas od rozpoczęcia leczenia do objawów	Localization/ Lokalizacja	Treatment/ Leczenie	Effects/Efekty
Kono T <i>et al.</i> (J Am Acad Dermatol 2000) [20]	M, 61/ M, 61	Stomach cancer/ Rak żołądka	Uracil-tegafur/ Uracyl-tegafur	9 months/ 9 miesięcy	Hands, arms, lower legs, feet, mouth/Ręce, przedramiona, podudzia, stopy, usta	No treatment/ Bez leczenia	Persistence of lesions for 4 months after completion of the treatment/ Utrzymywanie się zmian przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia
Chu CY <i>et al.</i> (Acta Derm Venereol 2001) [21]	M, 70/ M, 70	Squamous cell carcinoma of the lung/ Rak płaskonablon- kowy płuc	Gemcitabine/ Gemcytabina	After the 2 nd cycle, recurring after subsequent administrations of gemcitabine/Po 2. cyklu, nawracające po kolejnych podaniach gemcytabiny	Lower extremities/ Kończyny dolne	Initially oral antibiotics/ Początkowo antybiotyki doustne	No improvement, discoloration with induration, with no recurrence of acute phase for 5 months/ Bez poprawy, przebarwienie ze stwardnieniem bez nawrotu ostrej fazy przez 5 miesięcy
Bessis D <i>et al.</i> (J Am Acad Dermatol 2004) [22]	M, 50/ M, 50	Transient cell carcinoma of the bladder/ Prześciowio- komórkowy rak pęcherza moczowego	Gemcitabine/ Gemcytabina	After two cycles (about 10 days)/ Po 2 cyklach (ok. 10 dni)	Feet, lower legs/Stopy, podudzia	Initially pristinamycin (2 g/day), then without treatment/ Początkowo prystynamycyna (2 g/dobę), następnie bez leczenia	Improvement despite lack of treatment – softening of the skin/ Poprawa mimo braku leczenia – ustępowanie stwardnienia skóry
Farrant PB <i>et al.</i> (Clin Exp Dermatol 2004) [7]	F, 52/K, 52	Ovarian cancer/ Rak jajnika	Probably carboplatin or ZD9331/ Prawdopodobnie karboplatyna lub ZD9331	11 months/ 11 miesięcy	Hands, forearms, arms, upper part of the trunk, neck/Ręce, przedramiona, ramiona, górna część tułowia, szyja	No data/ Brak danych	6 months after CHT – remission/ 6 miesięcy po CHT remisja
Alexandrescu DT <i>et al.</i> (Clin Exp Dermatol 2005) [17]	F, 45/K, 45	Breast cancer/Rak piersi	Doxorubicin, cyclophosphamide/ Doksorubicyna, cyklofosfamid	9 months/ 9 miesięcy	Upper extremities, face, neck, trunk, lower extremities/ Kończyny górne, twarz, szyja, tułów, kończyny dolne	Prednisolone (40 mg/day)/ Prednizolon (40 mg/dobę)	No effect, after 18 months from the diagnosis/ Bez efektu; po 18 miesiącach od rozpoznania bez zmian

Table I. Cont.
Tabela I. Cd.

Literature/ Piśmiennictwo	Patient (sex, age)/ Pacjent (płeć, wiek)	Disease/ Choroba	Drug/Lek	Time from treatment to symptoms/ Czas od rozpoczęcia leczenia do objawów	Localization/ Lokalizacja	Treatment/ Leczenie	Effects/Efekty
Itoh M <i>et al.</i> (Br J Dermatol 2007) [8]	F, 37/K, 37	Left breast cancer/Rak piersi lewej	Docetaxel, paclitaxel/ Docetaksel, paklitaksel	Edema – about 5 months, induration – 17 months/ Obrzęk – 5 miesięcy, stwardnienie – 17 miesięcy	Upper and lower extremities/ Kończyny górne i dolne	Change of treatment, prednisolone (p.o. 20 mg/ day)/Zmiana leku, prednizolon (p.o. 20 mg/ dobę)	Edema – slight improvement in about 1 month after discontinuation of paclitaxel, induration of the skin on the left hand and on legs – slight improvement after 6 months/Obrzęk – nieznaczna poprawa od ok. 1 miesiąca po odstawieniu paklitakselu, stwardnienie skóry lewej ręki i nóg – nieznaczna poprawa po 6 miesiącach
	F, 53/K, 53	Right breast cancer/ Rak piersi prawej	Docetaxel/ Docetaksel	Edema – 5 months, induration – after 10 months/Obrzęk – 5 miesięcy, stwardnienie – 10 miesięcy,	Lower extremities/ Kończyny dolne	Glucocorticoste- roid ointment, rehabilitation/ Maść glikokortykoste- roidowa, rehabilitacja	No effect/Bez efektu
	F, 55/K, 55	Left breast cancer/ Rak piersi lewej	Docetaxel/ Docetaksel	Edema – 6 months, induration – 16 months/Obrzęk – 6 miesięcy, stwardnienie – 16 miesięcy	Left upper extremity and lower extremities/ Lewa kończyna górna i kończyny dolne	Drug discontinuation, glucocorticoste- roid ointment/ Przerwanie podawania leku, maść glikokortykoste- roidowa	A minor improvement/ Niewielka poprawa
	F, 46/K, 46	Right breast cancer/ Rak piersi prawej	Docetaxel/ Docetaksel	Edema – 6 months, induration – after 11 months/Obrzęk – 6 miesięcy, stwardnienie – 11 miesięcy	Lower extremities/ Kończyny dolne	Change of treat- ment, systemic glucocorticoste- roids, rehabilitation/ Zmiana leku, glikokortykoste- roidy ogólnie, reha- bilitacja	A minor improvement/ Niewielka poprawa
	F, 61/K, 61	Left breast cancer/ Rak piersi lewej	Docetaxel, paclitaxel/ Docetaksel, paklitaksel	Edema – after 12 months, induration – 17 months/Obrzęk – 12 miesięcy, stwardnienie – 17 miesięcy	Lower extremities/ Kończyny dolne	Change of treatment, glucocorticoste- roids ointment/ Zmiana leku, maść glikokortykoste- roidowa	No data/ Brak danych
Calistru AM <i>et al.</i> (J Am Acad Dermatol 2010) [23]	M, 72/ M, 72	Multifocal superficial bladder cancer/ Wielogniskowy powierzchnowy rak pęcherza moczowego	Mitomycin C/ Mitomycyna C	10 months end of treatment/ Okolo 10 miesięcy po zakończeniu chemioterapii	Trunk, right arm/Tulów, prawie ramię	No treatment/ Bez leczenia	Remission/Remisja

Table I. Cont.
Tabela I. Cd.

Literature/ Piśmiennictwo	Patient (sex, age)/ Pacjent (płeć, wiek)	Disease/ Choroba	Drug/Lek	Time from treatment to symptoms/ Czas od rozpoczęcia leczenia do objawów	Localization/ Lokalizacja	Treatment/ Leczenie	Effects/Efekty
Merklen- Djafri C <i>et al.</i> (Clin Oncol 2012) [24]	M, 57/ M, 57	Bronchoalveolar cancer/ Rak oskrzelowo- -pęcherzykowy	Pemetrexed/ Pemetreksed	After the 16 th cycle/ Po 16. cyklu	Lower extremities/ Kończyny dolne	No data/ Brak danych	After 18 months – remission/Po 18 miesiącach – remisja
	M, 65/ M, 65	Non-small cell lung cancer/ Niedrobnoko- mórkowy rak płuca	Pemetrexed/ Pemetreksed	After the 2 nd cycle/ Po 2. cyklu	Lower extremities/ Kończyny dolne	No data/ Brak danych	After 2-year follow- up – moderate induration of the skin/Po 2-letniej obserwacji – stwardnienie skóry o średnim nasileniu
	M, 62/ M, 62	Bronchoalveolar cancer/ Rak oskrzelowo- -pęcherzykowy	Pemetrexed/ Pemetreksed	After the 7 th cycle/ Po 7. cyklu		No data/ Brak danych	No data/Brak danych
Inaoki M <i>et al.</i> (J Dermatol 2012) [25]	M, 67/ M, 67	Hodgkin's disease/ Choroba Hodgkina	Bleomycin/ Bleomycyna	4 weeks after the 6 th cycle/ 4 tygodnie po 6. cyklu	Hands, forearms and feet/ Ręce, przedramiona i stopy	No treatment/ Bez leczenia	After 2.5 years – remission of skin lesions on forearms and feet, on hands and fingers – mild induration of the skin/Po 2,5 roku – remisja zmian na przedramionach i stopach, na rękach i palcach – mało nasilone stwardnienie skóry
Okada K <i>et al.</i> (Br J Dermatol 2015) [18]	M, 59/ M, 59	Scalp angiosarcoma/ <i>Angiosarcoma</i> skóry owłosionej głowy	Docetaxel/ Docetaksel	After the 5 th cycle – edema, within 4 months – induration of the skin/ Po 5. cyklu obrzęk, w czasie 4 miesięcy stwardnienie skóry	Lower extremities, trunk, scrotum/ Kończyny dolne, tułów, moszna	Edema – diuretics; discontinuation of CHT, dexamethasone (p.o. 2 mg/day, then 1.5 mg/ day)/Obrzęk – diuretyki; odstawienie CHT, deksametazon (p.o. 2 mg/dobę, następnie 1,5 mg/dobę)	No improvement/ Bez poprawy
	M, 56/ M, 56	Scalp angiosarcoma/ <i>Angiosarcoma</i> skóry owłosionej głowy	Docetaxel/ Docetaksel	After initial cycles – edema, within 2 weeks – induration of the skin/Po pierwszych cyklach – obrzęk, w czasie 2 tygodni stwardnienie skóry	Extremities/ Kończyny	Edema – diuretics. Discontinuation of CHT/Obrzęk – diuretyki. Odstawienie CHT	Gradual remission/ Stopniowa remisja

Table I. Cont.
Tabela I. Cd.

Literature/ Piśmiennictwo	Patient (sex, age)/ Pacjent (płeć, wiek)	Disease/ Choroba	Drug/Lek	Time from treatment to symptoms/ Czas od rozpoczęcia leczenia do objawów	Localization/ Lokalizacja	Treatment/ Leczenie	Effects/Efekty
Ishikawa K <i>et al.</i> (J Dermatol 2016) [19]	M, 63/ M, 63	Right lung adenocarcinoma/ Gruźlakorak płuca prawego	Pemetrexed/ Pemetreksed	After the 18 th cycle/ Po 18. cyklu	Lower extremities/ Kończyny dolne	Increasing interval between drug administrations/ Wydłużenie odstępów między podaniami leku	No progression/ Brak progresji
Sokolowska- Wojdyło M <i>et al.</i> (Adv Dermatol Allergol 2018) [15]	F, 68/K, 68	Pancreatic adenocarcinoma/ Gruźlakorak trzustki	Paclitaxel/ Paklitaksel	2 months after the 1 st dose/ 2 miesiące po 1. dawce	Lower extremities/ Kończyny dolne	Pentoxifylline (i.v.), urea ointment (20%), clobetasol propionate ointment/ Pentoksyfilina (i.v.), maść mocznikowa (20%), propionian klobetazolu w maści	Remission – disappearance of sclerotic plaques, and restored mobility of the ankle and metatarsophalangeal joints/Remisja – ustąpieniem ognisk stwardnienia, z przywróceniem zakresu ruchu stawu skokowego i śródstopno- -paliczkowego
Sadko <i>et al.</i> (Dermatol Rev 2022)	F, 78/K, 78	Bifocal right breast cancer/ Dwuogniskowy rak piersi prawej	Paclitaxel/ Paklitaksel	9 months/ 9 miesięcy	Dorsal surface of feet, distal parts of lower legs/Grzbiety stóp, dystalne części podudzi	Pentoxifylline (p.o.), urea ointment (30%), (clobetasol propionate)/ Pentoksyfilina (p.o.), maść mocznikowa (30%), (propionian klobetazolu)	Almost complete resolution of hyperkeratosis, slight improvement of the induration of the skin and a slight reduction of edema/Prawie całkowite ustąpienie hiperkeratozy, niewielkie zmniejszenie stwardnienia oraz w małym stopniu zmniejszenie obrzęku

M – male, F – female, CHT – chemotherapy/M – mężczyzna, K – kobieta, CHT – chemioterapia.

In rare cases, they also occur on the trunk [4, 5]. Chemotherapy-induced pseudoscleroderma may occur several weeks or even several months after the treatment [6–8].

The mechanism of lesions occurrence in drug-induced pseudoscleroderma remains unclear. The influence of TGF- β and PDGF cytokines on the stimulation of fibroblasts is considered [5]. In the case of bleomycin, an increase in procollagen I in lung and skin was observed, which may be responsible for fibrosis [9]. In systemic sclerosis interleukin-6 has a profibrotic effect and causes tissue fibrosis [10]. The

stępuje jako niejednorodne, obrzęknięte, stwardniałe obszary skóry, które ulegają postępującemu stwardnieniu. W niektórych przypadkach obraz może przypominać takie jednostki chorobowe, jak zlokalizowany obrzęk śluzowaty lub eozynofilowe zapalenie powięzi. Zmiany twardzinopodobne indukowane lekami dotyczą głównie kończyn i często rozpoczynają się od skóry podudzi i stóp. W rzadkich przypadkach występują także na skórze tułowia [4, 5]. Obecność pseudosklerodermii po zastosowaniu chemioterapii można stwierdzić po kilku tygodniach, a nawet kilkunastu miesiącach od rozpoczęcia leczenia [6–8].

action of paclitaxel increases the above-mentioned cytokine in the serum, which may contribute to the induction of pseudoscleroderma [11].

Many drugs can induce scleroderma-like skin lesions, including vitamin K1, interferon α and interleukin-2. There have also been reports of scleroderma-like skin lesions following treatment with chemotherapeutic agents such as bleomycin, taxanes, gemcitabine, pemetrexed and uracil-tegafur (table 1) [1, 4, 12]. Bleomycin, apart from causing skin sclerosis with ulcerations and finger contractures, can also cause simultaneous pulmonary fibrosis, which is why it is misdiagnosed as systemic sclerosis [1, 12]. Table 1 presents cases of scleroderma-like skin lesions induced by chemotherapeutic agents.

Chemotherapy primarily affects rapidly dividing cells such as cancer cells, but also normal cells of the skin, bone marrow, gastrointestinal tract and reproductive cells [13]. For this reason, complications most often concern the above-mentioned organs. Complications related to the skin and its appendages include, but are not limited to, alopecia, IgE-dependent hypersensitivity with itching, redness and swelling within an hour of starting the infusion, erythema multiforme, pigmented lesions of the skin, mucous membranes and nails, acne-like rash, Beau's lines on nails, onycholysis, paronychia, acral erythema (hand-foot syndrome), phototoxic reactions, and autoimmune processes may be induced in patients with lupus systemic sclerosis [13].

For paclitaxel, hypersensitivity reactions, mucositis and alopecia are side effects associated with the skin and mucous membranes. Presentation as well as frequency of the above-mentioned symptoms is often individual and depends on the patient's profile and the drug administration schedule [14]. Patients are also at increased risk of infection due to the hematological toxicity of paclitaxel. The most common infections occur in the urinary tract and the upper respiratory tract. Other medical conditions include pneumonia, sepsis, and peritonitis. Fever occurs in approximately 12% of patients, and 61% of severely immunocompromised patients (including HIV infection and Kaposi's sarcoma) report at least one opportunistic infection during paclitaxel treatment [14].

Scleroderma-like skin lesions have a wide range of causes. Apart from chemotherapy, these lesions may be associated with paraneoplastic syndrome in the course of bronchial cancer, multiple myeloma or carcinoid syndrome [1]. In a study conducted at the Department of Dermatology in Tokyo, out of 71 patients with diagnosed cancer, 5 developed pseudoscleroderma (7%) [3].

Pseudoscleroderma is characterized by a shorter mean duration of symptoms, and absence of anti-nuclear autoantibodies or other symptoms typical of

Mechanizm powstawania zmian w pseudosklerodermii polekowej jest nieznan. Rozważa się między innymi wpływ cytokin TGF- β oraz PDGF na stymulację fibroblastów [5]. W przypadku bleomycyny obserwowano wzrost syntezy prokolagenu I w płucach i skórze, co może mieć wpływ na powstawanie zmian twardzinopodobnych [9]. W twardzinie interleukina 6 ma działanie profibrotyczne i powoduje włóknienie tkanek [10]. Zastosowanie paklitakselu skutkuje jej wzrostem w surowicy, co może się przyczyniać do indukcji zmian [11].

Wiele leków może indukować zmiany rzekomotwardzinowe, w tym witamina K1, interferon α i interleukina 2. Zgłoszono także przypadki twardzinopodobnych zmian skórnych po leczeniu chemioterapeutykami, takimi jak bleomycyna, leki z grupy taksanów, gemcytabina, pemetreksed oraz uracylu z tegafurem (tab. 1) [1, 4, 12]. Bleomycyna, oprócz wystąpienia stwardnienia skóry z owrzodzeniami i przykurczami palców, może również spowodować jednoczesne zwłóknienie płuc, przez co zmiany mogą być mylnie rozpoznawane jako twardzina układowa [1, 12]. W tabeli 1. przedstawiono przypadki twardzinopodobnych zmian skórnych indukowanych chemioterapeutykami.

Chemioterapia wpływa przede wszystkim na szybko dzielące się komórki, jakimi są komórki nowotworowe, ale także na prawidłowe komórki skóry, szpiku kostnego, przewodu pokarmowego oraz komórki reprodukcyjne [13]. Z tego względu powikłania dotyczą najczęściej powyższych narządów. Zaburzenia dotyczące skóry i jej przydatków to między innymi łysienie, nadwrażliwość IgE-zależna ze świądem, zaczerwienieniem i obrzękiem występującym w czasie godziny od rozpoczęcia wlewu, rumień wielopostaciowy, zmiany pigmentacyjne skóry, słuzówek oraz paznokci, wysypka trądzikopodobna, linie Beau na paznokciach, onycholiza, zanokcica, rumień akralny (zespół dłoniowo-podeszwy), odczyny fototoksyczne, a u pacjentów z toczeniem lub twardziną możliwość pobudzenia procesu autoimmunologicznego [13].

W przypadku paklitakselu wśród skórnych i słuzówkowych działań niepożądanych wymienia się reakcje nadwrażliwości, zapalenie błon śluzowych i łysienie. Zarówno obraz kliniczny, jak i częstość występowania wyżej wymienionych objawów często jest indywidualna i zależna od profilu pacjenta, a także od schematu podawania leku [14]. Pacjenci, u których stosuje się paklitaksel, są bardziej narażeni na infekcje, co wynika z toksycznego wpływu paklitakselu na układ hematologiczny. Najczęściej są to infekcje dróg moczowych i górnych dróg oddechowych. Inne schorzenia to zapalenie płuc, posocznica i zapalenie otrzewnej. Gorączka występuje u około 12% pacjentów, a 61% z ciężkim upośledzeniem odporności (w tym infekcja HIV oraz występowanie mięsaka Ka-

systemic sclerosis, such as esophageal dysfunction or Raynaud's phenomenon [5].

Treatments for scleroderma-like skin lesions caused by drugs are various. Currently, there is no clear-cut algorithm for the treatment of this disease. The literature describes the use of topical or general glucocorticosteroids, UVA1 irradiation, lymphatic drainage, the use of pentoxifylline and physiotherapy [8, 12, 15–19]. Sometimes, interruption or termination of chemotherapy or change of the administered drug results in a spontaneous remission of skin lesions [6, 8, 18]. However, there are changes that are resistant to treatment and persistent [12]. The described patient is the second case of pseudoscleroderma as a complication after paclitaxel chemotherapy noted in our Department [15]. In both cases, treatment with pentoxifylline was used along with the local application of steroid ointment with good tolerability and clinical effect [15].

The prognosis for drug-induced pseudoscleroderma is uncertain. Some changes resolve spontaneously after disappearance of the causative agent. Others, on the other hand, persist or worsen, and sometimes lead to dysfunction in the patient's daily life by limiting mobility caused by hardened skin [6, 12, 18].

CONCLUSIONS

We present a case of pseudoscleroderma caused by paclitaxel and successfully treated with pentoxifylline and topical clobetasole. Conclusion of the treatment course with paclitaxel may have positively influenced the outcome in this treatment.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

posiego) zgłasza co najmniej jedno zakażenie oportunistyczne podczas leczenia paklitakselem [14].

Twardzinopodobne zmiany skórne mają szerokie spektrum przyczyn. Oprócz chemioterapii, zmiany te mogą być związane z zespołem paraneoplastycznym w przebiegu raka oskrzela, szpiczaka mnogiego i zespołu rakowiaka [1]. W badaniu prowadzonym w Klinice Dermatologii w Tokio u 5 spośród 71 pacjentów z rozpoznaniem nowotworem wystąpiła pseudoskleroderma (7%) [3].

Cechami charakterystycznymi pseudosklerodermy w odróżnieniu od twardziny układowej jest krótszy średni czas trwania objawów, nieobecność autoprzeciwciał przeciwnądrowych oraz innych objawów typowych dla twardziny układowej, takich jak dysfunkcja przełyku lub objaw Raynauada [5].

Metody leczenia twardzinopodobnych zmian skórnych wywołanych lekami są różnorodne. Aktualnie nie ma jednoznacznego algorytmu postępowania w przypadku tej jednostki chorobowej. W piśmiennictwie opisuje się stosowanie glikokortykosteroidów miejscowo lub ogólnie, naświetlania UVA1, drenażu limfatycznego, pentoksyfiliny oraz fizjoterapii [8, 12, 15–19]. Niekiedy przerwanie lub zakończenie chemioterapii albo zmiana leku skutkuje samoistną remisją zmian skórnych [6, 8, 18]. Zdarzają się jednak zmiany odporne na leczenie i nieustępujące [12]. Przedstawiona pacjentka stanowi już drugi przypadek pseudosklerodermy jako powikłania po chemioterapii paklitakselem odnotowanym w naszej Klinice [15]. W obu przypadkach zastosowano leczenie pentoksyfiliną wraz z miejscową aplikacją maści steroidowej z dobrą tolerancją i efektem klinicznym [15].

Rokowanie pseudosklerodermy indukowanej lekami jest niepewne. Niektóre zmiany ustępują samoistnie po zaprzestaniu działania czynnika wywołującego. Inne natomiast zmiany utrzymują się lub ulegają pogorszeniu, a niekiedy prowadzą do dysfunkcji w codziennym życiu pacjenta poprzez ograniczenie ruchomości przez stwardniałą skórę [6, 12, 18].

WNIOSKI

Przedstawiamy przypadek stwardnień twardzinopodobnych spowodowanych chemioterapią paklitakselem i skutecznie leczonych pentoksyfiliną w połączeniu z klobetazolem stosowanym zewnętrznie. Planowe zakończenie leczenia onkologicznego paklitakselem prawdopodobnie wpłynęło korzystnie na ustępowanie zmian dermatologicznych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. **Fabri M., Hunzelmann N.:** Differential diagnosis of scleroderma and pseudoscleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007, 5, 977-978.
2. **Guillet G.Y., Dore N., Hehunstre J.P., Maleville J., Battin J.:** Pseudoscleroderma and phenylketonuria. *Int J Dermatol* 1983, 22, 422-426.
3. **Kikuchi K., Hoashi T., Yazawa N., Tamaki K.:** Pseudoscleroderma associated with cancer. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31, 381-335.
4. **Hamaguchi Y.:** Drug-induced scleroderma-like lesion. *Allergol Int* 2022, 71, 163-168.
5. **Ferrelli C., Gasparini G., Parodi A., Cozzani E., Rongioletti F., Atzori L.:** Cutaneous manifestations of scleroderma and scleroderma-like disorders: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017, 53, 306-336.
6. **Cohen I.S., Mosher M.B., O'Keefe E.J., Klaus S.N., De Conti R.C.:** Cutaneous toxicity of bleomycin therapy. *Arch Dermatol* 1973, 107, 553e5.
7. **Farrant P.B., Mortimer P.S., Gore M.:** Scleroderma and the taxanes. Is there really a link? *Clin Exp Dermatol* 2004, 29, 360-362.
8. **Itoh M., Yanaba K., Kobayashi T., Nakagawa H.:** Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol* 2007, 156, 363-367.
9. **Clark J.G., Starcher B.C., Uitto J.:** Bleomycin-induced synthesis of type I procollagen by human lung and skin fibroblasts in culture. *Biochim Biophys Acta* 1980, 631, 359-370.
10. **Hasegawa M.:** Biomarkers in systemic sclerosis: their potential to predict clinical courses. *J Dermatol* 2016, 43, 29-38.
11. **Tsavaris N., Kosmas C., Vadiaka M., Kanelopoulos P., Boulamatsis D.:** Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *Br J Cancer* 2002, 87, 21-27.
12. **Behrens S., Reuther T., von Kobyletzki G., Kastner U., Dirschka T., Kerscher M., et al.:** Bleomycin-induzierte PSS-artige Pseudosklerodermie. Fallbericht und Revision der Literatur [Bleomycin-induced PSS-like pseudoscleroderma. Case report and review of the literature]. *Hautarzt* 1998, 49, 725-729.
13. **DeHaven C.:** Chemotherapy and radiotherapy effects on the skin. *Plast Surg Nurs* 2014, 34, 192-195.
14. **Marupudi N.I., Han J.E., Li K.W., Renard V.M., Tyler B.M., Brem H.:** Paclitaxel: a review of adverse toxicities and novel delivery strategies. *Expert Opin Drug Saf* 2007, 6, 609-621.
15. **Sokołowska-Wojdyło M., Kłudkowska J., Olszewska B., Seredyńska J., Biernat W., Błazewicz I., et al.:** The first case of drug-induced pseudoscleroderma and eczema craquelé related to nab-paclitaxel pancreatic adenocarcinoma treatment. *Adv Dermatol Allergol* 2018, 35, 106-108.
16. **Battafarano D.F., Zimmerman G.C., Older S.A., Keeling J.H., Burris H.A.:** Docetaxel (Taxotere) associated scleroderma-like changes of the lower extremities. A report of three cases. *Cancer* 1995, 76, 110-115.
17. **Alexandrescu D.T., Bhagwati N.S., Wiernik P.H.:** Chemotherapy-induced scleroderma: a pleiomorphic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2005, 30, 141-145.
18. **Okada K., Endo Y., Miyachi Y., Koike Y., Kuwatsuka Y., Utani A.:** Glycosaminoglycan and versican deposits in taxane-induced sclerosis. *Br J Dermatol* 2015, 173, 1054-1058.
19. **Ishikawa K., Sakai T., Saito-Shono T., Miyawaki M., Osoegawa A., Sugio K., et al.:** Pemetrexed-induced scleroderma-like conditions in the lower legs of a patient with non-small cell lung carcinoma. *J Dermatol* 2016, 43, 1071-1074.
20. **Kono T., Ishii M., Negoro N., Taniguchi S.:** Scleroderma-like reaction induced by uracil-tegafur (UFT), a second-generation anticancer agent. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 519-520.
21. **Chu C.Y., Yang C.H., Chiu H.C.:** Gemcitabine-induced acute lipodermatosclerosislike reaction. *Acta Derm Venereol* 2001, 81, 426-428.
22. **Bessis D., Guillot B., Legouffe E., Guilhou J.J.:** Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51, S73-S76.
23. **Calistru A.M., Baudrier T., Mota A., Alexandrescu D., Cunha A.L., Silva J., et al.:** Pseudoscleroderma possibly induced by intravesical instillation of mitomycin C. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63, e116-e118.
24. **Merklen-Djafri C., Imbert E., Courouge-Dorcier D., Schott R., Méraud J.P., Muller C., et al.:** Pemetrexed-induced skin sclerosis. *Clin Oncol* 2012, 24, 452-453.
25. **Inaoki M., Kawabata C., Nishijima C., Yoshio N., Kita T.:** Case of bleomycin-induced scleroderma. *J Dermatol* 2012, 39, 482-484.

Received: 29.07.2022

Accepted: 25.08.2022

Otrzymano: 29.07.2022 r.

Zaakceptowano: 25.08.2022 r.

How to cite this article

Sadko K.G., Płaszczynska A., Czarny J.: Paclitaxel-induced pseudoscleroderma. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 299-309.
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.123985>.