



# Tüberoskleroz yüz anjiyofibromlarının erbium-itriyum alüminyum garnet lazer ve topikal sirolimus %0,25 ile tedavisi

*Treatment of tuberous sclerosis facial angiofibromas with erbium-yttrium aluminium garnet laser and topical sirolimus 0.25%*

● Ayşenur Botsalı, ● Ercan Çalışkan, ● Kadir Küçük, ● İrfan Gahramanov, ● Cansel Köse Özkan\*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

Tüberosklerozun yüz yerleşimli anjiyofibromlarında topikal sirolimusun etkinliği artık iyi bilinmekle birlikte ilaca bağlı iritasyon literatürde önerilen %1 konsantrasyonun kullanımını zorlaştırmaktadır. Adjuvan vasküler veya ablatif lazer uygulamaları, topikal tedaviye dirençli olma eğilimi gösteren büyük lezyonların tedavisi, kullanılan topikal ürün derişiminin azaltılması ve hızlı yanıt eldesi gibi çeşitli amaçlar için erişkin hastalarda tercih edilebilir. Biz burada çene, burun, malar bölgelerde yaygın yerleşimli anjiyofibroma lezyonları izlenen bir tüberoskleroz olgumuzun 2 yıllık takip sonucunu paylaşmayı amaçladık. Bu olgunun yönetiminde tüm-saha erbium-itriyum alüminyum garnet lazer uygulamasını, tedavi sonrası ikinci ayda %0,25 dozda topikal sirolimus kullanımı ile kombine ettik.

**Anahtar Kelimeler:** Erbium-YAG lazer, sirolimus, mTOR inhibitörü, anjiyofibrom

## Abstract

Although the efficacy of topical sirolimus for facial angiofibromas of tuberous sclerosis is now appreciated, drug-induced irritation complicates the use of the concentration recommended in the literature as 1%. Adjuvant vascular or ablative laser applications may be preferred in adult patients for a variety of purposes, such as treatment of large lesions that tend to be resistant to topical treatment, reduction of topical product concentration and rapid response generation. Herein, we aimed to share the 2-year follow up result of a tuberous sclerosis case where angiofibromas were observed on the chin, malar regions and nose. We combined the full-field erbium-yttrium aluminium garnet laser application with topical sirolimus 0.25% cream on the second month of treatment.

**Keywords:** Erbium-YAG laser, sirolimus, mTOR inhibitor, angiofibroma

## Giriş

Tüberoskleroz (TS) deride ve deri dışı çok sayıda organda hamartomatöz lezyonlar ile karakterizedir. Fasiyal anjiyofibromlar (adenoma sebaceum) %70-80 gibi yüksek bir oranda TS'ye eşlik etmektedir ve bu hasta grubunda damgalayıcı nitelikte olup yaşam kalitesini belirgin ölçüde bozmaktadır. Bu lezyonların tedavisinde kriyoterapi, elektrokoterizasyon, radyofrekans, lazer tedavileri, dermabrazyon, traş eksizyon, küretaj gibi farklı cerrahi yaklaşımlar denenmiştir. Uygulanan

tedavilerin değişken etkinliği ve komplikasyonları kadar tedavi sonrası nükslerin varlığı da hasta yönetimini zorlaştırmaktadır. TS patogeneğinde rapamisinin memeli hedefi (mTOR) sinyal yolağının rolünün gösterilmesinin klinik zemine uyarlanması hem deri hem de santral sinir sistemi tutulumuna yönelik topikal ve sistemik mTOR inhibitörlerinin kullanımı şeklinde olmuştur. Anjiyofibromlarda bir medikal tedavi alternatifini olarak topikal mTOR inhibitörlerinin kullanımı ile elde edilen sonuçlar yüz güldürücü olmakla birlikte ideal konsantrasyon,

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ayşenur Botsalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye Tel.: +90 312 304 44 66 E-posta: abotsali@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 13.01.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.07.2019

**ORCID:** orcid.org/0000-0001-9431-2125

kullanılacak taşıyıcı ve uygulama sıklığına dair çok sayıda bilinmeyen mevcuttur<sup>1,2</sup>. Biz bu olgu raporunda lazer ve medikal tedavi kombinasyonu ile izlediğimiz bir TS olgusunun 2 yıllık takip sonucunu paylaşmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

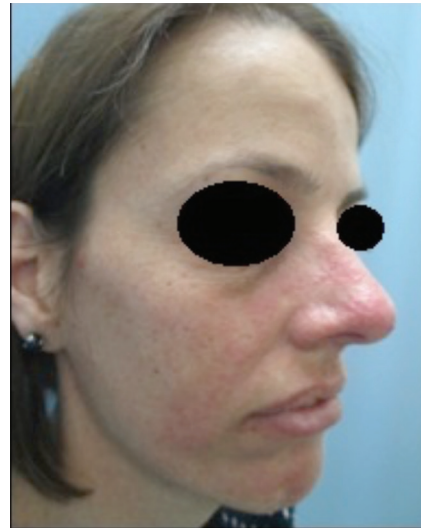
Otuz yedi yaşında TS tanılı bayan hastanın başvurusunda yapılan dermatolojik muayenesinde; bilateral simetrik malar ve nazolabiyal bölgeler ile burun dorsumu ve çenesinde deri renginde eritemli infiltrate papüller izlendi (Resim 1). Hastaya tüm-saha erbium: itriyum alüminyum garnet lazer (YAG) tedavisi (Fotona, XR, Dynamis) planlandı ve işlem için bilgilendirilmiş onamı ve fotoğraflarının alınmasını takiben midazolam/fentanil sedasyon analjezisi altında metal gözlük ile gözleri korunarak yaygın yüz lezyonlarının tamamına uygulama yapıldı. Uygulama 100 µsn atım süresi, 10 Hz frekans, 2-4 mm atım çapı ile papüllerin büyüklüğüne göre 6-10 J/cm<sup>2</sup> arası dozlarda uygulandı. Noktasal kanama odakları görülene kadar çoklu geçiş şeklinde tedaviye devam edildi. Tüm-saha ablatif lazer uygulamaları öncesi özellikle gram (+) spektrumu kapsayan antibiyoterapi kullanımı önerilmekle birlikte bu konuda net bir konsensus mevcut değildir<sup>3</sup>. Tüm yüze yönelik uygulama yapılacak hastamıza uygulama öncesi iv sefazolin antibiyoterapisi başlanıp tedaviye işlem sonrası 1 hafta süreyle devam edildi. Uygulama sonrası pansuman için topikal mupirosin pomad kullanıldı ve ilk 1 hafta kapalı pansuman uygulamasına devam edildi. Hastanın işlemi takip eden birinci haftada tam epitelizasyonu mevcuttu (Resim 2). İşlem sonrası ikinci ay kontrolünde yineleme eğiliminin varlığı nedeniyle tedavisine topikal mTOR inhibitörü sirolimus eklendi. Piyasada topikal sirolimusun var olmaması nedeniyle hastamız için kullanılan topikal ürün hastanemiz eczacılık fakültesi farmasötik teknoloji departmanı tarafından 1 mg/mL sirolimus (Rapamune<sup>®</sup>, Pfizer) ve standart hidrofilik merhem (metilparaben 0,25 g, propilparaben 0,15 g, sodium lauril sülfat 10 g, propilen glikol 120 g, stearil alkol 250 g, beyaz vazelin 250 g, distile su 370 g) (United States Pharmacopeia, Rockville, Maryland) kullanılarak hazırlandı. Başlangıç dozu %1 olarak belirlenip günde 1 uygulama planlandı ancak mevcut doz rejimi ile şiddetli irritasyon gelişmesi üzerine (Resim 3) topikal sirolimus ¼ oranında dilüe edildi ve %0,25 sirolimus tedavisi hasta tarafından tolere edildi. Hastanın topikal sirolimus tedavisi başlanmasını takip eden üçüncü ay kontrolünde anjiyofibrom lezyonlarının tamamen kaybolduğu izlendi. Hastanın iki yıllık izleminde aralıklı olarak topikal sirolimusa ara verilmesi denense de,



**Resim 1.** Yüzdeki anjiyofibromların klinik fotoğrafı: Tedavi öncesi



**Resim 2.** Klinik fotoğraf: Tüm-saha erbium: itriyum alüminyum garnet lazer uygulaması sonrası 1. hafta kontrolü



**Resim 3.** Klinik fotoğraf: Tüm-saha erbium: itriyum alüminyum garnet lazer uygulaması sonrası 2. ayda anjiyofibrom lezyonlarında rekürrens eğilimi izlendi

yineleme eğiliminin varlığı nedeniyle topikal tedaviye yeniden başlanması gerekti. Hastanın nüksleri tedavi başlangıcı öncesine göre daha hafif şiddetteydi ve ek bir tüm-saha ablatif lazer seansına tarafımızca gereksinim görülmedi. Hasta halen topikal sirolimus tedavisini %0,25 konsantrasyonda haftada 3 gün kullanıyor olup 6 ayda bir tarafımızca takiplerine devam edilmektedir (Resim 4).

## Tartışma

Anjiyofibrom lezyonlarında lazer tedavisi uygulaması ilk kez argon lazer ile 1988 yılında bildirilmiş olup uzun dönem takipte rekürrens oranları yüksek bulunmuştur<sup>4</sup>. Güncel olarak anjiyofibromlar için kullanılan lazerler ablatif lazerler ve vasküler lazerler olarak 2 ana grupta sınıflandırılabilir. Ablatif lazerlerden karbondioksit (CO<sub>2</sub>) lazer ve erbium:YAG lazer uygulamalarında kabark lezyonların düzleştirilmesi amaçlanırken, vasküler lazerlerden pulsed-dye lazer ve nd:YAG lazer ise eşlik eden vaskülerizasyonun ve klinik karşılığı olan eritemin azaltılması için kullanılmaktadır. Bildirilen ilk lazer sonuçları ile benzer şekilde farklı lazer modalitelerinin kullanımını takiben yineleme eğilimi yüksek



**Resim 4.** Klinik fotoğraf: Sirolimus -0,25 ile elde edilen tedavi yanıtının 2 yıllık izlem sonucu

olmakla birlikte, hastalar sıklıkla eski hallerine göre daha hafif bir seyir tariflemişlerdir<sup>9</sup>.

TS etiyopatogenezinde Pi3K-AKT-mTOR yolağının yerinin anlaşılması, hedefe yönelik bir tedavi yaklaşımı olarak fasiyal anjiyofibrom lezyonlarında topikal mTOR inhibitörlerinin kullanımını beraberinde getirmiştir. Olgu raporlarında tariflenen yüz güldürücü sonuçlar daha geniş hasta serilerini içeren çalışmalarla da doğrulanmıştır. 2017 yılında yayınlanan "Treatment" çalışmasında %0,1 ve %1 konsantrasyondaki sirolimusun etkinliği placebo ile karşılaştırılmış ve %1 dozun kullanımı öncelikli olarak tavsiye edilmiştir<sup>6</sup>. Buna karşın, bizim hastamızda da karşılaştığımız üzere, topikal sirolimus ile ortaya çıkan belirgin irritasyon %1 sirolimus tedavisi için hasta uyumunu belirgin ölçüde bozmaktadır. Topikal sirolimusun etkinliğine dair mevcut veri özellikle büyük anjiyofibromların topikal tedaviye dirençli seyrettiğine işaret etmektedir. Topikal sirolimusun lazer tedavileri ile kombinasyonuna dair veri kısıtlı olup bir olgu raporunda 26 yaşında bir bayan hastada elektokoterizasyon, pulsed-dye lazer ve fraksiyonel CO<sub>2</sub> lazer kombinasyonunu takiben hastaya günde 2 kez %0,2 topikal sirolimus tedavisi eklenmiştir<sup>7</sup>. Park ve ark.<sup>8</sup> ise CO<sub>2</sub> lazer tedavisini benzer şekilde günde 2 kez %0,2 topikal sirolimus ile kombine edip idame tedavide dozu %0,1 olarak azaltıp uygulama sıklığını ise haftada 3 gün olarak değiştirmiştir. Çok daha yakın zamanda yayınlanan bir olgu raporunda günde 2 kez %0,05 topikal sirolimus tedavisinin 5 ay süreyle uygulanmasını takiben anjiyofibrom lezyonlarına tek seferde ardışık fraksiyonel CO<sub>2</sub> lazer, 1064 nm nd:YAG lazer ve 595-nm pulsed dye lazer tedavi kombinasyonu uygulanmış ve tedavi sonrası topikal sirolimus tedavisine devam edilmiştir. Bahsi geçen olgu raporunda mevcut veriler ışığında büyük lezyonları olan erişkin hastalarda çok daha düşük konsantrasyonlarda topikal sirolimus kullanımının, lazer tedavileri ile kombine edilmesinin akılcı bir alternatif olabileceği öne sürülmüştür<sup>9</sup>.

Erbium:YAG lazer ile elde edilen ablasyon derinliğine eşlik eden termal hasar CO<sub>2</sub> lazere göre çok daha düşük düzeydedir. Literatürde TS anjiyofibromlarında erbium:YAG lazer kullanımı CO<sub>2</sub> lazer ve pulsed dye lazer ile kombinasyona başvuru olan 13 hastalık bir seri ile sınırlıdır<sup>10</sup>. Buna karşın olgumuz erbium:YAG lazer ile skar, dispigmentasyon gibi

istenmeyen etkilerden korunarak yapılan düzey kontrollü ablasyonun topikal sirolimus ile kombine edilmesinin güvenliği ve tedavi başarısını ortaya koyar niteliktedir. Ek olarak vasküler bir lazer kullanmamıza karşın eritem açısından da burun ucu dışındaki bölgelerde belirgin yanıt elde edilmesi sirolimusun damar proliferasyonu karşıtı etkinliğinin çoğu lezyon için yeterli olabileceğini ve 3-4 aylık topikal tedavi ile izlem süreci sonrasında vasküler lazer açısından değerlendirme yapılmasının daha doğru olabileceğini düşündürmektedir.

#### Etik

**Hasta Onayı:** Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.B., E.Ç., K.K., İ.G., C.K.Ö., Konsept: A.B., E.Ç., İ.G., Dizayn: A.B., E.Ç., İ.G., Veri Toplama veya İşleme: A.B., E.Ç., K.K., İ.G., Analiz veya Yorumlama: A.B., E.Ç., K.K., İ.G., Literatür Arama: A.B., E.Ç., İ.G., C.K.Ö., Yazan: A.B., E.Ç., K.K., İ.G., C.K.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

1. Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Moreno-Gimenez JC. Current options for the treatment of facial angiofibromas. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:558-68.
2. Balestri R, Neri I, Patrizi A, Angileri L, Ricci L, Magnano M: Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:14-20.
3. Zachary CB, Rofagha R: Laser therapy. Ablative lasers: Carbon dioxide and Er: YAG. Ed. Bologna J. Dermatology, 2012.
4. Pasyk KA, Argenta LC: Argon laser surgery of skin lesions in tuberous sclerosis. *Ann Plast Surg* 1988;20:426-33.
5. Ali FR, Mallipeddi R, Craythorne EE, Sheth N, Al-Niaimi F: Our experience of carbon dioxide laser ablation of angiofibromas: Case series and literature review. *J Cosmet Laser Ther* 2016;18:372-5.
6. Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, et al: Efficacy and safety of topical rapamycin in patients with facial angiofibromas secondary to tuberous sclerosis complex: The TREATMENT randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2018;154:773-80.
7. Bae-Harboe YS, Geronemus RG. Targeted topical and combination laser surgery for the treatment of angiofibromas. *Lasers Surg Med* 2013;45:555-7.
8. Park J, Yun SK, Cho YS, Song KH, Kim HU: Treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis complex: the effect of topical rapamycin and concomitant laser therapy. *Dermatology* 2014;228:37-41.
9. Negosanti F, Tengattini V, Gurioli C, Neri I: Facial angiofibromas treated by rapamycin 0.05% ointment and a combined laser therapy. *J Cosmet Dermatol* 2018;17:762-5.
10. Fioramonti P, De Santo L, Ruggieri M, et al: Co2/Erbium:YAG/Dye laser combination: An effective and successful treatment for angiofibromas in tuberous sclerosis. *Aesthetic Plast Surg* 2014;38:192-8.