

Klinik, Genetik, Histopatolojik ve Dermoskopik Bulguları ile Bilateral Yüz Yerleşimli İzole Multipl Kutanöz Anjiyofibrom Olgusu

A Case of Multiple Bilateral Facial Isolated Cutaneous Angiofibromas with Clinical, Genetic, Histopathological and Dermoscopic Findings

^{1b} Tubanur ÇETİNARSLAN^a, ^{1b} Raşit ÜSTÜNTAŞ^a, ^{1b} Şule ALTINER^b, ^{1b} Aylin TÜREL ERMERTCAN^a,
^{1b} Peyker TEMİZ^c, ^{1b} Mustafa Turhan ŞAHİN^a

^aManisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Manisa, Türkiye

^bManisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, Manisa, Türkiye

^cAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Ankara, Türkiye

ÖZET Kutanöz anjiyofibrom, aynı histolojik özellikleri gösteren ancak farklı klinik bulgulara sahip bir grup lezyondur ve 4 alt gruba ayrılabilir: fibröz papül, adenoma sebaceum, periungual fibrom (Koenen tümörleri) ve penisin inci papülleri. Fasiyal anjiyofibromlar; tuberosklerozun tanı koydurucu klinik bulgularından biridir, ayrıca daha nadir olmakla birlikte multiple endokrin neoplazi Tip 1, Birt-Hogg-Dubé sendromu ve nörofibromatozis Tip 2 ve Cowden sendromlu olgularda da bildirilmiştir. Ayrıca olgumuzda olduğu gibi herhangi bir sendroma eşlik etmeden izole olarak görülebilmektedir. Literatürde herhangi bir sendromun eşlik etmediği, bilateral multipl yüz yerleşimli kutanöz anjiyofibromları olan 4 olgunun sunulduğu bir rapor olup, başka herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Bu raporda, bilateral yüz yerleşimli kutanöz anjiyofibromları olan, sistemik bulguların eşlik etmediği 12 yaşında erkek olgu klinik, genetik, dermoskopik ve histopatolojik bulguları ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: TSC1 protein; tuberosklerozis; anjiyofibroma; dermoskopi

ABSTRACT Cutaneous angiofibroma is a group of lesions that show similar histological features, but different clinical findings and can be divided into four subgroups: fibrous papule, adenoma sebaceum, periungual fibroma (Koenen tumors) and pearly penile papules of the penis. Facial angiofibromas are one of the diagnostic clinical findings of tuberous sclerosis. Although less common, it has also been reported in cases with multiple endocrine neoplasia Type 1, Birt-Hogg-Dubé syndrome, neurofibromatosis Type 2 and Cowden syndrome. It may also occur isolated without accompanying any systemic syndrome, as in our case. There is a report of four cases with bilateral multiple facial cutaneous angiofibromas that are not accompanied by any syndrome, and no other publication has been found in the literature. In this report, a twelve-year-old male patient with bilateral facial cutaneous angiofibromas, unaccompanied by systemic findings, is presented with its clinical, genetic, dermoscopic and histopathological findings.

Keywords: TSC1 protein; tuberous sclerosis; angiofibroma; dermoscopy

Kutanöz anjiyofibrom, aynı histolojik özellikleri gösteren ancak farklı klinik bulgulara sahip bir grup lezyonu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Anjiyofibromlar, yıldızlı ve iğsi hücrelerin çoğalmasıyla karakterize, dermiste genişlemiş lümenli ince duvarlı kan damarlarından ve konsantrik kollajen demetlerinden oluşan iyi huylu fibröz neoplazmlardır. Kutanöz anjiyofibromlar, vücutta farklı bölgelerde

lokalize olabilir ve klinik olarak 4 alt tipi vardır. Fibröz papül formu genellikle erişkinlikte burun üzerinde gelişir, genellikle tek lezyondur ve deri renginde, kabarık, yuvarlak ve serttir. Adenoma sebaceum formu tipik olarak tuberoskleroz (TS) ve multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) ile ilişkilidir, çocukluk döneminde gelişir ve genellikle nazolabial kıvrımlarda ve yanaklarda yerleşir.¹ TS'de

Correspondence: Tubanur ÇETİNARSLAN

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Manisa, Türkiye

E-mail: t_sarmis@windowslive.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 22 Feb 2024 **Accepted:** 24 Jun 2024 **Available online:** 01 Jul 2024

2146-9016 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



görülen subungual ve periungual fibromlar (Koenen tümörleri) de kutanöz anjiyofibromlardır ve pubertede deri renginde, çapı 1 cm'ye kadar olan sert papüller olarak ortaya çıkar. Son grup ise penis üzerinde yerleşmiş penisin inci papülleri olarak isimlendirilen ten rengi, şekilleri kubbeliden filiforma değişken lezyonlardır.²

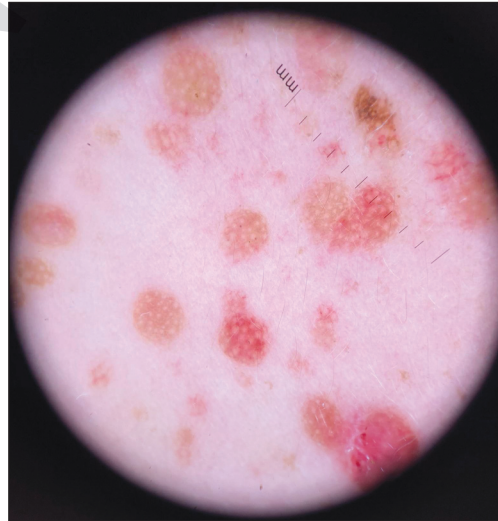
Multipl yüz yerleşimli anjiyofibromlar, hem TS hem de MEN-1 için tek başına tanısıl değildir ve olgumuzda olduğu gibi herhangi bir sendroma eşlik etmeden izole olarak da görülebilmektedir. Literatürde herhangi bir sendromun eşlik etmediği, bilateral multipl yüz yerleşimli kutanöz anjiyofibromları olan 4 olgunun sunulduğu bir rapor olup, başka herhangi bir yayına rastlanmamıştır.³ Bu raporda, bilateral yüz yerleşimli kutanöz anjiyofibromları olan, sistemik bulguların eşlik etmediği 12 yaşında erkek olgu klinik, genetik, dermoskopik ve histopatolojik bulguları ile sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On iki yaşında erkek hasta, yaklaşık 10 yıldır devam eden yüzdeki sivilce şikâyetiyle çocuk dermatoloji kliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenesinde, malar bölgede, nazolabial kıvrımlarda bilateral yerleşimli çok sayıda, boyutları 2-5 mm arasında değişken, düz, pembe-kırmızı renkli papüller mevcut idi (Resim 1). Yapılan dermoskopik muayenesinde kırmızımsı kahverengi zeminde multipl sarımsı-beyaz globüller, firkete ve virgül damarlar izlendi [DermLite DL4 (CA, USA) 10× polarize mod] (Resim 2). Diğer dermatolojik muayene bulguları olağandı ve periungual fibrom, shagreen patch, cafe-au-lait makülleri ve hipopigmente lezyon izlenmedi. Hastada mental retardasyon olduğuna dair bir kanıt yoktu ve kardiyopulmoner lezyon, böbrek lezyonu veya retinal anormallik öyküsü yoktu. Öyküsünden 2 yaşında iken tek bir febril konvülsiyon atağı geçirdiği ve durumun herhangi bir epilepsi veya nörolojik anormallik ile ilişkilendirilmediği öğrenildi. Ailede benzer kutanöz lezyon veya nöbet öyküsü yoktu. Hastadan bilgilendirilmiş olur formu alındı ve sonrasında ön planda tuberskleroz düşünülerek hasta, pediatri, göz hastalıkları ve tıbbi genetik bölümlerine danışıldı. Aynı zamanda hastanın lezyonlarından anjiyofibrom ön tanısıyla deri biyopsisi alındı. Histopatolojik in-

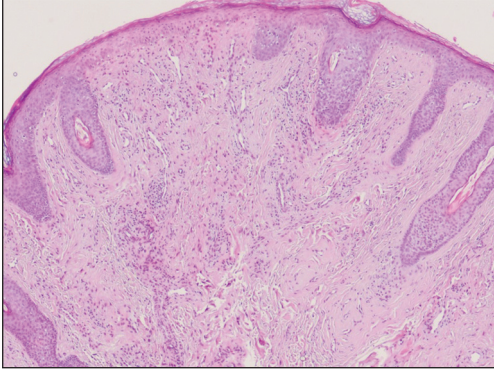


RESİM 1: Yüzde bilateral yerleşimli çok sayıda, düz, pembe-kırmızı renkli papüller.



RESİM 2: Kırmızımsı kahverengi zeminde multipl sarımsı-beyaz globüller (DermLite DL4, polarize mod).

celemede anjiyofibrom ile uyumlu olarak; epidermis altında kollojenize stroma ve artmış vasküler yapılar izlendi (Resim 3). Hastanın periferik kan örneğinden DNA elde edilerek yapılan genetik incelemesinde *TSC-1*, *TSC-2* ve *PTEN* genlerinde herhangi klinik durumla ilişkili varyant tespit edilmedi. Göz hastalıkları ve pediatri bölümlerince yapılan muayenelerinde eşlik eden sistemik bir bulgu izlenmedi.



RESİM 3: Epidermis altında kollojenize stroma ve artmış vasküler yapılar (H&E, X40).

Hastanın yapılan beyin manyetik rezonans görüntüleme, akciğer grafisi, renal ultrasonografi, ekokardi-yografi ve abdominal ultrason tetkikleri normaldi.

Yapılan tüm tetkikler sonucunda hastamızda yüzde multipl izole bilateral yerleşimli kutanöz anji-yofibromlar dışında ek bir bulguya rastlanmadı. Hasta ve hasta yakınının tedavi isteği yoktu. Hasta gelişebilecek sistemik bulgular ve deri belirtileri için tarafımızca, pediatri ve göz hastalıkları bölümlerince rutin takibe alındı.

TARTIŞMA

Dermatolojik bulgular her yaşta görülebilir ve deriyi, böbrekleri, kalbi, beyni ve akciğerleri etkileyen otozomal dominant geçişli bir genodermatoz olan TS hastalarının %90'ından fazlasını etkiler. Hipomelanotik maküller tüberoskleroz kompleksde [tuberous sclerosis complex (TSC)] sıklıkla en erken ve en sık bildirilen kutanöz bulgulardır. Hipopigmente maküller ve çeşitli morfolojilere sahip yamalar (“dişbudak yaprağı” benzeri, poligonal “parmak izi benzeri”, küçük “konfeti” benzeri) olarak ortaya çıkarlar ve vitiligo gibi diğer pigment bozukluklarında bulunan depigmente yamalarla karıştırılmamalıdır. Fasiyal anjiyofibromlar; TS'nin tanı koydurucu klinik bulgularından biridir. TS'li hastaların %80-90'ında görülür, sıklıkla yaşamın ilk 2-5 yılı içinde ortaya çıkmaya başlar. Tipik olarak yanaklarda, çenede ve burunda bilateral yerleşimli, simetrik, küçük, ten rengi ile eritematöz papüller şeklinde görülür (). “Shagreen yamaları” TSC'li hastaların yaklaşık yarısında bulunan bağ dokusu hamartomlarıdır. Ungual fibromlar ise genellikle TSC ile ilişkili diğer deri lez-

yonlarından daha geç, tipik olarak ikinci 10 yıldan sonra ortaya çıkar.⁴

Ayrıca multipl kutanöz yüz yerleşimli anjiyofibromlar, MEN-1 ve Birt-Hogg-Dubé sendromunda da görülebilmektedir.^{5,6} Multipl kutanöz anjiyofibromlar, bu 3 sendroma ek olarak nörofibromatozis Tip 2 tanılı bir hastada ve Cowden sendromlu bir olguda da bildirilmiştir.^{7,8}

İzole anjiyofibromlar erişkinlerde göreceli olarak daha sık görülmektedir ancak çocuklarda nadirdir ve sıklıkla çok sayıda lezyon olarak görülmez.¹ İzole yüz yerleşimli anjiyofibromlar; akne, akrokordon, intradermal melanositik nevüs, bazal hücreli karsinom ve adneksiyal tümörlerle karışabileceği için yapılacak dermoskopik inceleme ayırıcı tanıda faydalı olabilecektir. Kutanoz anjiyofibromun dermoskopik özellikleri, 2017 yılında Behera ve ark. tarafından pembemsi gri zeminde dağılmış çok sayıda sarımsı beyaz noktalar ve kriptler olarak tanımlanmıştır.⁹ Ayrıca Lacarrubba ve ark., TS tanılı 10 hastada yaptıkları dermoskopik incelemede; tüm lezyonlarda kırmızımsı-kahverengi zeminde çok sayıda beyazımsı globüller, vakaların çoğunda virgül ve/veya firkete damarlar raporlamıştır.¹⁰ Olgumuzda da benzer şekilde dermoskopik incelemede, kırmızımsı kahverengi zeminde multipl sarımsı-beyaz globüller, firkete ve virgül damarlar görüldü.

Spesifik bir sendromun diğer tipik klinik bulgularıyla birlikte anjiyofibromların varlığı tanısal destek sağlar. Ancak sistemik bulguların eşlik etmediği sağlıklı bir bireyde, kutanoz anjiyofibromlar tek klinik belirti olduğunda, hastada uzun dönemde ortaya çıkabilecek risklere ilişkin bir ipucu olarak klinik önemleri belirsizdir. Sistemik ve diğer kutanoz bulguların eşlik etmediği izole yüz yerleşimli anjiyofibrom olguları unilateral ve bilateral olmak üzere bildirilmiştir. Bilateral yüz yerleşimli anjiyofibromların, germinal mutasyona bağlı olarak TS'nin nadir görülen tek belirtisi olabileceği ve olasılıkla bazı hastalarda daha sonra başka TS belirtilerinin gelişebileceği; unilateral lezyonların ise somatik bir mutasyondan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.³ Günümüzde, izole, erken başlangıçlı anjiyofibromların herhangi bir sendromla ilişkisi olmadan ortaya çıkıp çıkmayacağını veya herhangi bir sendrom ile

ilişkili bir gendeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelip gelmediğine dair veriler yetersizdir. Bu nedenle izole multipl kutanöz anjiyofibromları olan hastaların ortaya çıkabilecek diğer sistemik bulgular açısından rutin takibe alınması gerektiği görüşünü destekliyoruz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tubanur Çetinarslan; **Tasarım:** Raşit Üstündağ; **Denetleme/Danışmanlık:** Mustafa Turhan Şahin; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Peyker Temiz, Tubanur Çetinarslan, Raşit Üstündağ; **Analiz ve/veya Yorum:** Şule Altuner; **Kaynak Taraması:** Aylin Türel Ermertcan; **Makalenin Yazımı:** Tubanur Çetinarslan, Raşit Üstündağ; **Eleştirel İnceleme:** Mustafa Turhan Şahin, Aylin Türel Ermertcan.

KAYNAKLAR

1. Elifritz J, Krishnan RS, Donnelly H. Numerous fibrous papules of the face unassociated with any genodermatosis. *Dermatol Online J.* 2007;13(4):12. PMID: 18319009.
2. Glicksman JM, Freeman RG. Pearly penile papules. A statistical study of incidence. *Arch Dermatol.* 1966;93(1):56-9. PMID: 5900704.
3. Hunter AG, Nezarati MM, Velsher L. Absence of signs of systemic involvement in four patients with bilateral multiple facial angiofibromas. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(3):657-64. PMID: 20186817.
4. Dulamea AO, Arbune AA, Anghel D, Boscaiu V, Andronesi A, Ismail G. Neurological and Dermatological Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: Report from a Romanian Tertiary Hospital Cohort. *J Clin Med.* 2023;12(20):6550. PMID: 37892688; PMCID: PMC10607726.
5. Vidal A, Iglesias MJ, Fernández B, Fonseca E, Córdido F. Cutaneous lesions associated to multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(7):835-8. PMID: 18435740.
6. DiCicco B, Johnson W, Allred J, Soldano AC, Ramsdell WM. Koenen's tumor and facial angiofibromas in a case of Birt-Hogg-Dubé syndrome: A cutaneous contribution to growing evidence of a relationship with tuberous sclerosis complex. *JAAD Case Rep.* 2016;2(3):196-8. PMID: 27274535; PMCID: PMC4885148.
7. Jaffe AT, Heymann WR, Schnur RE. Clustered angiofibromas on the ear of a patient with neurofibromatosis type 2. *Arch Dermatol.* 1998;134(6):760-1. PMID: 9645657.
8. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Fibropapule multiplex of the nose: a variant of Cowden's disease? *Dermatology.* 1996;192(4):379-81. PMID: 8864382.
9. Behera B, Kumari R, Gochhait D, Sathya AB, Thappa DM. Dermoscopy of adenoma sebaceum. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2S1):S86-S8. PMID: 28087045.
10. Lacarrubba F, Verzi AE, Magnani MV, Ruggieri M, Consentino MC, Micali G. Dermoscopy of facial angiofibromas in Fitzpatrick II-III phototype subjects affected by tuberous sclerosis complex. *Skin Res Technol.* 2023;29(10):e13481. PMID: 37881044; PMCID: PMC10535059.