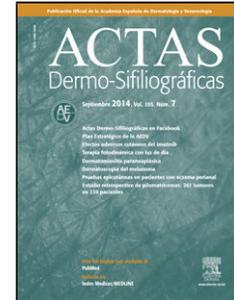


Journal Pre-proof

Refractory Lichen Sclerosus Treated With Fractional CO₂ Laser-assisted Drug Delivery Photodynamic Therapy Using 5-Aminolevulinic Acid: A Case Series

L Mateu-Arrom O. Yélamos C.E. Morales-Munera



PII: S0001-7310(24)00899-8

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.11.009>

Reference: AD 4177

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 25 January 2024

Accepted Date: 2 September 2024

Please cite this article as: Mateu-Arrom L, Yélamos O, Morales-Munera CE, Refractory Lichen Sclerosus Treated With Fractional CO₂ Laser-assisted Drug Delivery Photodynamic Therapy Using 5-Aminolevulinic Acid: A Case Series, *Actas dermosifiliograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.11.009>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4108

Carta científico-clínica

Refractory Lichen Sclerosus Treated With Fractional CO₂ Laser-assisted Drug Delivery Photodynamic Therapy Using 5-Aminolevulinic Acid: A Case Series

[[Artículo traducido]]Liquen escleroso refractario tratado con terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico asistido por láser de CO₂ fraccionado: serie de casos

L. Mateu-Arrom,^{1^*} O. Yélamos,^{1,2^} and C. E. Morales-Munera,^{1,3}

1. Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB SANT PAU), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
2. Servicio de Dermatología, Centro Médico Teknon-Quirónsalud, Barcelona, Spain
3. Servicio de Dermatología, Clínica Dr. Klein, Cardedeu, Barcelona, Spain

Corresponding author:

Laura Mateu-Arrom

E-mail address: lmateuarrom@hotmail.com

Sr. Director:

El *lichen sclerosus* (LS) es una enfermedad mucocutánea inflamatoria crónica¹ que tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes². Los corticosteroides tópicos ultrapotentes (UPTC) no siempre controlan los síntomas, y han sido asociados a efectos adversos locales perjudiciales³, que exacerban los síntomas del LS. Otros enfoques no invasivos tales como la terapia fotodinámica (PDT) o la terapia láser arrojan resultados prometedores^{3,4}. Sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha reportado hasta la fecha la combinación de ambas técnicas.

Realizamos un análisis retrospectivo descriptivo en pacientes que recibían terapia con láser CO₂ microablativo fraccional (FMCL) y PDT para LS refractario en dos departamentos de dermatología diferentes. Se administró la terapia como procedimiento ambulatorio con anestesia tópica, aunque esta modalidad pudo modificar adicionalmente la absorción del fármaco. Inicialmente, realizamos FMCL sobre la zona a tratar utilizando dos dispositivos de láser CO₂, dependiendo de la disponibilidad de cada centro (Tabla 1 Tabla 1), y seguidamente administramos 1 g de 78 mg/g de ácido 5-aminolevulínico (Ameluz[®], Biofrontera, Leverkusen, Alemania) por cada 25 cm² de piel afectada, que se mantuvo ocluida durante 90 min. Seguidamente, se colocó al paciente para exponer al máximo la zona afectada (ej.: con las piernas en abducción y flexión para exponer la zona genital), aplicándose a continuación la lámpara de PDT BF-RhdoLED[®] (Biofrontera) durante 20 min (longitud de onda 630 nm, dosis ligera de 37 J cm⁻²). De ser necesario, se volvió a administrar el tratamiento transcurrido un intervalo de 6 semanas. Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante IGA (Investigator's Global Assessment de 0 a 3), y se clasificó el dolor relacionado con LS utilizando una escala analógica visual (EVA de 0 a 10). También se

solicitó a los pacientes que evaluaran el dolor durante la actividad sexual. Dichas evaluaciones se realizaron antes de la terapia, y transcurridos tres meses de la misma. La satisfacción del paciente con el procedimiento se calificó de 0 a 100. Se compararon los resultados previos y posteriores al tratamiento mediante la prueba Wilcoxon de muestras pareadas. El estudio fue aprobado por el Comité de ética, y todos los pacientes firmaron el formulario de consentimiento informado escrito correspondiente.

Incluimos cinco mujeres. La Tabla 1 ilustra las principales características de las pacientes y las lesiones tratadas. Se observó una reducción significativa de la puntuación IGA entre el inicio (3 [2–3]) y la finalización del tratamiento (0 [0–2]) ($p = 0,01$). La puntuación EVA media previa al tratamiento fue de 10 (8–10), siendo de 3 (0–4) al finalizar el tratamiento, lo cual fue significativamente menor ($p = 0,041$). El nivel medio de satisfacción con el procedimiento fue de 90 (80–100). El tratamiento fue bien tolerado, y no se reportaron episodios adversos graves. En todos los pacientes se reportó la aparición de eritema, edema y costras, de manera leve y transitoria. Dos pacientes eran sexualmente activas antes del tratamiento, experimentando dolor con el acto sexual, y pudieron reanudar la actividad sexual indolora tras finalizar el mismo. No se reportaron recidivas ni presencia de carcinoma de células escamosas en la zona durante el seguimiento a los 36,4 meses (7,2–40,5). La Fig. 1 ilustra los resultados en una paciente tras una sesión de tratamiento.

La PDT focaliza las células inflamatorias, generando especies de oxígeno reactivo intracelular mediante la interacción de un agente fotosensibilizante, dirigido a dichas células, y una longitud de onda ligera adecuada para la activación del agente¹. La PDT impulsa la apoptosis en el tejido diana, sin dañar la piel sana circundante⁵. La PDT ha sido asociada a alivio de los

síntomas subjetivos del LS tales como prurito y dolor, junto con mejora de la calidad de vida de los pacientes⁵.

Por otro lado, la FMCL induce un efecto ablativo superficial en el tejido, a la vez que estimula la producción de colágeno y fibras elásticas. Este proceso ayuda a restaurar el trofismo epitelial y remodela el tejido conectivo de la dermis^{3,4}. Los hallazgos recientes indican que la FMCL aporta beneficios clínicos a un 89% de los pacientes con LS, proporción significativamente superior en comparación con aquellos que utilizan corticosteroides tópicos⁶.

El uso de un láser ablativo fraccionado para incrementar la captación de tratamientos tópicos, denominada vehiculización de fármacos asistida por láser, ha sido ya explorado en diversas enfermedades cutáneas^{7,8}. La combinación de láser CO₂ fraccionado con PDT ha demostrado una mayor efectividad en comparación con PDT en solitario en condiciones tales como queratosis actínica⁹ o carcinoma basocelular¹⁰. Nuestros hallazgos sugieren que la combinación de estas dos técnicas podría producir efectos sinérgicos también en los pacientes con LS, derivados, no sólo de las estructuras cutáneas distintas focalizadas por cada técnica, sino también del potencial de FMCL para realzar la permeación del fármaco, ampliando por tanto los efectos de la PDT⁷.

Puede existir reticencia sobre la tolerabilidad de esta técnica, debido al dolor reportado durante la PDT⁵. Según nuestra experiencia, realizada con anestesia tópica, la combinación de FMCL y PDT es un procedimiento seguro y bien tolerado.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son su diseño retrospectivo, el número limitado de pacientes, y el uso de dos dispositivos de láser diferentes.

Sin embargo, ajustamos los parámetros para crear microcanales de láser similares.

Esta es la primera serie de casos reportada que describe la combinación de FMCL + PDT para tratar el LS refractario. Este enfoque terapéutico parece ser efectivo en términos de mejora de la actividad de la enfermedad y alivio del dolor, incluyendo el dolor durante las relaciones sexuales, sin efectos adversos asociados, lo cual representa una alternativa prometedora para el manejo del LS refractario.

Aprobación ética

Revisado y aprobado por el “Comité de ética de investigación con medicamentos de la Fundació de Gesció Sanitaria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona” (IIBSP-FOT-2023-122).

Consentimiento informado

Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado escrito para la publicación de los datos y/o fotografías.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

OY y CM han recibido ayuda para transporte de Biofrontera. LM declaró la ausencia de conflictos de intereses de cualquier tipo.

Referencias

<BIBL>

<BIB>

1

S Prodromidou F A.

S Chatziioannou F E.

S Daskalakis F G.

S Stergios F K.

S Pergialiotis F V.

AT Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus – a systematic review

JT J Low Genit Tract Dis

V 22

D 2018

P 58-L 65

DOI 10.1097/LGT.0000000000000362

<original_ref>[1] Prodromidou A, Chatziioannou E, Daskalakis G, Stergios K, Pergialiotis V. Photodynamic Therapy for Vulvar Lichen Sclerosus-A Systematic Review. J Low Genit Tract Dis. 2018;22</original_ref>

</BIB>

<BIB>

2

S Qing F C.

S Mao F X.

S Liu F G.

S Deng F Y.

S Yang F X.

AT The efficacy and safety of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for lichen sclerosis: a meta analysis

JT Indian J Dermatol

V 68

D 2023

P 1-L 7

DOI 10.4103/IJD.IJD_925_21

<original_ref>[2] Qing C, Mao X, Liu G, Deng Y, Yang X. The Efficacy and Safety of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Lichen Sclerosis: A Meta Analysis. Indian J Dermatol. 2023;68 (1):1-7.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

3

S Krause F E.

S Neumann F S.

S Maier F M.

S Imboden F S.

S Knabben F L.

S Mueller F M.D.<ET-AL>

AT LASER treatment in gynaecology – a randomized controlled trial in women with symptomatic lichen sclerosus

JT Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol

V 287

D 2023

P 171-L 175

DOI 10.1016/J.EJOGRB.202306003

<original_ref>[3] Krause E, Neumann S, Maier M, et al. LASER treatment in gynaecology - A randomized controlled trial in women with symptomatic lichen sclerosus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023;287:171-175.

</original_ref>

</BIB>

<BIB>

4

S Pagano F T.

S Conforti F A.

S Buonfantino F C.

S Schettini F F.

S Vallone F R.

S Gallo F A.<ET-AL>

AT Effect of rescue fractional microablative CO₂ laser on symptoms and sexual dysfunction in women affected by vulvar lichen sclerosus resistant to long-term use of topic corticosteroid: a prospective longitudinal study

JT Menopause

V 27

D 2020

P 418-L 422

DOI 10.1097/GME.0000000000001482

<original_ref>[4] Pagano T, Conforti A, Buonfantino C, et al. Effect of rescue fractional microablative CO₂ laser on symptoms and sexual dysfunction in women affected by vulvar lichen sclerosus resistant to long-term use of topic corticosteroid: a prospective longitudinal study. Menopause. 2020;27(4):418-422. </original_ref>

</BIB>

<BIB>

5

S Gerkowicz F A.

S Szczepanik-kułak F P.

S Krasowska F D.

AT Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a systematic review of the literature

JT J Clin Med

V 10

D 2021

DOI 10.3390/JCM10235491

<original_ref>[5] Gerkowicz A, Szczepanik-kułak P, Krasowska D. Photodynamic Therapy in the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: A Systematic Review of the Literature. J Clin Med. 2021;10 (23)</original_ref>
</BIB>

<BIB>

6

S Burkett F L.S.

S Siddique F M.

S Zeymo F A.

S Brunn F E.A.

S Gutman F R.E.

S Park F A.J.<ET-AL>

AT Clobetasol compared with fractionated carbon dioxide laser for lichen sclerosus: a randomized controlled trial

JT Obstet Gynecol

V 137

D 2021

P 968-L 978

DOI 10.1097/AOG.0000000000004332

<original_ref>[6] Burkett LS, Siddique M, Zeymo A, et al. Clobetasol Compared With Fractionated Carbon Dioxide Laser for Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. Obstetrics and gynecology. 2021;137</original_ref>

</BIB>

<BIB>

7

S Hsiao F C.Y.

S Yang F S.C.

S Alalaiwe F A.

S Fang F J.Y.

AT Laser ablation and topical drug delivery: a review of recent advances

JT Expert Opin Drug Deliv

V 16

D 2019

P 937-L 952

DOI 10.1080/17425247.2019.1649655

<original_ref>[7] Hsiao CY, Yang SC, Alalaiwe A, Fang JY. Laser ablation and topical drug delivery: a review of recent advances. Expert Opin Drug Deliv. 2019;16 (9):937-952. </original_ref>

</BIB>

<BIB>

8

S Haedersdal F M.

S Erlendsson F A.M.

S Paasch F U.

S Anderson F R.R.

AT Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: a critical review from basics to current clinical status

JT J Am Acad Dermatol

V 74

D 2016

P 981-L 1004

DOI 10.1016/J.JAAD.201512008

<original_ref>[8] Haedersdal M, Erlendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: A critical review from basics to current clinical status. J Am Acad Dermatol. 2016;74</original_ref>

</BIB>

<BIB>

9

S Togsverd-Bo F K.

S Haak F C.S.

S Thaysen-Petersen F D.

S Wulf F H.C.

S Anderson F R.R.

S Hædesdal F M.

AT Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial

JT Br J Dermatol

V 166

D 2012

P 1262-L 1269

DOI 10.1111/J.1365-2133.2012.10893.X

<original_ref>[9] Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Hdesdal M. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial. Br J Dermatol. 2012;166 (6):1262-1269</original_ref>

</BIB>

<BIB>

10

S Lippert F J.

S Šmucler F R.

S Vlk F M.

AT Fractional carbon dioxide laser improves nodular basal cell carcinoma treatment with photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinate

JT Dermatol Surg

V 39

D 2013

P 1202-L 1208

DOI 10.1111/DSU.12242

<original_ref>[10] Lippert J, mucler R, Vlk M. Fractional carbon dioxide laser improves nodular basal cell carcinoma treatment with photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinate. Dermatol Surg. 2013;39 (8):1202-1208. </original_ref>

</BIB>

</BIBL>

Journal Pre-proof

Figura 1 Lesiones inframamarias de *lichen sclerosus* en la paciente nº 1 antes del tratamiento (A, derecha; B, izquierda), antes de la 2ª sesión de láser (C, derecha; D, izquierda) y durante el seguimiento transcurrido un año (E). gr1



Tabla 1 Resumen de las características y resultados de las pacientes, y de los láseres utilizados.

Pa cie nt e	E d ad	Asc end enci a y foto tipo	Loca lizac ión de las lesi one s	[0,5-7]IGA	[0,8-10]Pain VAS	Satis facci ón con el proc edi mie nto	Nº de se sio ne s	Lás er CO ₂	Par ám etr os de FM CL
				Ant es del trat ami ent o	Des pués del trat ami ent o	<i>p</i>	Pre - trat ami ent o	Pos t- trat ami ent o	<i>p</i>

1	7	Cau	Infr	3	0	[7,	10	0	[7,	100	2	Ultr	Ene
	3	cási	ama			0]			0]0			aPu	rgía
		ca,	mari			0.			.04			lse	:
		3	a			01			1			®	150
			izqu									Enc	m
			ierd									ore	J
			a									TM	
												by	De
												Lu	nsi
												me	dad
												nis	:
													3/9
													Sta
													ck:
													1
			Infr	3	0						2		
			ama										
			mari										
			a										
			dere										
			cha										
			Esp	2	0						1		
			alda										

2	6	Cau	Gen	3	2	8	4	90	1	Ultr	Ene
	4	cási	itale							aPu	rgía
		ca,	s							lse	:
	2									®	150
										Enc	m
										ore	J
										TM	
										by	De
										Lu	nsi
										me	dad
										nis	:
											3/9
											Sta
											ck:
											1
3	4	Cau	Gen	2	0	10	0	100	1	Fra	Ene
	5	cási	itale							xis	rgía
		ca,	s							by	:
	2									Cre	32
										ativ	m
										e	J
										lloo	
										da®	Dist
											anc
											ia:
											0,7
											m
											m
											Sta
											ck:
											1

4	5	Cau	Gen	3	1	10	3	90	2	Fra	Ene
	2	cási	itale							xis	rgía
		ca,	s							by	:
	3									Cre	30–
										ativ	42
										e	m
										lloo	J
										da [®]	Dist
											anc
											ia:
											0,7
											m
											m
											Sta
											ck:
											1
