T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

MİKOZİS FUNGOİDES ÖN TANISI DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA DERMOSKOPİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rumeysa CALP GÜLSEVİNÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Rümeysa CALP GÜLSEVİNÇ

Anabilim Dalı : Deri ve Zührevi Hastalıkları

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Dr. Öğr. Grv. Handan BİLEN 01.07.2021

Sınav tarihi: 11 / 10/ 2023

Tezin Konusu ve Başlığı : Mikozis Fungoides Ön Tanısı Düşünülen Hastalarda Dermoskopik Bulguların Değerlendirilmesi

Belirlenme Tarihi : 03.01.2023

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☐ Klinik Çalışmalar ☒Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Dr.Öğr.Üyesi Handan BİLEN	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Erdal PALA	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Merve HATUN ERKAYMAN	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
RESİMLER DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Mikozis Fungoides 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etiyopatogenez 3
2.1.5. Klinik 4
2.1.6. Klinik Varyantlar 5
2.1.6.1. Folikülotropik MF 5
2.1.6.2. Pagetoid Retiküloz (Woringer-Kolopp hastalığı) 5
2.1.6.3. Granülomatöz Gevşek Deri 6
2.1.7. Diğer Klinik Alt Tipler 6
2.1.7.1. Eritrodermik MF 6
2.1.7.2. Hipopigmente MF 6
2.1.7.3. Hiperpigmente MF 7
2.1.7.4. Siringotropik MF 7
2.1.7.5. İktiyoziform MF 7
2.1.7.6. Poikilodermik MF 7
2.1.7.7. Papüler ve Pitriasis Likenoides-Benzeri MF 8
2.1.7.8. MF Palmaris et Plantaris 8
2.1.7.9. Pigmente Purpura Benzeri MF 8
2.1.7.10. Vezikülobüllöz MF 9
2.1.7.11. Verrüköz MF 9

2.1.7.12. İntersitisyel MF 9
2.1.8. Histopatoloji 10
2.1.9. Tanı ve Evreleme 11
2.1.10 Ayırıcı Tanı 14
2.1.11. Tedavi 15
2.2. Dermoskopi 15
2.2.1. Giriş ve Tanım 15
2.2.2. Kullanılan Aletler ve Uygulama Tekniği 16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 17
3.1. Etik Kurul 17
3.2. Çalışma Dizaynı 17
3.2.3. Videodermoskopi Uygulama Tekniği 18
3.2.4. Histopatolojik Örnekleme ve Değerlendirme 19
3.2.5. Bulguların Değerlendirilmesi 20
3.2.6. İstatistiksel Analiz 20
3.2.7. Çıkar Çatışması 20
4. BULGULAR 21
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ 57
KAYNAKÇA 59

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Erken evre mikozis fungoides tanısında algoritma 12
Tablo 2. Mikozis fungoides TNMB Sınıflaması 13
Tablo 3. MF ve SS klinik evreleme..... 14
Tablo 4. Mikozis fungoideste lenf nodlarının histopatolojik sınıflaması..... 14
Tablo 5. Hastalarda gözlenen dermoskopik özellikleri 26
Tablo 6. MF ile ilişkili dermoskopik bulgular..... 27
Tablo 7. MF ile ilişkili histopatolojik bulgular 33
Tablo 8. MF tanısı konulan vakaların histopatolojik özellikleri 34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Grupların hastalık dağılımı 21
Şekil 2. Grupların yaş dağılımları 22
Şekil 3. Katılımcıların hastalık gruplarına göre cinsiyet dağılımı 22
Şekil 4. Grupların kaşıntı semptomu ile ilişkisi 23
Şekil 5. Grupların hastalık süresi 23

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Evre IA MF hastasında eritemli skuamlı plak lezyon (A) ve dermoskopik muayenesinde; noktasal damarlar, lineer damar, eritemli zemin, beyaz skuam (B) 28

Resim 2. MF tanısı konulan hastanın gövdesindeki eritemli plak lezyon (A) ve dermoskopik muayenesinde; noktasal, lineer, spermatozoa benzeri damarlar (B) 29

Resim 3. MF tanısı konulan hastanın gövdesinde hiperpigmente zeminde, anuler, eritemli, infiltre plak (A) ve dermoskopik muayenesinde; hiperpigmente zemin rengi 30

Resim 4. MF tanısı konulan hastanın gövdesinde eritemli, skuamlı, infiltre plak lezyon (A) dermoskopik muayenesinde; sarı-turuncu yama, noktasal, lineer, spermatozoa benzeri damarlar (B) 31

Resim 5. MF tanısı konulan hastanın gövdesinde eritemli, hiperpigmente, infiltre plak lezyon (A) dermoskopik muayenesinde; hiperpigmente yama, noktasal, lineer, spermatozoa benzeri damarlar (B) 32

Resim 6. a: Dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, **b:** Dermistekinden daha büyük intraepidermal halolu atipik lenfosit, **c:** Papiller dermal fibrozis, **d:** Pagetoid epidermotropizm (H&E, x400) 35

Resim 7. a: Yuvarlak damar ve dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, **b:** Lineer damar (H&E, x400) 36

Resim 8. Papiller dermal alanda bant tarzında CD4 ile nükleer pozitif boyanan T lenfositler infiltrasyonu (x100) 37

Resim 9. Aynı kesitte CD4 ile nükleer pozitif boyanan T lenfositlerin CD7 ile boyanma kaybı (x100) 38

Resim 10. Aynı kesitte CD4 ile nükleer pozitif boyanan T lenfositlerin CD5 ile boyanma kaybı (x100) 39

Resim 11. a: dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, **b:** spermatozoa benzeri damar (H&E, x200) 40

Resim 12. a: Bazal vakuolizasyon, **b:** pagetoid epidermotropizm, **c:** baziler sıralı atipik lenfositler (H&E, x200) 41

Resim 13. a: Parakeratoz, **b:** Dermoepidermal bant tarzında likenoid infiltrasyon (H&E, x100) 42
Resim 14. a: Eritrosit ekstravazasyonu (H&E, x200) 43
Resim 15. a: Dermal pigment inkontinansı (H&E, x400) 44
Resim 16. a: Pagetoid infiltrasyon gösteren lenfositler (H&E, x100) 45
Resim 17. a: Pautrier mikroabseleri (H&E, x200) 46
Resim 18. a: Pautrier mikroabsesi (H&E, x400) 47
Resim 19. a: Pigment inkontinansı **b:** Papiller dermal ödem (H&E, x100) 48
Resim 20. CD4 ile nükleer pozitif boyanan T lenfositler (x100) 49
Resim 21. CD4 ile nükleer pozitif boyanan T lenfositlerin CD8 ile boyanması (x100) 50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKATO : Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu

EORTC : Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü

FMF : Folikülotropik Mikozis Fungoides

GMD : Granülomatöz Gevşek Deri

HLA : İnsan lökosit antijen

HTLV : Human T lenfotropik virüs

IFN-γ : İnterferon gama

IL : İnterlökin

IMF : İnterstisyel mikozis fungoides

ISCL : Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği

KTHL : Kutanöz T hücreli lenfoma

MF : Mikozis fungoides

NCCN : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NCI : Ulusal Kanser Enstitüsü

NPD : Nonpolarize dermatoskop

PD : Polarize dermoskopi

PLEVA : Pitriazis Likenoides Et Varioliformis Akuta

PLK : Pitriazis Likenoides Kronika

PPD : Pigmente Purpurik Dermatoz

SS : Sezary Sendromu

STMF : Siringotropik Mikozis Fungoides

TCR : T hücre reseptör

Th1 : T helper 1 hücresi

Th2 : T helper 2 hücresi

UKLB : Uluslararası Kutanöz Lenfomalar Birliği

VD : Videodermoskopi

VYA : Vücut Yüzey Alanı

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN, Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA, Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ERKAYMAN ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KARACA URAL'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim sürecimin yanında tez sürecinde de gösterdiği anlayış ve verdiği destek için tez danışmanım olan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN'e ayrıca teşekkür ederim.

Tez sürecimde verdiği destek için Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ'a da ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık süreci boyunca yanımda olan Dr.Hatice GENCER, Dr.Ebru KARAKAŞ, Dr. Merve BİNGÖL, Dr.Büşra SOLAK, Dr.Rabia YAMAK, Dr. Melike GÜVEN, Dr.Betül GÖKÇEK, Dr.Sanem ÇOLAK, Dr.Gizem KUYUMCU, Dr. Ceren ÖZAĞAÇHANLI ve diğer mesai arkadaşlarıma dostlukları ve yardımları için teşekkür ediyorum.

Hayatımın her anında yanımda olan, beni ileriye taşıyan her adımımda beni yüreklendiren, üzerimde büyük emekleri olan babam Ahmet CALP, annem Fatma CALP, kardeşlerim Nur CALP ve M. Mehmet CALP'a sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Rumeysa CALP GÜLSEVİNÇ

ÖZET

Mikozis Fungoides Ön Tanısı Düşünülen Hastalarda Dermoskopik Bulguların Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Dermoskopi; melanositik ve melanositik olmayan lezyonları değerlendirmek için kullanılan, noninvaziv bir inceleme yöntemidir. İnflamatuar dermatozlarda, dermoskopik inceleme; histopatolojik tanı öncesinde ayırıcı tanı açısından yönlendirici olmaktadır. Erken evre mikozis fungoides (MF), inflamatuar dermatozları taklit edebilir. MF tanısı, özellikle erken evrede zordur ve genellikle klinikopatolojik korelasyona dayanır. Histopatolojik bulgular da belirsiz olabileceği için MF tanısı lezyonların başlangıcından ortalama 4-5 yıl sonra konulabilmektedir. MF ve infamatuar dermatozlarda, dermoskopi ve histopatoloji korelasyonu hakkında yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda MF ön tanısı düşünülen hastaların dermoskopik bulgularının değerlendirilmesi, MF tanısı klinikopatolojik olarak konmuş henüz tedavi başlanmamış hastaların dermoskopik ve histopatolojik bulgularının korelasyonu, MF tanısı klinikopatolojik olarak konmuş henüz tedavi başlanmamış hastalar ile inflamatuar dermatoz tanısı klinikopatolojik olarak konmuş henüz tedavi başlanmamış hastaların dermoskopik bulgularının karşılaştırılması, MF ön tanısı düşünülen hastalarda biyopsi için en karakteristik lezyonun tespitinde dermoskopinin kullanılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 01.12.2021 – 01.12.2022 tarih aralığında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan MF ön tanısı düşünülen tüm hastalar çalışmamıza dahil edildi. 50 hastanın dahil edildiği çalışmamız tanımlayıcı-kesitsel prospektif bir çalışmadır. Dermatolojik muayene sonrası MF şüphesi düşünülen lezyonlar nonpolarize dermoskop (NPD) olan FotoFinder® dermoscope x10 (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Almanya) kullanılarak değerlendirildi. Hastaların dermoskopik bulguları her lezyon için zemin rengi, damarlanma (noktasal damar, lineer damar, spermatozoa benzeri damar), skuam, sarı-turuncu yama ve diğer ek bulgular açısından değerlendirildi. Klinik olarak en karakteristik lezyondan (kırmızımsı-kahverengi, atrofik yamalar, ince skuamlı, eritemli, infiltre plaklar) biyopsi alındı. Biyopsi alınacak alanın dermoskopik

görüntüsü kaydedildi. Alınan biyopsi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji bölümünde histopatolojik olarak değerlendirildi. Hastalarda MF tanısı dermatolojik muayene bulguları ve histopatolojik bulguları bir arada değerlendirilerek son güncel kılavuza göre (EORTC) konuldu. Hastaların klinik, dermoskopik ve histopatolojik fotoğrafları dijital ortama kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 31'i kadın (%62), 19'u (%38) erkek idi.

50 hastadan sekizi MF, 42'si MF dışı inflamatuar dermatoz olarak değerlendirildi. İnflamatuar dermatozlar arasında; likenoid dermatit, dermatit(diğer), parapsöriazis, morfea ve pigmente purpurik dermatoz tanıları mevcuttu.

MF tanısı alan hastalarda dermoskopik olarak sarı-turuncu yama ve spermatozoa benzeri damar varlığı, MF dışı tanı alan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 6). MF tanısı alan hastalarla, MF dışı tanı alan hastalar arasında; noktasal damar, beyaz skuam açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p>0.05$)**.** İnflamatuar dermatoz tanısı alan hastalarda dermoskopik olarak gözlemlediğimiz sarı skuam MF tanısı alan vakalarda gözlemlenmedi. Zemin rengi değerlendirildiğinde, MF tanısı alan hastalarla, MF dışı tanı alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). MF tanısı alan hastalarda gözlemlediğimiz diğer dermoskopik bulgular; beyaz yapısız alan, kahverengi yapısız alan, kırmızı dot ve globul olup, inflamatuar dermatozlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda erken evre MF tanısı alan hastalarda dermoskopik muayene bulgularından; spermatozoa benzeri damar ve sarı turuncu yama, inflamatuar dermatoz tanısı alan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir($p<0.05$). Erken evre MF için uygun lokalizasyondaki şüpheli lezyonlar için en ideal biyopsi alanı seçilirken bu bulguların özellikle gözönünde bulundurulmasının tanısal değeri yükselteceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: dermoskopi, mikozis fungoides, parapsöriazis, morfea, dermatit, likenoid dermatit, inflamatuar dermatozlar

ABSTRACT

Evaluation of Dermoscopic Findings in Patients Considered With A Preliminary Diagnosis of Mycosis Fungoides

Introduction and aim: Dermoscopy is a noninvasive examination method used to evaluate melanocytic and non-melanocytic lesions. Dermoscopic examination is a guide in terms of differential diagnosis before histopathological diagnosis of inflammatory dermatoses. Early-stage mycosis fungoides (MF) can mimic inflammatory dermatoses. Diagnosis of MF is difficult, especially in the early stage, and generally relies on clinicopathological correlation. Since histopathological findings may be unclear, the diagnosis of MF can be made approximately 4-5 years after the onset of the lesions. There are a limited number of studies on the correlation of dermoscopy and histopathology in MF and inflammatory dermatoses.

In our study, we evaluated the dermoscopic findings of patients with a preliminary diagnosis of MF, the correlation of dermoscopic and histopathological findings of patients who were diagnosed with MF clinicopathologically and whose treatment was not started yet, and the comparison of the dermoscopic findings of patients who were diagnosed with MF clinicopathologically and whose treatment was not started yet, and the patients who were diagnosed with inflammatory dermatosis clinicopathologically and whose treatment was not started yet. It is aimed to use dermoscopy to detect the most characteristic lesion for biopsy in patients with a preliminary diagnosis.

Materials and Methods: All patients with a preliminary diagnosis of MF who applied to the Atatürk University Faculty of Medicine Dermatology and Venereology outpatient clinic between 01.12.2021 and 01.12.2022 were. Our study, which included 50 patients, is a descriptive-cross-sectional prospective study. After dermatological examination, lesions suspected of MF were evaluated using a non-polarized dermoscope (NPD), FotoFinder® dermoscope x10 (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Germany). Dermoscopic findings of the patients were evaluated for each lesion in terms of background color, vascularity (point vessel, linear vessel,

spermatozoa-like vessel), scale, yellow-orange patch and other additional findings. A biopsy was taken from the most clinically characteristic lesion (reddish-brown, atrophic patches, finely scaly, erythematous, infiltrated plaques). The dermoscopic image of the area which is biopsied was recorded. The biopsy was evaluated histopathologically in the Medical Pathology Department of Atatürk University Faculty of Medicine. The diagnosis was made according to the latest updated guideline (EORTC) by evaluating dermatological examination findings and histopathological findings together. Clinical, dermoscopic and histopathological photographs of the patients were digitally recorded.

Results: 31 of the 50 patients included in the study were female (62%) and 19 (38%) were male.

Eight of the 50 patients were evaluated as MF and 42 as non-MF inflammatory dermatosis. Among ınflammatory dermatoses; there were diagnoses of lichenoid dermatitis, dermatitis (other), parapsoriasis, morphea and pigmented purpuric dermatosis.

Dermoscopically, it was discovered that patients with MF had significantly more spermatozoa-like vessels and yellow-orange patches than those with non-MF. ($p<0.05$) (Table 7). There was no statistically significant difference between patients with MF and those without MF in terms of punctate vessels or white scale. ($p>0.05$). The yellow scale observed dermoscopically in patients with inflammatory dermatosis was not observed in cases with MF. No statistically significant difference was found between patients with MF and patients without a diagnossis MF ($p>0.05$). Additional dermoscopic findings observed in patients with MF included white structureless area, brown structureless area, red dot and globule. However, there was no statistically significant difference found between patients with and without a diagnosis of MF ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, early-stage Mycosis fungoides patients had statistically substantially greater levels of dermoscopic features than patients with other inflammatory dermatoses (p 0.05), such as spermatozoa-like veins and a yellow or orange patch. It is believed that utilise the previously described dermoscopic features in combination with a decision to biopsy suspicious lesions will improve the diagnostic value of the procedure.

Keywords: dermoscopy, mycosis fungoides, parapsoriasis, morphea, dermatitis, lichenoid dermatitis, inflammatory dermatoses

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) deride yerleşmiş, malign T lenfosit proliferasyonu sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur ve tüm primer kutanöz lenfomaların %75-80'ini oluştururlar. MF en yaygın KTHL olup, tüm primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %50-65'ini oluşturur(1). MF tanısını koymak özellikle erken evrede zordur ve genellikle klinikopatolojik korelasyona dayanır. Erken yama evre MF'de tipik olarak, bazen kaşıntılı olabilen, değişik boyutlarda, eritemli, ince skuamlı lezyonlar gözlenmektedir. Bu erken lezyonlarda değişik derecelerde atrofi gözlenebilmekte; alacalı hipo-hiperpigmentasyon, atrofi ve telenjiektaziden oluşan poikilodermik bir varyant oluşabilmektedir. Başlangıçtaki deri lezyonları güneşten korunan alanlarda yerleşme eğilimi gösterirler. Lezyonlar progresyon gösterir ve anuler, polisiklik ve tipik at nalı şeklinde konfigürasyon gösterebilen, giderek büyüyen, daha infiltre, kırmızımsı-kahverengi, skuamlı plaklar gelişir. Dermatolojide büyük taklitçilerden biri olarak bilinen MF, hem klinik hem de histopatolojik olarak parapsoriazis, egzama, psoriyazis gibi birçok hastalık ile karışır ve tanı için tekrarlayan biyopsilere ihtiyaç duyulmaktadır(1,2). MF tanısı lezyonların başlangıcından ortalama 36 ay sonra konulabilmektedir(3). Bu nedenle tanıda yardımcı olabilecek ek yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Dermoskopi; genel dermatolojide cilt lezyonlarının değerlendirilmesi için tıbbi öykü ve klinik muayene gibi iyi bilinen klinik teşhis adımlarını takip eden ve tamamlayan değerli bir noninvaziv yöntem olarak kabul edilmektedir. Psöriazis, liken planus, morfea, liken sklerozus gibi birçok inflamatuar hastalığın tanısında dermoskopi kullanılabilir(4). Literaturde inflamatuar dermatozlarda histopatolojik bulguların ve dermoskopik özelliklerin korelasyon gösterebildiğine dair veriler mevcuttur(4,5). Erken evre MF dermoskopisi ve histopatolojik korelasyonuna ilişkin az sayıda yapılmış çalışma mevcuttur(6,7).

Çalışmamızda MF ön tanısı düşünülen hastaların dermoskopik bulgularının değerlendirilmesi, MF tanısı klinikopatolojik olarak konulmuş ancak henüz herhangi bir tedavi başlanmamış hastaların dermoskopik ve histopatolojik bulguların korelasyonu, MF tanısı klinikopatolojik olarak konulmuş ancak henüz herhangi bir tedavi almamış hastalar ile inflamatuar dermatoz tanısı klinikopatolojik olarak konmuş

henüz tedavi başlanmamış hastaların dermoskopik bulgularının karşılaştırılması, MF ön tanısı düşünülen hastalarda biyopsi için en karakteristik lezyonun tespitinde dermoskopinin kullanılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikozis Fungoides

2.1.1. Tanım

MF, en yaygın KTHL olup tüm primer kutanöz lenfomaların yaklaşık yarısını oluşturur. MF klasik Albert-Bazin tipi ve diğer klinikopatolojik varyantlardan oluşur. Gövdenin güneş görmeyen bölgelerini tutan yama ve plaklar ile karakterize bir hastalıktır. MF sıklıkla deride yerleşen hafıza CD4+ T hücrelerinin klonal proliferasyonu ile gelişir(8).

2.1.2. Epidemiyoloji

MF insidansı, bölgesel değişikliklerle beraber, global verilere göre 5-6/1.000.000 olup nadir görülen bir hastalıktır(9). Türkiye'de bu konuda bir veri bulunmamaktadır. Erkekler kadınlara göre daha sık etkilenmektedir; kadın erkek oranı 1.6:1 ve 2:1'dir. MF genellikle 55-60 yaşlarında görülmesine rağmen çocuklarda ve gençlerde de görülebilmektedir(1). Çocuk yaşlarda görülen MF vakaları, tüm MF vakalarının %0.5 -7'sini oluşturur(10).

2.1.3. Etiyopatogenez

Mikozis fungoidesin etiyolojisi net olarak bilinmemekle beraber bazı teoriler üzerinde durulmaktadır; çevresel, genetik, immünolojik, etmenlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. MF'nin, deride kontrolsüz klonal proliferasyonla yardımcı bellek T hücrelerinin birikmesine bağlı, kronik antijenik uyarımdan kaynaklandığına inanılmaktadır. MF lezyonlarında spesifik olarak, antijen sunan hücre ligandları B7 ve CD40 ve bunların ilgili T hücresi kostimülatör ligandları CD28 ve CD40L'nin artmış olduğu bulunmuştur(11).

Çevresel faktörlerden; aromatik hidrokarbonlara maruziyeti olanlarda veya kağıt endüstrisinde çalışanlarda MF risk artışı olabileceği bildirilmiştir(12). Obezite,

40 yıldan uzun süreli sigara içiciliği, ailede multipl miyelom öyküsü, 10 yıldan fazla egzama öyküsü olanlarda, çiftçilik, boyacılık, orman işçiliği ve marangozluk gibi meslek gruplarında MF için risk artışı olduğu gösterilmiştir. Hafif fiziksel aktivitenin ise riski azalttığı bildirilmiştir(13). Çeşitli enfeksiyoz ajanların da MF etyolojisindeki rolü üzerinde durulmuştur. *Staphylococcus aureus* ve ilişkili enterotoksinlerin de MF'de etiyolojik bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır(14). Human T lenfotropik virüs 1'in (HTLV-1) MF etyolojisinde rolüne ilişkin kanıt bulunamamıştır(15).

MF etyolojisinde genetik olarak; MLL3 (KMT2C), TP53, PLCG1 genlerinde mutasyon tanımlanmıştır(16,17). Ailesel MF vaka raporları ve MF ile ilişkili spesifik insan lökosit antijen (HLA) sınıf II allellerinin saptanması, genetik faktörlerin MF gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir(18).

MF'de malign CD4+ T hücreleri ve reaktif CD8+ T hücrelerinin infiltrasyonu görülür. CD8+ T hücreleri hem antitümoral etki hem de direkt sitotoksik etki gösterirler (16). Erken aşamada yardımcı T helper hücre 1'in (Th1) sitokin paterni baskın iken, ileri evrelerde CD4+ T hücreler kademeli bir artışı gösterir ve T helper hücre 2'nin (Th2) sitokin paterni baskın hale gelir. Bu durum CD8+ aracılı immün yanıt ve anti-tümör cevabın kaybını gösterir ve hastalığın ilerlemesine neden olur(19). Th2 sitokinleri olan interlökin (IL)-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 ekspresyonlarında artış; TH-1 sitokinleri olan IL-2, IL-12 ve interferon gama (IFN-γ) ekspresyonunda ki azalma ile eş zamanlı gerçekleşir(16-18). Th-1 farklılaşması için gerekli olan STAT4 aktivitesi, erken aşamada artarken, hastalığın Th2 fenotipini kazandığı daha sonraki klinik aşamalarında kaybolur(22). Azalmış STAT4 ve FOXP3 progresif hastalıkla ilişkilidir(23).

2.1.5. Klinik

Klinik olarak en sık klasik MF (Alibert-Bazin tipi) görürülür; genellikle yama evresinden plak evresine, plak evresinden tümör evresine progresyon gösterir. Tümoral evrede yama, plak ve tümör lezyonları bir arada görülebilir. MF lezyonları genellikle gövde, uyluk gibi güneşten korunan bölgelerde yerleşir. MF plakları ince skuamlı, kırmızı-kahverengi, infiltre, irregüler lezyonlarla karakterizedir(24). Bu

erken lezyonlarda değişik derecelerde atrofi, hipo-hiperpigmentasyon ve telenjiektaziden oluşan poikilodermik bir varyant oluşabilmektedir. Lezyonlar progresyon gösterdikçe; anuler, polisiklik ve at nalı şeklinde konfigürasyon gösterebilen, giderek büyüyen, daha infiltre, kırmızımsı-kahverengi, skuamlı plaklar gelişir. Lezyonlara kaşıntıda eşlik edebilir(8).

2.1.6. Klinik Varyantlar

Dünya Sağlık Örgütü-Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (WHO-EORTC), klasik MF dışında folikülotropik MF, pagetoid retiküloz ve granülomatöz gevşek deri olmak üzere üç farklı, klinik davranışa ve prognoza sahip tip tanımlamıştır. Ek olarak, klasik MF'ye benzer klinik davranış gösteren çok sayıda varyant vardır(2).

2.1.6.1. Folikülotropik MF

Folikülotropik mikozis fungoides (FMF), WHO ve EORTC tarafından klasik MF'nin bir varyantı olarak kabul edilir. Erkeklerde daha sık görülür(25). Yetişkinlerde daha sık görülmekle birlikte, çocuk vakalar da bildirilmiştir(26). Erken FMF' de gövde ve ekstremitelerde yerleşen, kaşıntılı, folikül kaynaklı yama veya düz plaklar, keratozis pilaris benzeri lezyonlar, milia benzeri lezyonlar, akneiform lezyonlar ve alopesi görülür(27).

FMF histopatolojisinde, eozinofiller, plazma hücreleri, atipik lenfositleri içeren; perifoliküler, perivasküler ve periadneksal dermal infiltratlarlar gözlenir. Bazı durumlarda hem foliküler epitelde hem de ekrin ter bezlerinde belirgin infiltrasyon vardır. Genellikle foliküler epitelin müsinöz dejenerasyonu (foliküler müsinoz) eşlik eder (28).

2.1.6.2. Pagetoid Retiküloz (Woringer-Kolopp hastalığı)

MF'nin nadir bir çeşidi olup yavaş ilerleyen seyri nedeniyle, sıklıkla yanlış tanı konulur. Her yaş grubunda görülebilen pagetoid retiküloz; ekstremitelerde, soliter, eritemli, hiperkeratotik bir plak olarak ortaya çıkar(29). Orta yaşlı erkeklerde daha sık

görülür. Lokalize pagetoid retiküloz histopatolojisinin, MF histopatolojisinden farkı; atipik lenfositlerde artmış hiperkeratoz ve belirgin epidermotropizmdir(30).

2.1.6.3. Granülomatöz Gevşek Deri

Granülomatöz gevşek deri (GMD), belirgin bir granülomatöz infiltrat ile karakterize, MF' nin nadir görülen bir histopatolojik varyantıdır. Hastalar yamalar, plaklar, tümörler, eritroderma, poikilodermatöz yamalar ve granüloma anüler benzeri lezyonlarla başvurabilir. Aksilla ve inguinal bölgeye yerleşen, sınırlı, gevşek deri alanları ile karakterizedir. GMD'li hastalar sekonder lenfoid neoplazilerin gelişimi için risk altındadır ve ömür boyu takip gerekir(31–33).

2.1.7. Diğer Klinik Alt Tipler

Klasik MF'e benzer klinik davranış sergileyen diğer tipler; eritrodermik, hipopigmente, hiperpigmente, siringotropik, iktiyoziform, poikilodermik, likenoid/papüler, palmoplantar, pigmente purpura benzeri, büllöz/veziküler, hiperkeratotik/verrüköz, interstisyel, olarak tanımlanmıştır(34).

2.1.7.1. Eritrodermik MF

Klasik MF tanısı olan hastada, eritrodermi tablosunun eklenmesiyle karakterizedir. Eritrodermi, vücut yüzey alanının %90'ından fazlasını tutan, eritem ve skuam olarak tanımlanır(35). Sezary sendromundan (SS) ayrı bir antite olarak kabul edilir. SS ile ayrımı; periferik kan tutulumunun olmaması veya minimal olması ile yapılır. Lenfadenopatiye nadiren rastlanır. Cilt tutulumu hafif eritemden; avuç içi ve ayak tabanlarında keratoderma ve fissürlerin olduğu, eksfolyatif eritrodermaya kadar değişebilir(11).

2.1.7.2. Hipopigmente MF

Hipopigmente MF; sıklıkla genç erişkin ve çocuklarda, koyu tenli bireylerde görülür. Gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarına yerleşen, hipopigmente,

bazen vitiligo benzeri bir görünüme sahip lezyonlar görülür. Hipopigmente lezyonlara, klasik MF'de görülen lezyonlar da eşlik edebilir. Tedavi sonrasında hipopigmente lezyonlarda, repigmentasyon görülebilir. Genellikle iyi prognozludur(36,37).

2.1.7.3. Hiperpigmente MF

Hiperpigmente MF, sıklıkla koyu tenli hastalarda görülen, MF'nin atipik bir klinik varyantıdır. Hiperpigmente lezyonlar tek bulgu olabilir. Hiperpigmente lezyonlara; hipopigmente lezyonlar, klasik MF' de görülen lezyonlar eşlik edebilir(38). Histopatolojik olarak hiperpigmente MF'li hastalarda; atipik lenfositlerin epidermotropizmi, bazal hiperpigmentasyon, dermiste pigment inkontinansı görülür. Klinik seyri yavaş ilerler(39).

2.1.7.4. Siringotropik MF

WHO-EORTC sınıflandırmasında (2004 yılı), siringotropik MF (STMF), FMF'nin alt tipi olarak sınıflandırmıştır. Bir çalışmada, ayrı ayrı sınıflandırılmaları gerektiği savunulmuş, FMF ve STMF arasında hastalığa özgü sağ kalım açısından farklılıklar bulunmuştur. STMF' de; punktat eritemli, foliküler papüller, alopesik yama ve plaklar görülür(40). STMF, FMF ve eşzamanlı STMF ve FMF'li hastalarda sonuçları değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır(41).

2.1.7.5. İktiyoziform MF

İktiyoziform MF, nadir görülen MF varyantıdır. Klinikte iktiyoziform lezyonların yanı sıra hipopigmente, ülseratif lezyonlar da görülebilir. Histopatolojik incelemede, iktiyoz vulgarisi düşündüren; parakeratoz, kompakt ortokeratoz, granüler tabakada incelme görülür(42–44).

2.1.7.6. Poikilodermik MF

Poikilodermik MF, tipik olarak kıvrım bölgelerini ve gövdeyi tutan, hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon, atrofi, telenjiektazi alanlarını içeren büyük

plaklarla karakterize edilen, MF'nin klinik bir varyantı olarak kabul edilmiştir. Klasik MF'ye kıyasla erken yaşta başlar. Klinik seyri yavaş ilerler. Histopatolojik olarak, klasik MF'ye benzer özellikler görülür, ek olarak; epidermal atrofi, bazal hidropik dejenerasyon ve ilişkili interfaz dermatiti, pigment inkontinansı, telanjiektatik damarlar izlenebilir(45,46).

2.1.7.7. Papüler ve Pitriasis Likenoides-Benzeri MF

Papüler MF klinik olarak başlangıç aşamasındaki MF'nin klasik eritematöz-skuamöz lezyonlarından farklı eritematöz, kaşıntısız ve kronik papüler döküntü ile başlar(47). Literaturde az sayıda papüler MF ve Pitriasis Likenoides benzeri MF bildirilmiştir. Papüler MF, lenfomatoid papülloz ve lenfomatoid pityriasis likenoides'in, ortak klinik ve patolojik özelliklere sahip üç ayrı antite yerine, patofizyolojik bir sürekliliği temsil edebileceği düşünülmektedir(48–50).

2.1.7.8. MF Palmaris et Plantaris

MF palmaris et plantaris, primer veya ağırlıklı olarak palmoplantar yüzeyleri etkileyen nadir bir MF varyantıdır. Dishidrotik egzama, palmoplantar psoriasis, kontakt egzama, sekonder sifiliz, hiperkeratotik liken planus ve dermatofitozların ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekir. Avuç içlerinde ve ayak tabanlarında hiperkeratotik, fissürlü, eritemli yama ve plaklar görülür. Tırnak distrofisi eşlik edebilir. Histopatolojik olarak, üst dermiste bant şeklinde lenfosit infiltrasyonu, epidermiste serebriform çekirdekler ve pautrier mikroapseleri ve epidermotropizm görülür. Tedaviye dirençli edinsel palmoplantar keratodermisi olan hastalarda çoklu biyopsi alınmalıdır(51–53).

2.1.7.9. Pigmente Purpura Benzeri MF

MF'nin hem yetişkinlerde hem de çocuklarda bildirilen nadir klinikopatolojik varyantı olup; purpurik lezyonlar ve sarı-kahverengi renk değişikliği ile kendini gösterir. Pigmente purpura benzeri MF lezyonları, pigmente purpurik dermatozdan (PPD) farklı olarak; geniş dağılım gösterirler. PPD'de lezyonlar genellikle bacaklarla

sınırlıdır ve klasik MF lezyonları eşlik eder(52–54). PPD ve MF arasında benzer histopatolojik bulgular olmasına rağmen, dermistekinden daha büyük intraepidermal lenfositlerin yanı sıra dermiste atipik lenfositlerin ve papiller dermal fibrozisin varlığı MF tanısını destekler. MF vakalarında yaygın bir bulgu olan CD7 boyamasında azalma PPD vakalarında da görülebilir; ancak bu bulgu, monoklonalite gibi daha az görülür(57–59).

2.1.7.10. Vezikülobüllöz MF

Vezikülobüllöz MF yaşlı kişilerde görülür. Klinik olarak; normal deride, eritematöz bir zeminde veya tipik MF plakları ve tümörleri içinde görünen sarkık veya gergin, genellikle çok sayıda veya hatta jeneralize büller ve veziküller görülür. Büllere tipik MF lezyonları eşlik ediyorsa veya hastalarda özgeçmiş öyküsünde MF'yi düşündüren bir bulgu varsa, MF tanısı kolayca konulabilir. Aksi takdirde tanı koymak zorlaşabilir. Histopatolojik olarak, MF'nin tüm özellikleri vezikülobüllöz varyantta görülür. Büller; subkorneal, intraepidermal ve subepidermal oluşabilir. Bül oluşumunun mekanizması net değildir. Akantoliz görülebilmesine rağmen, hem direkt hem indirekt immünofloresan çalışmaları negatiftir(60,61).

2.1.7.11. Verrüköz MF

Verrüköz MF, nadir görülen bir MF varyantıdır. Alt ekstremite, yüzde ve gövdede, hiperkeratotik ve verrüköz lezyonlar görülür. Palmoplantar MF ile bir arada bulunabilir. Klasik MF lezyonları eşlik edebilir(62,63).

2.1.7.12. İntersitisyel MF

İnterstisyel mikozis fungoides (IMF), MF'nin nadir görülen bir histopatolojik varyantıdır ve başta interstisyel granüloma anulare, enflamatuar morfea ve interstisyel granülomatöz dermatit olmak üzere diğer enflamatuar dermatozları taklit edebilir. Literatürde IMF'nin sadece küçük serileri ve sporadik vaka raporları tanımlanmıştır. Histopatolojik olarak; multinükleer dev hücreler, granülomlar veya interstisyel histiyosit infiltratı ile birlikte neoplastik T hücreleri görülür(63–66).

2.1.8. Histopatoloji

MF'nin histopatolojik tanısını koymak için; tam gelişmiş, en infiltre eski lezyonlar ile en yeni lezyonlardan da olmak üzere çoklu biyopsiler gerekebilir. Biyopsiden 2-4 hafta önce tüm topikal ve sistemik tedaviler kesilmelidir, aksi takdirde tanı koydurucu histopatolojik özellikler baskılanabilir(67)**.** MF'de lenf düğümünden geçen ve antijenik stimülasyona uğrayan matür T hücreleri, epidermisi kolonize etmek için özel bir eğilim (epidermotropizm) gösterirler. Sézary veya mikoz hücreleri olarak bilinen; oldukça düzensiz, kıvrımlı veya serebriform çekirdekli büyük hücreler görülür. İntraepidermal atipik lenfoid hücre toplulukları (Pautrier mikroabsesi), MF için tanısal olmasa da tipiktir.

Yama evresinde; hafif akantoz, hafif fokal parakeratoz, bazal hücre hidropik dejenerasyonu, papiller dermiste fibrozis görülebilir. Genellikle çok az spongioz vardır ya da hiç yoktur. Epidermis içinde, atipik, halolu lenfositler karakteristiktir ancak çok erken lezyonlarda görülmeyebilirler. Epidermisin bazal tabakası boyunca sıralanmış lenfositlerin görülmesi tanısaldır. Bazı durumlarda nekrotik keratinositler görülür. Eritrosit ekstravazasyonu bazen belirgindir. Pautrier mikroapseleri nadirdir ve hücresel atipi genellikle minimaldir. Dermistekilerden daha büyük epidermal lenfositler görülebilir. Epidermiste nadiren nekroz mevcuttur. Bu lezyonlarda bazal vakuolar değişiklik ve pigment inkontinansı mevcuttur. Bazı durumlarda, liken planusu andıran belirgin bir likenoid reaksiyon vardır. Liken planustan farklı olarak, atipik lenfositlerin yanı sıra dermal infiltratta plazma hücreleri ve eozinofiller bulunabilir.

Plak evresinde; atipik lenfositler daha yaygındır, çekirdekleri genellikle serebriformdur. Perivaskuler infiltrasyon, yüzeysel pleksus etrafında ve daha az sıklıkla derin pleksusta görülebilir. Ayrıca periadneksial ve pilosebase foliküllerin çevresinde de infiltrasyon görülür. İnfiltrat genellikle lenfositlere ek olarak, az sayıda eozinofil ve bazen de plazma hücreleri içerir. Epidermotropizm göze çarpan bir özelliktir. Pautrier mikroapseleri, sık görülür. Epidermal değişiklikler; parakeratoz, hafif psoriaziform hiperplazi ve epidermal müsinozu içerir. Hafif spongioz görülebilir.

Mikoz/Sézary hücreleri tek tek veya kümeler halinde bulunabilir veya istisnai olarak neredeyse tüm epidermisi infiltre edebilir.

Tümör evresinde; çok yoğun bir infiltrat dermisi kaplar ve bazen subkutan dokuya uzanır. Lezyonlar sıklıkla ülseredir. Epidermotropizm ve Pautrier mikroapseleri, tümör evresinde nadirdir. Mitotik figürler belirgindir ve sıklıkla anormaldir.

Erken evre MF biyopsilerinde geniş bir histopatolojik yelpaze tanımlanmıştır ve bunların birçoğu inflamatuar dermatozlarda görülen özelliklerle örtüşmektedir. Bu gibi durumlarda kesin tanıda; dermoepidermal bileşke boyunca lineer dizilmiş lenfositler, epidermal serebriform hücreler, berrak perinükleer halolu lenfositler, orantısız epidermotropizm, Pautrier mikroapseleri, dermal lenfositlerden daha büyük epidermal lenfositler, likenoid infiltrat ile ilişkili ince papiller dermal kollajen demetleri karakteristik olmasına rağmen, erken lezyonlarda genellikle belirgin olmayan lenfosit atipisi gibi histopatolojik bulguların değerli olduğu bildirilmiştir. Tümör hücreleri tipik olarak CD3(+), CD4(+), CD45R0(+) ve genellikle CD8(−), CD30(−) şeklindedir ancak ara sıra CD4(-)/CD8(-), CD4(-)/CD8(+) fenotipleri görülebilir ve prognoz üzerinde etkisi yoktur. T hücre belirteçleri CD2, CD5 ve CD7 ekspresyonu değişiklik gösterir(68,69).

2.1.9. Tanı ve Evreleme

Erken MF'nin teşhisi ve evrelendirilmesi için Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği (ISCL) ve EORTC tarafından klinik, histopatolojik, moleküler ve immünopatolojik kriterlere dayalı olarak bir algoritma önerilmiştir (Tablo 1)(67,70). Hastanın klinik ve patolojik bulgulardan oluşan temel iki kriter ve en az iki ek kriteri karşılaması durumunda immünohistokimyasal ve moleküler analizlere gerek kalmadan erken MF tanısı konulabilmektedir. Öte yandan hasta immünhistokimyasal ve moleküler kriterleri karşılasa bile ek klinik ve/veya patolojik bulgulara ihtiyaç vardır(71). Şüpheli cilt lezyonlarından çoklu biyopsiler almak gerekir. Moleküler yöntemlerle, T hücre reseptör (TCR) klonalitesinin gösterilmesi tanıda yardımcıdır(72). MF için teşhis, evreleme ve tedavi kılavuzları da Ulusal Kapsamlı

Kanser Ağı'ndan (NCCN) temin edilebilir (Tablo 2 ve 3)(73). MF evrelendirilmesinde; lezyonların tipine, tutulan vücut yüzey alanına (VYA), lenf nodu tutulumuna, visseral organ tutulumuna, periferik kan tutulumuna bakılır ve endikasyona göre kan tetkikleri ile görüntüleme yöntemleri kullanılır(74,75). Sadece yama ve plakları olan hastalar, evre I olarak kabul edilir. Derinin tutulan yüzey alanına veya lezyona göre; evre IA (<%10 VYA veya T1) veya evre IB (tutulan VYA> %10 veya T2), yama evresi (T1a/T2a) veya plak evresi (T1b/T2b) olarak ayrılabilir. Evre I-IIA hastalığı olan hastalar, erken evre olarak kabul edilir(76). Evreleme yapılırken; sert, düzensiz, kümeli veya fikse, 1,5 cm'den büyük lenf nodları var ise, biyopsi yapılması önerilmekte, histopatolojik inceleme sonucunda lenf nodları UKBL ya da Ulusal Kanser Enstitüsü(NCI) sistemi ile sınıflandırılmaktadır(Tablo 4)(70).

Tablo 1. Erken evre mikozis fungoides tanısında algoritma (67,70)

Kriterler	**Skorlama Sistemi**	
Klinik	**Major (2 puan)**	**Minor (1 puan)**
Persistan ve/veya progresif yama/ince plak ile birlikte 1) Güneş görmeyen alan tutulumu 2) Boyut/şekil farklılığı 3) Poikiloderma	Herhangi iki ek kriter	Herhangi bir ek kriter
Histopatolojik		
Yüzeyel lenfoid infiltrat ile birlikte 1)Spongioz olmadan epidermotropizm 2) Lenfosit atipisi[1]	İki ek kriter	Herhangi bir ek kriter
Moleküler		
1) Klonal T hücre reseptör geni düzenlemesi	Herhangi bir major kriteri karşılamadığı için değerlendirilmez	Mevcut
İmmunopatolojik		
1) <%50 CD2+ CD3 + ve/veya CD5+ T hücreleri 2) <%10 CD7+ T hücreler 3) CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin epidermal/dermal uyumsuzluğu[2]	Herhangi bir major kriteri karşılamadığı için değerlendirilmez	Herhangi biri

[1] Lenfoid atipi iri, hiperkromatik, düzensiz konturlu veya serebriform çekirdekli hücreler olarak tanımlanır.

[2] Epidermis ile sınırlı T hücre antijen kaybı

MF tanısı için klinik, histopatolojik, moleküler biyolojik ve immünopatolojik kriterlerden herhangi bir kombinasyon ile toplam 4 puana ulaşılması gerekir.

Tablo 2. Mikozis fungoides TNMB Sınıflaması (73)

T: Deri tutulumu
T1: Yama, papül ve/veya plak (VYA<%10)
T2: Yama, papül ve/veya plak (VYA>%10)
T2a: Sadece yama
T2b: Plak ve/veya yama
T3: Bir veya daha fazla tümör (çap≥1 cm)
T4: Eritrodermi
N: Lenf nodu tutulumu
N0: Anormal lenf nofu yok; biyopsi gerekli değil
N1: Anormal lenf nodu; histopatolojisi, Dutch Evre 1 ya da NCI LN0 -2
N2: Anormal lenf nodu; histopatolojisi, Dutch Evre 2 ya da NCI LN 3
N3: Anormal lenf nodu; histopatolojisi, Dutch Evre 3-4 ya da NCI LN 4
NX: Anormal lenf nodu; histopatolojik olarak doğrulanmamış
M: Organ tutulumu
M0: Viseral tutulum yok
M1: Viseral tutulum mevcut (patolojik olarak doğrulanmalı ve tutulan organ belirtilmeli)
MX: Anormal iç organ; histopatolojik olarak doğrulanmamış
B: Periferik kan tutulumu
B0: Periferal kan tutulumunun olmaması; ≤5% ya da <250/mcL atipik (Sezary) hücreleri ya da total lenfositin %15'inden az CD4+/CD26- ya da CD4+/CD7- hücre
B1: Düşük kan tümör yükü;>%5 atipik (Sezary) hücreler ya da total lenfositin %15'inden fazla CD4+/CD26- ya da CD4+/CD7- hücre, fakat B2 kriterlerini karşılamaz
B2: Yüksek tümör yükü: ≥1000/mm3 Sezary hücresi ya da CD4+/CD26- ≥%40 ya da CD4+/CD7- ≥ %30 hücre

Tablo 3. MF ve SS klinik evreleme (73)

Klinik Evre	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0,2	0	0,1
IIIA	4	0,2	0	0
IIIB	4	0,2	0	1
IVA_1	1-4	0,2	0	2
IVA_2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Tablo 4. Mikozis fungoideste lenf nodlarının histopatolojik sınıflaması (70)

Revize UKLB/AKATO sınıflaması	**Dutch lenf nodu evrelemesi**	**Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Lenf Nodu evrelemesi**
N1	Evre 1: Dermatopatik lenfadenopati	LN 0: Atipik lenfosit yok LN 1: Kümeler halinde düzenlenmemiş, tek tük, izole atipik lenfositler LN 2: Birçok atipik lenfosit veya 3-6 hücreli kümeler
N2	Evre 2: Dermatopatik lenfadenopati, erken MF tutulumu (>7,5µm serebriform çekirdek)	LN 3: Atipik lenfosit kümeleri; korunmuş lenf nodu yapısı
N3	Evre 3: Lenf düğümü yapısında kısmi silinme; birçok atipik serebriform, mononükleer hücre Evre 4: Lenf nodu yapısının tamamen silinmesi	LN 4: Lenf nodu yapısının atipik lenfositler tarafından kısmen ya da tamamen silinmesi veya neoplastik hücreler

UKLB/AKATO: Uluslararası kutanöz lenfomalar birliği/ Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu

2.1.10 Ayırıcı Tanı

Erken aşamada MF yama ve plak lezyonları; egzama, parapsöriazis, psöriazis, dermatofitozlar, pigmente purpurik dermatoz, pitriazis likenoides kronika (PLK), pitriazis likenoides et varioliformis akuta (PLEVA), parapsöriazis, fotodermatit, ilaç

erüpsiyonları ile karışabilmektedir(8,77). MF'nin poikilodermik lezyonları, erken evre morfea ile hem klinik hem de histopatolojik olarak karışabilir(78).

2.1.11. Tedavi

MF'de tedavi seçimi; hastalık evresi, komorbiditeler, semptomlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etki, tedavi yan etkileri, önceki tedavi basamaklarına yanıt ve tolerans gibi hem hastaya hem de hastalığa özgü faktörlere dayanır(79). Lokalize cilt tutulumunda; lokal radyasyon, fototerapi, topikal kortikosteroidler, topikal imikimod, topikal mekloretamin, topikal retinoidler (beksaroten, tazaroten), topikal karmustin, topikal kalsinörin inhibitörü (pimekrolimus) cilde yönelik tedavi seçenekleriyken, generalize cilt tutulumunda; fototerapi, topikal kortikosteroidler, topikal mekloretamin (nitrojen mustard), total cilt elektron ışını cilde yönelik tedavilerdir. Erken evre MF'de çoğunlukla cilde yönelik tedavi seçenekleri kullanılabilir. Sistemik tedavi (retinoidler, IFN-alfa, metotreksat, gemsitabin, pegile lipozomal doksorubisin, alemtuzumab, brentuksimab vedotin, mogamulizumab romidepsin, vorinostat, pembrolizumab, pralatrexate) ile deriye yönelik tedavilerin kombinasyonu ya da tek başına sistemik tedavi ikinci basamak tedavi seçeneğidir(72).

2.2. Dermoskopi

2.2.1. Giriş ve Tanım

Dermoskopi çeşitli dermatolojik hastalıkların tanısında kullanılan, invaziv olmayan yardımcı tanı yöntemidir. Saçlı deri/saç hastalıkları, tırnak/tırnak kıvrımı anormallikleri, kutanöz enfeksiyonlar/enfestasyonlar ve inflamatuar dermatozların tanısında, çıplak gözle görülemeyen yapıları ve özellikleri ortaya çıkararır. Dermoskop, dermatologların stetoskopu gibidir ve teknikte deneyimli bir klinisyene cilt lezyonlarının morfolojisi hakkında ek bilgi sağlar(80). Dermoskopi, epilüminesans mikroskobu veya yüzey mikroskobu olarak da bilinen genellikle çıplak gözle algılanamayan morfolojik özelliklerin görselleştirilmesiyle derinin; büyütülmüş, in vivo gözlemlenmesine izin veren, hızlı, invaziv olmayan bir tekniktir(81).

2.2.2. Kullanılan Aletler ve Uygulama Tekniği

Kontakt dermoskopide, arayüz sıvısı kullanılır ve cilt ile temas halinde uygulanır. Non-kontakt dermoskopide, arayüz sıvısına ihtiyaç yoktur. NPD kontakt olarak uygulanır, derinin yüzeyel yapılarını daha iyi gösterir. Polarize dermoskop (PD) non-kontakt uygulanır, derinin derin yapılarını daha iyi gösterir ve yüzey parlamasını en aza indirger. İyi bir muayene için her iki modunda kullanılması gereklidir(82).

Manuel dermoskopi, genellikle ×10 büyütmeye izin verir ve bilgisayar yardımı gerektirmez. Videodermoskopi (VD), ×10 ila ×1000 arasında büyütmelere izin veren, optik fiberler ve lenslerle donatılmış bir video kamera tarafından gerçekleştirilir. Elde edilen görüntüler bir monitörde görselleştirilir ve zaman içindeki değişiklikleri belirlemek ve karşılaştırmak için bilgisayarda belirli bir yazılım kullanılarak saklanır(83).

2.2.3. Mikozis Fungoides Dermoskopisi

Dermoskopik olarak erken evre MF'de; noktasal damarlar, lineer damarlar, spermatozoa benzeri (lineer ve noktalı) damarlar, turuncu-sarı yamalar, fokal turuncu alanlar, beyaz skuam, fokal parlak beyaz alanlar, purpurik noktalar gözlenir. Dermoskopide görülen lineer/spermatozoa benzeri damarlar, histopatolojik olarak papiller dermiste genişlemiş damarlara karşılık gelirken, fokal turuncu alanlar dermisteki hemosiderin birikintilerine, fokal parlak beyaz alanlar dermal fibrozise karşılık gelir (7,84)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 27.01.2022 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/135 Toplantı sayısı: 01 Karar No: 17 onayı ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve Atatürk Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.2. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız prospektif-kesitsel bir çalışmadır. Hastalarda tanı dermatolojik muayene bulguları, dermoskopik bulgular ve histopatolojik bulguları bir arada değerlendirilerek son güncel kılavuza göre (EORTC) konuldu.

3.2.1. Hastaların Tanımlanması

Çalışmaya 01.01.2022 – 01.12.2022 tarih aralığında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine; Erzurum, Kars, Artvin, Ardahan, Iğdır, Bayburt, Muş, Bingöl, Erzincan, Rize, Van illerinden başvuran hastalardan, öykü ve fizik muayene bulgularıyla MF ön tanısı düşünülen tüm hastalar dahil edildi; örneklem için ayrıca çalışma yapılmadı. Başvuru yapılan illerin toplam nüfusu yaklaşık 3.500.000 civarındaydı. 01.01.2022 – 01.12.2022 tarih aralığında yapılan kesitsel çalışmamızda hasta sayısı 50 idi. Hastalara dermoskopi yöntemi ve histopatolojik örnekleme ile ilgili ayrıntılı bilgi verildikten sonra yazılı aydınlatılmış onam formu ile hastaların onayı alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlendi; anamnez ve dermatolojik muayene ile MF şüphesi olmak, yazılı onamı alınmış olmak, son bir aydır topikal ve son altı aydır sistemik tedavi almamış olmak, 18 yaş üzeri olmak.

Çalışma için dışlama kriterleri ise son bir aydır topikal ve son altı aydır sistemik tedavi almış olmak şeklinde belirlendi.

3.2.2. Hastalarda İncelenen Parametreler

Tüm hastalarda; yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), komorbid hastalık varlığı (var/yok), komorbid hastalık adı, komorbidite nedeniyle ilaç kullanımı (var/yok), komorbidite nedeniyle kullanılan ilaç adı, hastalıkla ilgili şikayetlerin süresi (ay), MF öyküsü (var/yok), kaşıntı (var/yok), aile öyküsü (var/yok), dermatolojik muayene (eritemli, ince skuamlı, poikilodermik, infiltre plak ve/veya yama varlığı ve lokalizasyonlar) ve dermoskopik bulgular değerlendirildi. Dermatolojik muayene bulguları yazılı olarak formlara, fotoğraflanarak bilgisayar ortamına kaydedildi. Hastalardan tanısal amaçla histopatolojik örnekleme yapıldı.

3.2.3. Videodermoskopi Uygulama Tekniği

Klinik olarak MF ile uyumlu en karakteristik lezyonlar (gövde ve ekstremite yerleşimli persistan ve/veya progresif kırmızımsı-kahverengi ince skuamlı, infiltre plaklar, hipo-hiperpigmentasyon, atrofi ve telenjiektaziden oluşan poikilodermatöz lezyonlar) dermoskopik olarak değerlendirildi. Dermoskopik değerlendirme tek araştırmacı tarafından yapıldı. Dermoskop olarak NPD olan FotoFinder® dermoscope (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Almanya) kullanıldı. Lezyonlar %70'lik tıbbi alkol arayüz sıvısı uygulanarak kontakt olarak incelendi. Alınan görüntüler bilgisayar ortamına kaydedildi. Klinik olarak MF için en karakteristik lezyon seçildi, dermoskopik olarak da biyopsi alınacak alanın görüntüsü kaydedildi ve bu alandan deri biyopsisi alındı. Literatür verilerine dayanarak dermoskopik olarak; zemin rengi (lezyonsuz cilt rengi, eritemli cilt rengi, kahverengi cilt rengi), damar tipi (noktasal, lineer, spermatozoa benzeri), sarı-turuncu yama varlığı, skuam (beyaz, sarı) varlığı ve diğer bulgular değerlendirildi. Zemin rengi değerlendirilirken; lezyonlu cilt ile lezyon etrafındaki sağlam cilt kıyaslandı.

3.2.4. Histopatolojik Örnekleme ve Değerlendirme

Klinik ve dermoskopik bulgular eşliğinde MF şüpheli lezyonlardan 4mm punch ile insizyonel çoklu biyopsiler alındı. Doku örnekleri yüzde 10'luk tamponlu formalin solüsyonu ile 4-6 saat fikse edildi, doku örnekleri kasetlere alınarak 12-14 saat doku takip cihazında bekletildi ve parafin bloklara örneklendi. Hazırlanan parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında doku kesitleri lam üzerine alındı. Preparatlar 80 °C etüvde 20-30 dk, ksilende 15 dk bekletildi ve hematoksilen-eozin ile boyandı. Hazırlanan preparatların histopatolojik bulguları incelendi. Hastaların dermoskopik bulgularına kör olarak, dermatopatoloji alanında deneyimli iki araştırmacı tarafından, Nikon Eclipse E600 mikroskop (Japan) kullanılarak histopatolojik örnekler değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmeye dahil edilen parametreler:

1. Epidermal değişiklikler (var/yok): Tek lenfosit epidermotropizmi (var/yok), parakeratoz (var/yok), ortokeratoz (var/yok), kompakt hiperkeratoz (var/yok), eritrosit ekzositozu (var/yok), epidermal spongioz (var/yok), epidermisin üst katına kadar pigment atışı (var/yok), Pautrier mikroapseleri (var/yok), dermistekinden daha büyük intraepidermal halolu atipik lenfositler (var/yok), nekrotik keratinosit (var/yok)
2. Bazal membran değişiklikleri (var/yok): Baziler sıralı atipik lenfositler (var/yok), bazal vakuolizasyon (var/yok), bazal pigmentasyon (var/yok), likenoid interfaz değişiklik (var/yok)
3. Dermal deiğişiklikler (var/yok): Papiller dermal bant tarzında atipik lenfosit infiltrasyonu (var/yok), dermal ödem (var/yok), pagetoid epidermotropizm (var/yok), papiller dermal fibrozis (var/yok), dermal pigment inkontinansı ve melanofajlar (var/yok), dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu (var/yok), dermal eozinofil (var/yok), dermal plazmosit (var/yok), ekstravaze eritrosit (var/yok)
4. Lineer damar (var/yok); subpapiller pleksustan horizontal olarak prolifere olan damarlar
5. Yuvarlak damar (var/yok); papiller dermal alanda yuvarlak-oval şekilli damarlar

6. Spermatozoa benzeri damar (var/yok); dermal papilladan horizontal olarak uzanıp subpapiller dermise uzanan damarlar

Histopatolojik incelemede elde edilen bulgular fotoğraflanarak bilgisayar ortamına kaydedildi.

3.2.5. Bulguların Değerlendirilmesi

Hastalarda tanı dermatolojik muayene bulguları, dermoskopik bulgular ve histopatolojik bulgular bir arada değerlendirilerek konuldu. MF tanısı son güncel kılavuza göre (EORTC) ve evreleme ise TNMB sınıflamasına göre yapıldı.

3.2.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodları (Ortalama, Standart sapma, frekans) kullanıldı. Kategorik ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson Ki kare test istatistiği kullanıldı. Testlerde istatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak alındı.

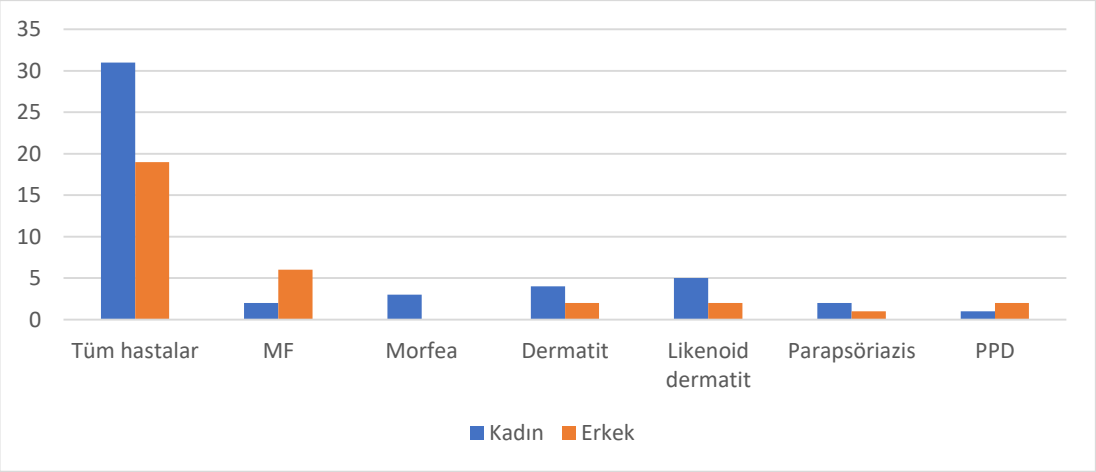
3.2.7. Çıkar Çatışması

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

4. BULGULAR

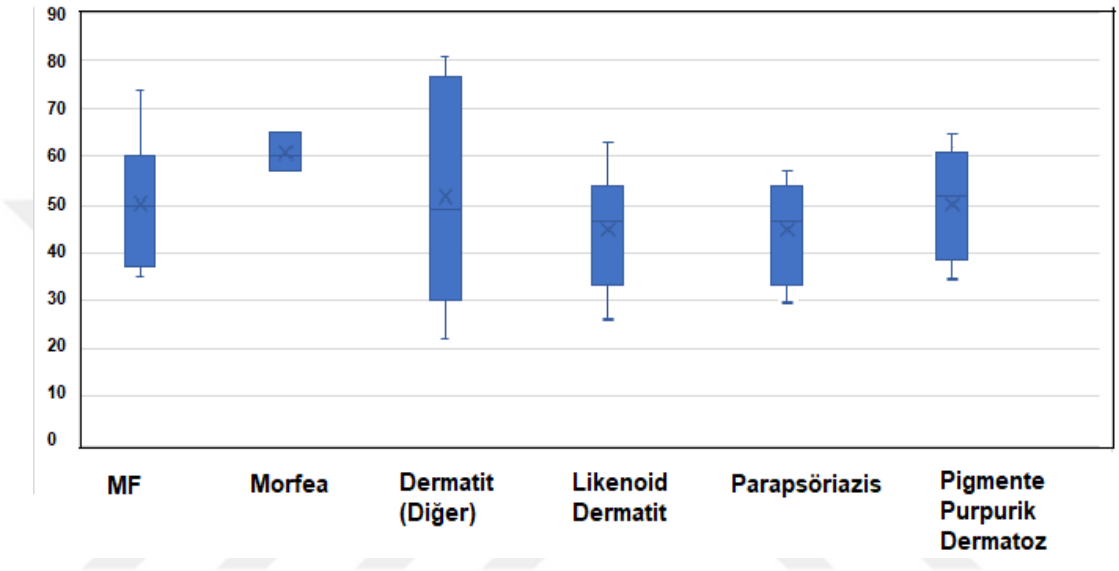
Çalışmaya 01.01.2022 – 01.12.2022 tarih aralığında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan, anamnez ve klinik muayene bulguları ile MF ön tanısı düşünülen hastalar dahil edildi. Hastaların tanıları; anamnez, dermatolojik muayene bulguları, dermoskopik ve histopatolojik bulguları ile konuldu.

Toplam 50 hastanın % 62'si (n=31) kadın, % 38'i (n=19) ise erkekti. MF grubundaki 8 hastanın %25'i (n=2) kadın, %75'i (n=6) erkek; morfea grubundaki 3 hastanın %100'ü (n=3) kadın; dermatit(diğer) grubundaki 6 hastanın %66,7'si (n=4) kadın, %33,3'ü (n=2) erkek; likenoid dermatit grubundaki 7 hastanın %71,4'ü (n=5) kadın, %28,6 (n=2) erkek, parapsöriazis grubundaki 3 hastanın %66,7'si (n=2) kadın, %33,3'ü (n=1) erkek, pigmente purpurik dermatoz grubundaki 3 hastanın %33,3'ü (n=1) kadın, %66,7'si (n=2) erkek olarak dağılım göstermekteydi (Şekil 1).



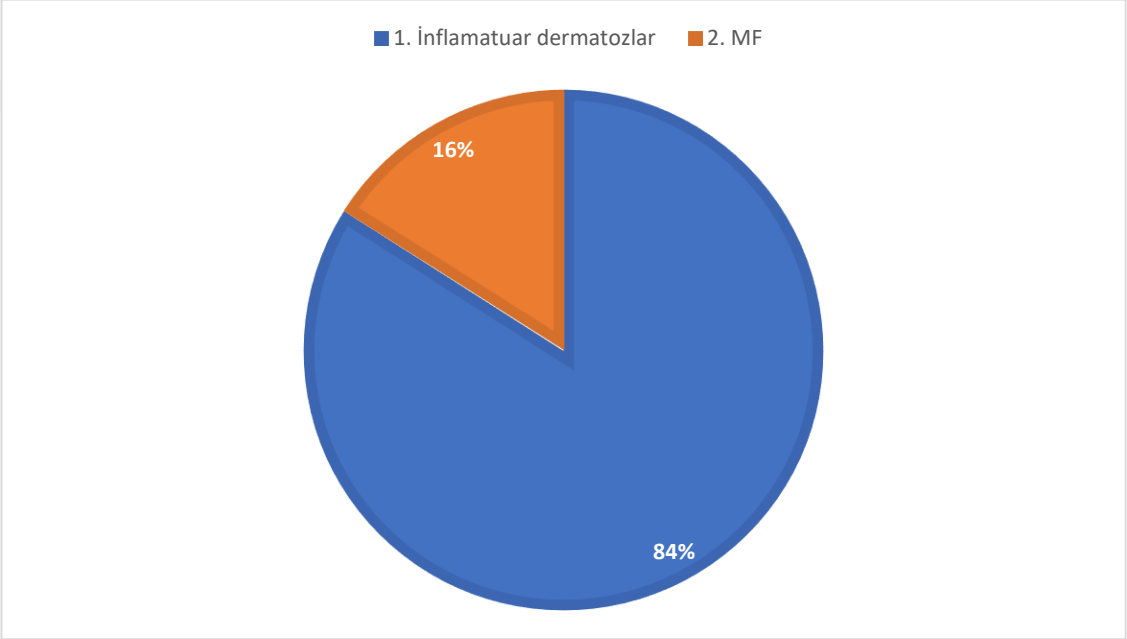
Şekil 1. Katılımcıların hastalık gruplarına göre cinsiyet dağılımı
MF: Mikozis fungoides, PPD: Pigmente purpurik dermatoz

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması; MF grubunda 46.25±16.9 yaş, morfea grubunda 60.6±4.0 yaş, dermatit grubunda 51.5±24.6 yaş, likenoid dermatit grubunda 48.2±14.7 yaş, parapsöriazis grubunda 43.3±9.2 yaş, pigmente purpurik dermatoz grubunda 50±10.1 yaş idi (Şekil 2).



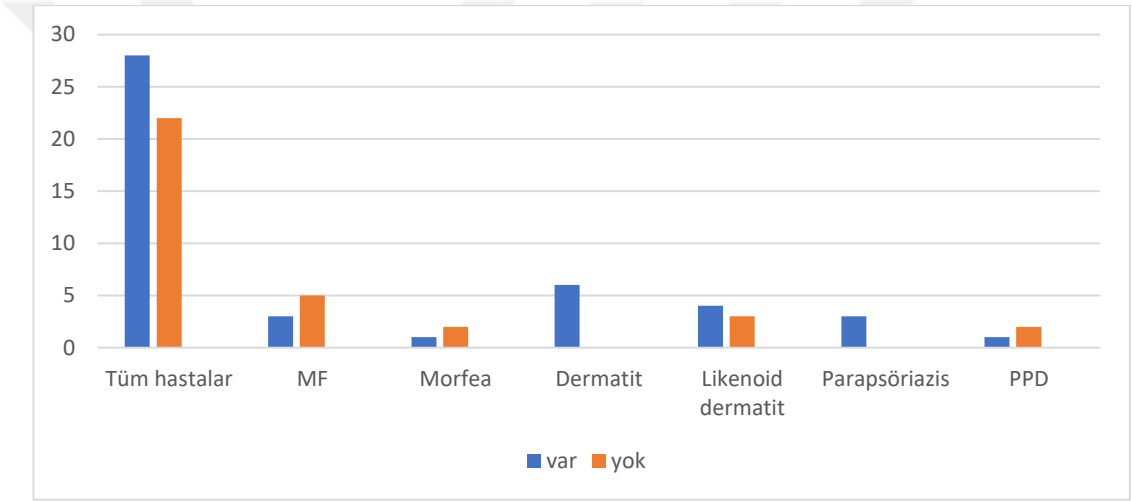
Şekil 2. Grupların yaş dağılımları
MF: Mikozis fungoides, PPD: Pigmente purpurik dermatoz

Çalışmaya dahil edilen 50 hastadan sekizi MF (%16), geriye kalan 42'si (%84) ise MF dışı diğer inflamutar dermatozlar grubuna dahil tanılar aldı (Şekil 3). Sık görülen inflamatuar dermatozlar arasında; likenoid dermatit, dermatit (diğer), parapsöriazis, morfea ve pigmente purpurik dermatoz tanıları mevcuttu.



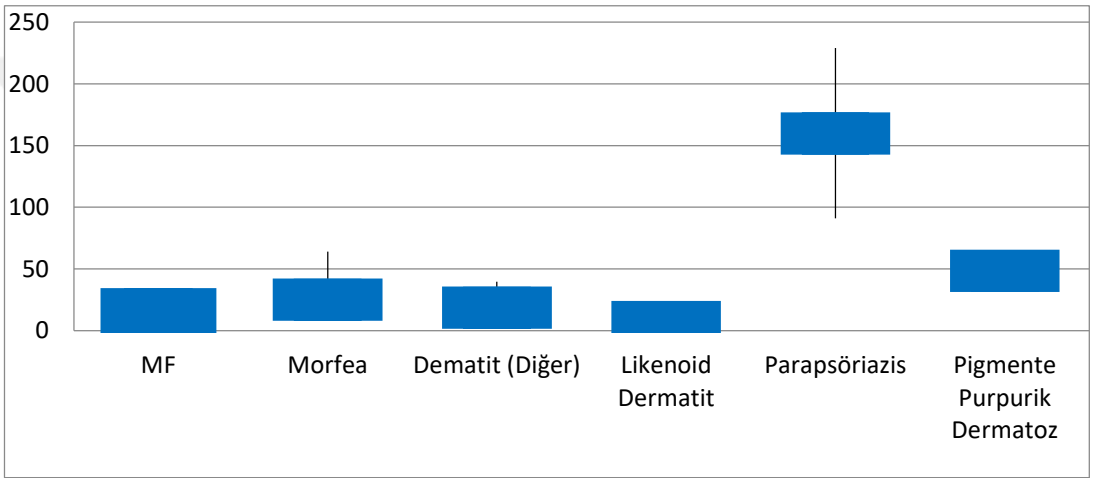
Şekil 3. Grupların hastalık dağılımı
MF: Mikozis fungoides

Kaşıntı semptomu tüm hastaların %56'sında (n:28) mevcutken MF grubundaki hastaların %37,5'inde (n=3); morfea grubundaki hastaların %33,3'ünde (n=1) ; dermatit (diğer) grubundaki hastalarının %100'ünde (n=6); likenoid dermatit grubundaki hastaların %57,1'inde (n=4); parapsöriazis grubundaki hastalarının %100'ünde (n=3), pigmente purpurik dermatoz grubundaki hastaların %33,3'ünde (n=1) mevcuttu (Şekil 4).



Şekil 4. Grupların kaşıntı semptomu ile ilişkisi
MF: Mikozis fungoides, PPD: Pigmente purpurik dermatoz

Çalışmaya dahil edilen olgularda lezyonların başlangıcı ile kesin tanı arasında geçen süre; MF grubunda 14.7±11.4 ay, morfea grubunda 25.3±38.6 ay, dermatit grubunda 18.6±21.8 ay, likenoid dermatit grubunda 7.0±7.7 ay, parapsöriazis grubunda 160.0±69.2 ay, pigmente purpurik dermatoz grubunda 48.6±12.05 ay idi (Şekil 5).



Şekil 5. Grupların hastalık süresi (ay)
MF: Mikozis fungoides, PPD: Pigmente purpurik dermatoz

MF tanısı konulan hastaların tanı anında %75'i 1A, %25'i 1B evresinde olup tamamı erken evre olarak değerlendirildi. MF hastalarının %37,5'inde kaşıntı mevcuttu. MF hastalarının biri hiperpigmente MF, yedisi klasik MF idi. Klasik MF olan vakaların üçü yama evresinde, dördü plak evresinde idi. Histopatolojik olarak MF tanısının dışlanamadığı fakat inflamatuar dermatoz grubunda değerlendirilen, dermoskopik muayenede spermatoza benzeri damar görülen bir hasta MF açısından takibe alındı.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda gözlenen dermoskopik muayene bulguları MF tanısı konulan hastalarda; eritemli zemin rengi (%25), sarı-turuncu yama (%37,5), noktasal damar (%75), lineer damar (%37,5), spermatozoa benzeri damar (%50), beyaz skuam (%25) iken, inflamatuar dermatozlarda; eritemli zemin rengi (%21,4), noktasal damar (%71,4), lineer damar (%11,4), spermatozoa benzeri damar (%2,4), beyaz skuam (%21,4) idi. MF tanısı konulan hastalarda dermoskopik olarak gözlemlenen sarı-turuncu yama inflamatuar dermatoz tanısı alan hastaların hiçbirinde gözlemlenmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalarda gözlenen dermoskopik özellikleri

Dermoskopik bulgular		**MF**	**İnflamatuar Dermatozlar**	**P**
Eritemli zemin rengi	Var	2 (%25)	9 (%21,4)	p>0.05
	Yok	6 (%75)	33 (%78,6)	
Sarı-turuncu yama	Var	3 (%37,5)	-	**p=0.023**
	Yok	5 (%62,5)	42 (%100)	
Noktasal damar	Var	6 (%75)	30 (%71,4)	p>0.05
	Yok	2 (%25)	12 (%28,5)	
Lineer damar	Var	3 (%37,5)	5 (%11,9)	p>0.05
	Yok	5 (%62,5)	37 (%88,1)	
Spermatozoa benzeri damar	Var	4 (%50)	1 (%2,4)	**p=0.024**
	Yok	4 (%50)	41 (%97,6)	
Beyaz skuam	Var	2 (%25)	9 (%21,4)	p>0.05
	Yok	6 (%75)	33 (%78,6)	

p: anlamlılık değeri

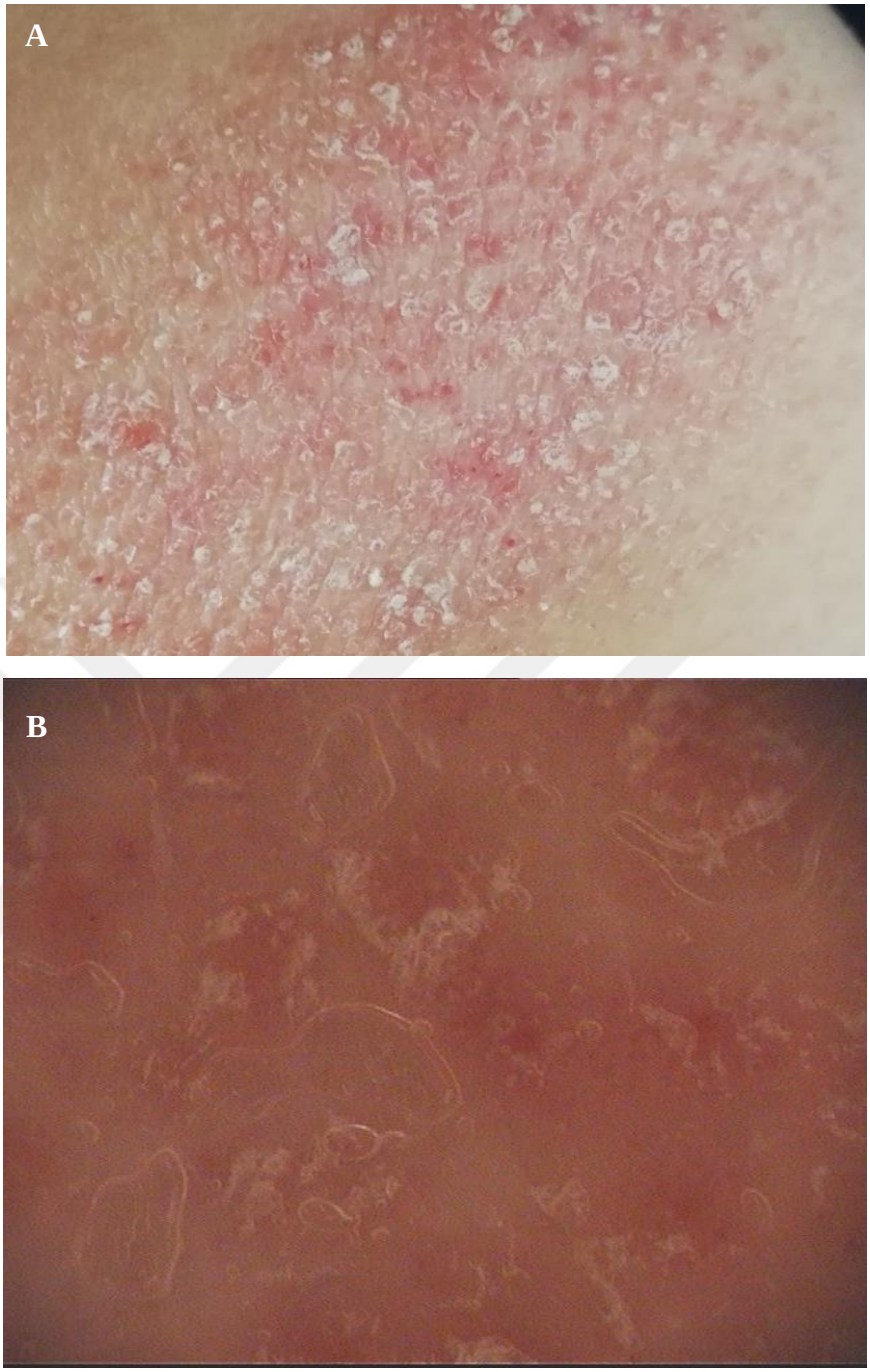
MF tanısı konulan hastalarda dermoskopik olarak izlenen damar yapıları arasında noktasal damar (%75); lineer damar (%37,5) ve spermatozoa benzeri damara (%50) oranla daha fazla oranda gözlemlendi (Tablo 5).

Tablo 6. MF ile ilişkili dermoskopik bulgular

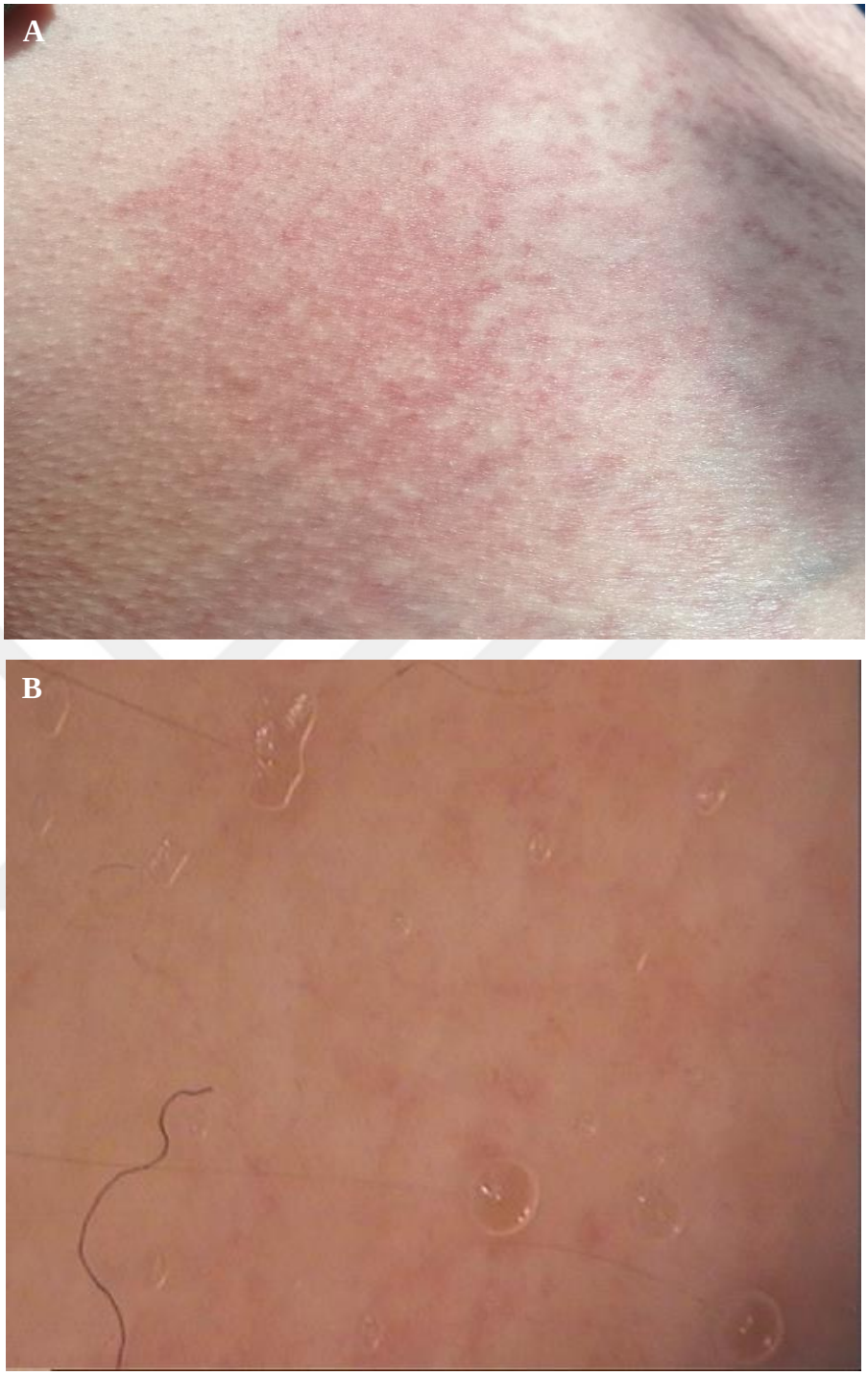
Tanı yöntemi	**Bulgu**	**İstatistiksel analiz** [1]	
Dermoskopi	Sarı-turuncu yama	X^2= 10.938	p=0.023
	Spermatozoa damar	X^2=5.842	p=0.024

[1]: X^2=ki kare test değeri, p: anlamlılık değeri

MF tanısı konulan hastalarda dermoskopik bulgular arasında sarı turuncu yama varlığı ve spermatozoa benzeri damar, inflamatuar dermatoz tanısı konulan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 6). MF tanısı konulan hastalarda dermoskopik bulgulardan eritemli zemin rengi, noktasal damar, lineer damar, beyaz skuam görülme sıklığında inflamatuar dermatoz tanısı konulan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p>0.05$)**.** İnflamatuar dermatozlarda gözlemlenen sarı skuam MF vakalarında izlenmedi. MF tanısı konulan hastalarda izlenen diğer dermoskopik bulgular arasında; beyaz yapısız alan, kahverengi yapısız alan, kırmızı dot ve globul yapıları inflamatuar dermatoz tanısı alan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$)**.**



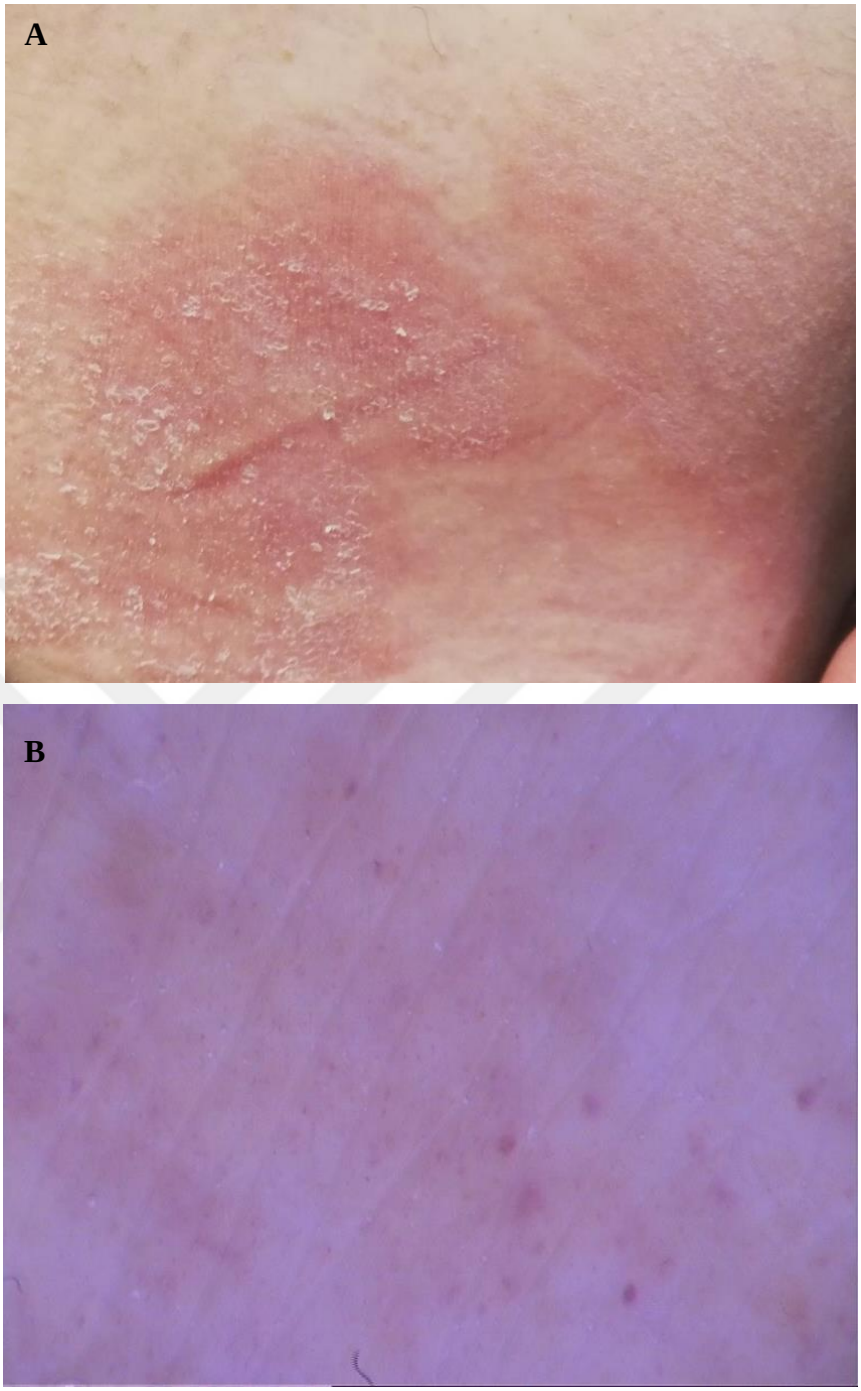
Resim 1. Evre IA MF hastasında eritemli skuamlı plak lezyon (A) ve dermoskopik muayenesinde; noktasal damarlar, lineer damar, eritemli zemin, beyaz skuam (B)



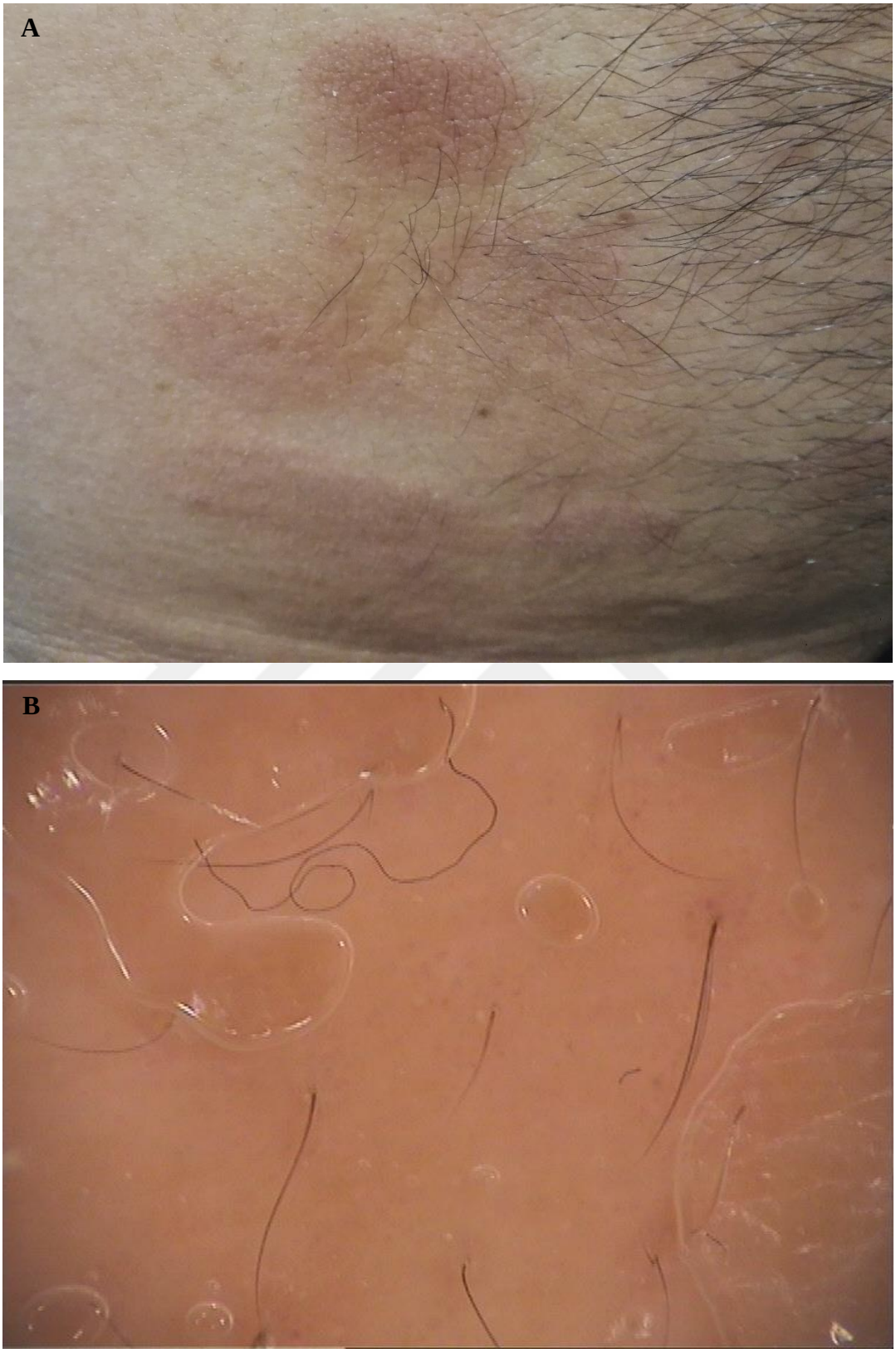
Resim 2. MF tanısı konulan hastanın gövdesindeki eritemli plak lezyon (A) ve dermoskopik muayenesinde; noktasal, lineer, spermatozoa benzeri damarlar (B)



Resim 3. MF tanısı konulan hastanın gövdesinde hiperpigmente zeminde, anuler, eritemli, infiltre plak (A) ve dermoskopik muayenesinde; hiperpigmente zemin rengi (B)



Resim 4. MF tanısı konulan hastanın gövdesinde eritemli, skuamlı, infiltre plak lezyon (A) dermoskopik muayenesinde; sarı-turuncu yama, noktasal, lineer, spermatozoa benzeri damarlar (B)



Resim 5. MF tanısı konulan hastanın gövdesinde eritemli, hiperpigmente, infiltre plak lezyon (A) dermoskopik muayenesinde; hiperpigmente yama, noktasal, lineer, spermatozoa benzeri damarlar (B)

Tablo 7. MF ile ilişkili histopatolojik bulgular

Tanı yöntemi	**Bulgu**	**İstatistiksel analiz** [1]	
Histopatoloji	Baziler sıralı atipik lenfosit infiltrasyonu	X^2=43.386	p<0.001
	Papiller dermal bant tarzında atipik lenfosit infiltrasyon	X^2= 13.023	p=0.004
	Pagetoid epidermotropizm	X^2= 11.261	p=0.011
	Spermatozoa benzeri damar görünümü	X^2= 10.938	p=0.023

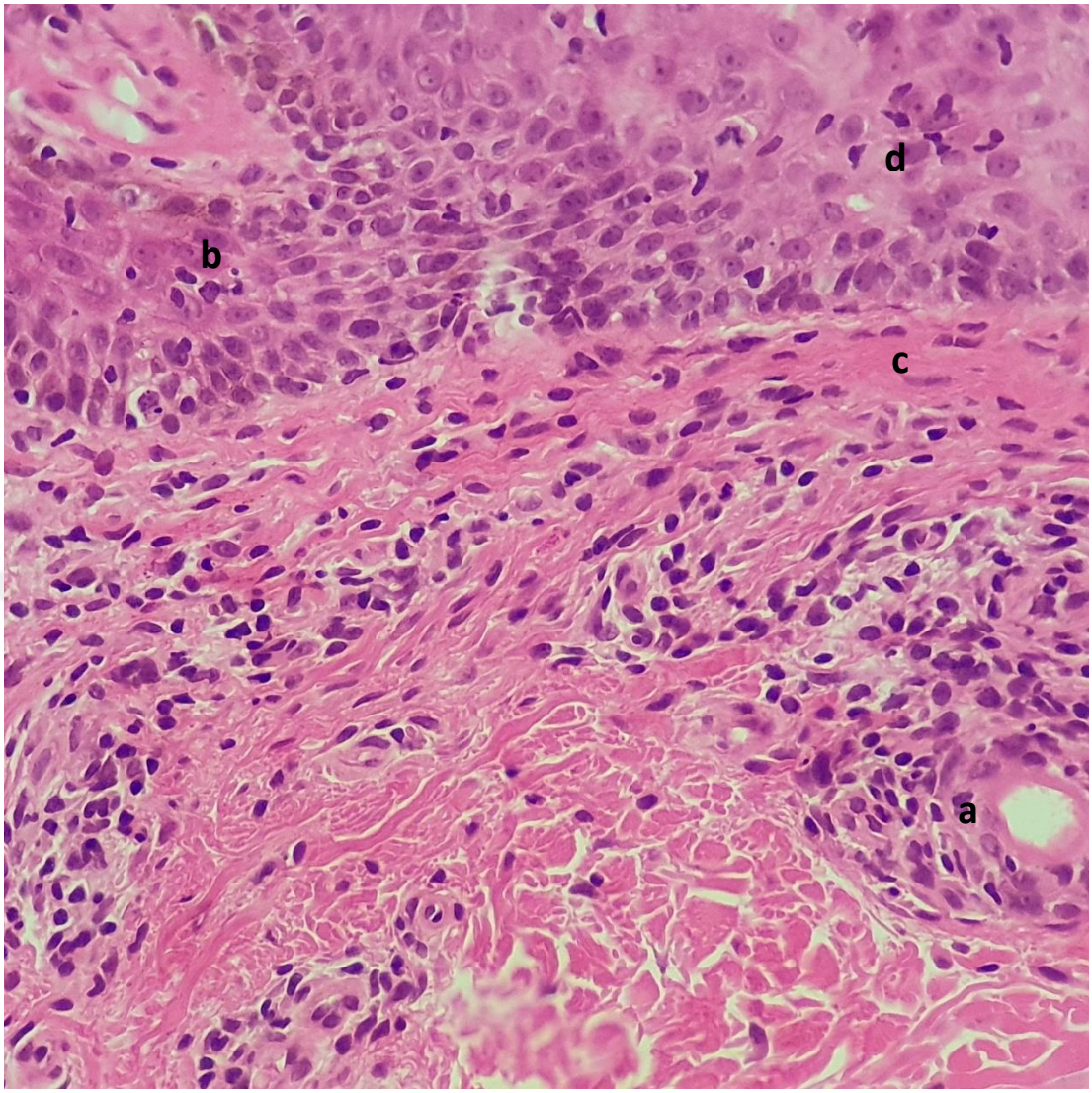
[1]: X^2=ki kare test değeri, p: anlamlılık değeri

MF tanısı konulan hastaların histopatolojisinde; baziler sıralı atipik lenfosit infitrasyonu, papiller dermal bant tarzında lenfosit infiltrasyonu, pagetoid epidermotropizm, spermatozoa benzeri damar görünümü, inflamatuar dermatoz tanısı alan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (p<0.05) (Tablo 7). Parakeratoz, ortokeratoz, kompakt hiperkeratoz, normal lenfosit ekzositozu, eritrosit ekzositozu, epidermal spongioz, epidermisin üst katına kadar pigment artışı, Pautrier mikroapseleri, dermistekinden daha büyük intraepidermal halolu atipik lenfositler, tek lenfosit epidermotropizmi, bazal vakuolizasyon, bazal pigmentasyon, dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, dermal ödem, papiller dermal fibrozis, dermal pigment inkontinansı ve melanofajlar, intersitisyel lenfosit infiltrasyonu, lineer damar, yuvarlak damar, ekstravaze eritrosit bulguları açısından MF tanısı alan hastalarla, inflamatuar dermatoz tanısı alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05)**.**

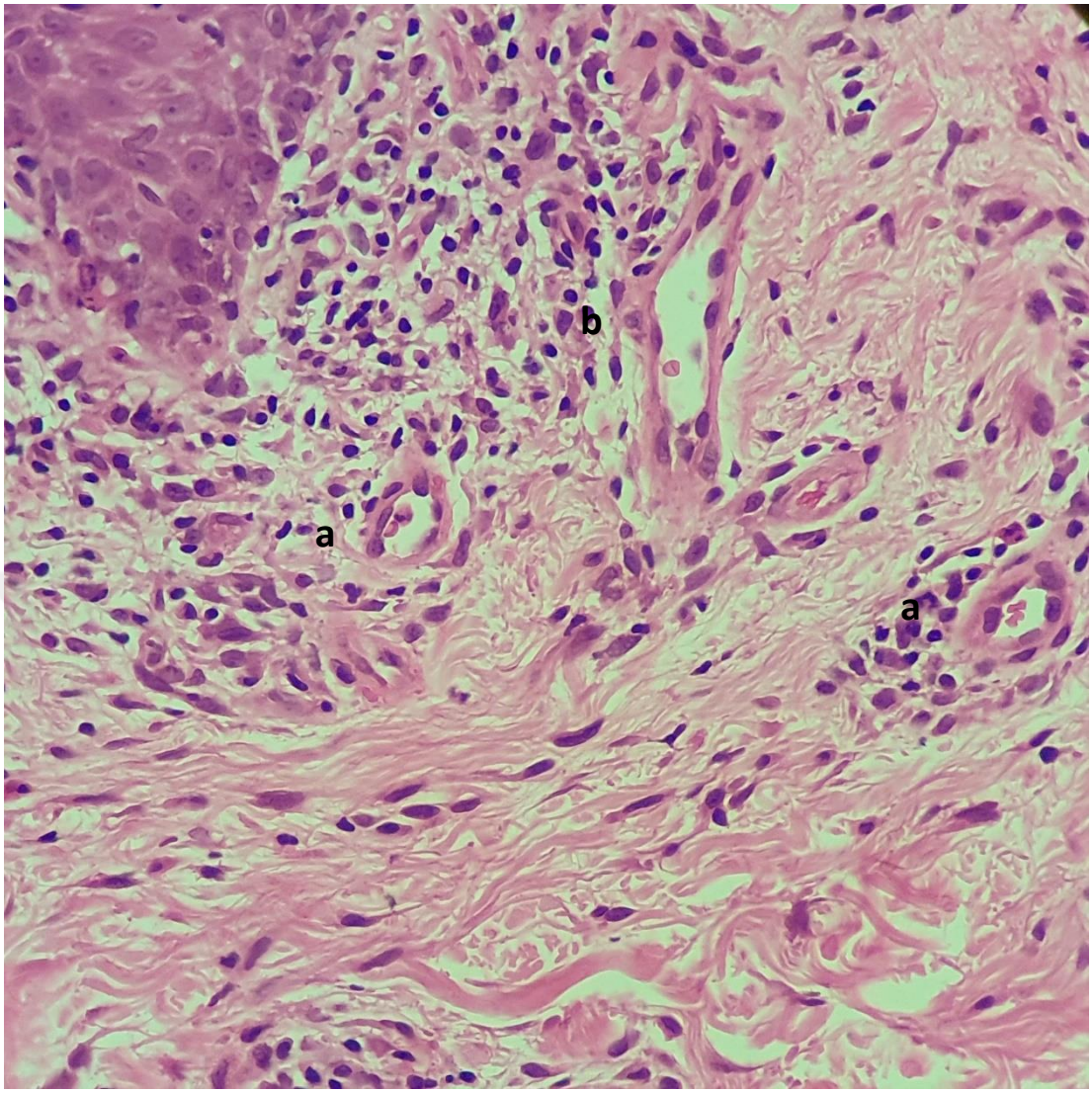
Tablo 8. MF tanısı konulan vakaların histopatolojik özellikleri

	VAKA-1	**VAKA-2**	**VAKA-3**	**VAKA-4**	**VAKA-5**	**VAKA-6**	**VAKA-7**	**VAKA-8**
Biyopsi alınan lezyonun evresi	Plak	Plak	Plak	Plak	Plak	Plak	Plak	Yama
Parakeratoz	+	+	+	-	+	-	-	-
Ortokeratoz	-	+	-	-	-	+	-	+
Kompakt hiperkeratoz	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal lenfosit ekzositozu	-	+	-	-	-	-	-	-
Eritrosit ekzositozu	+	-	-	+	-	-	-	-
Epidermal spongioz	-	-	-	-	+	-	-	-
Epidermisin üst katına kadar pigment artışı	-	-	-	-	-	-	-	-
Pautrier mikroabseleri	-	-	-	-	-	-	-	+
Dermistekinden daha büyük intraepidermal halolu atipik lenfositler	-	+	-	-	-	-	-	+
Tek lenfosit epidermotropizmi	-	-	-	-	-	-	-	-
Baziler sıralı atipik lenfositler	+	-	+	+	+	+	+	+
Bazal vakuolizasyon	+	+	-	-	-	-	+	+
Bazal pigmentasyon	-	-	+	-	+	-	-	-
Papiller dermal bant tarzında atipik lenfosit infiltrasyonu	-	-	-	+	-	+	+	-
Dermal ödem	-	-	-	+	-	-	+	+
Pagetoid epidermotropizm	-	-	-	+	+	+	-	+
Papiller dermal fibrozis	+	+	+	-	+	+	+	-
Dermal pigment inkontinansı ve melanofajlar	+	+	-	-	+	-	-	+
Dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu	-	+	+	+	-	-	-	-
İntersitisyel lenfosit infiltrasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-
Nekrotik keratinosit	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermal likenoid infiltrasyon	+	-	+	+	+	-	+	-

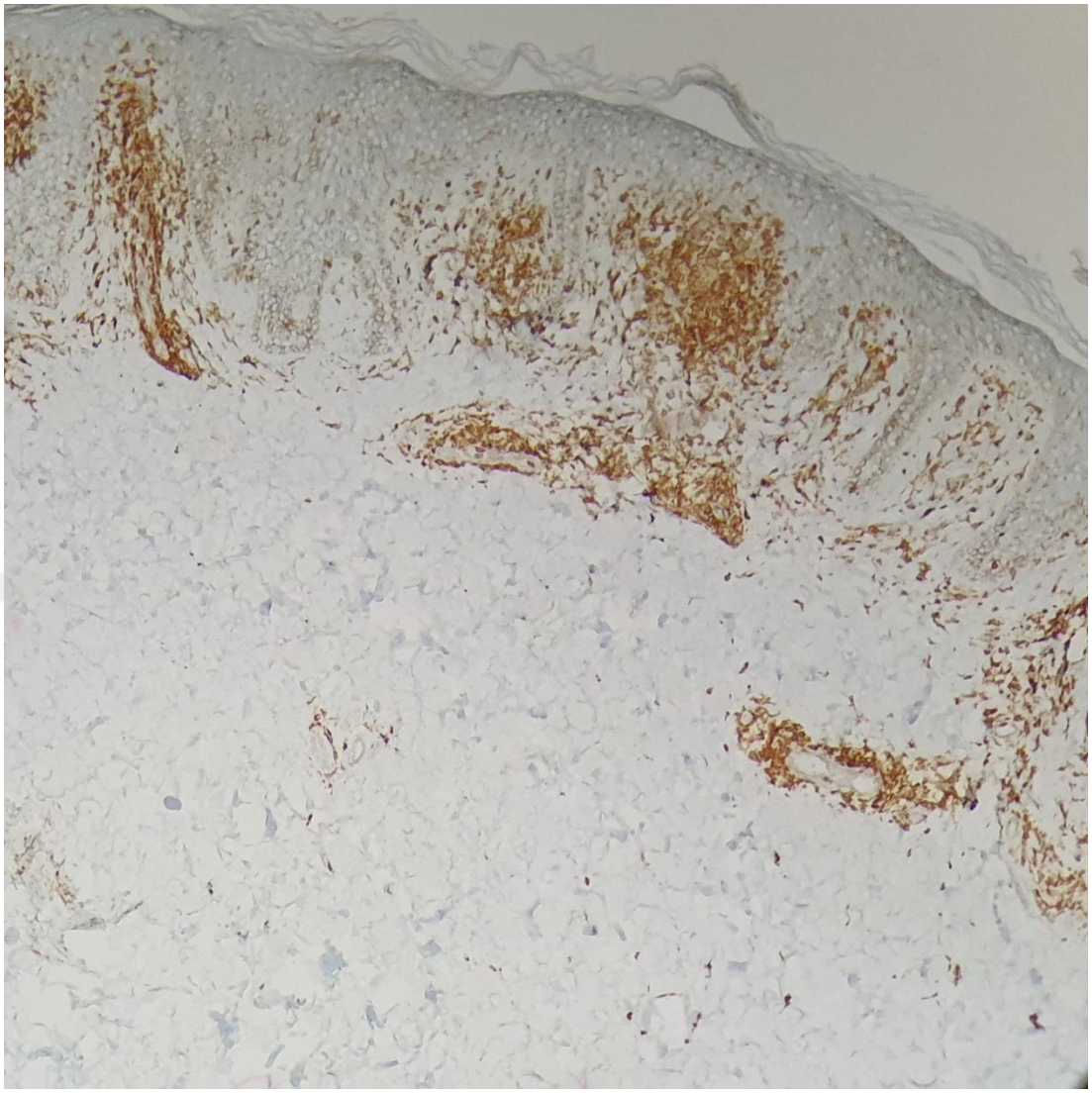
+ : histopatolojik bulgunun mevcut olması / - :histopatolojik bulgunun olmaması



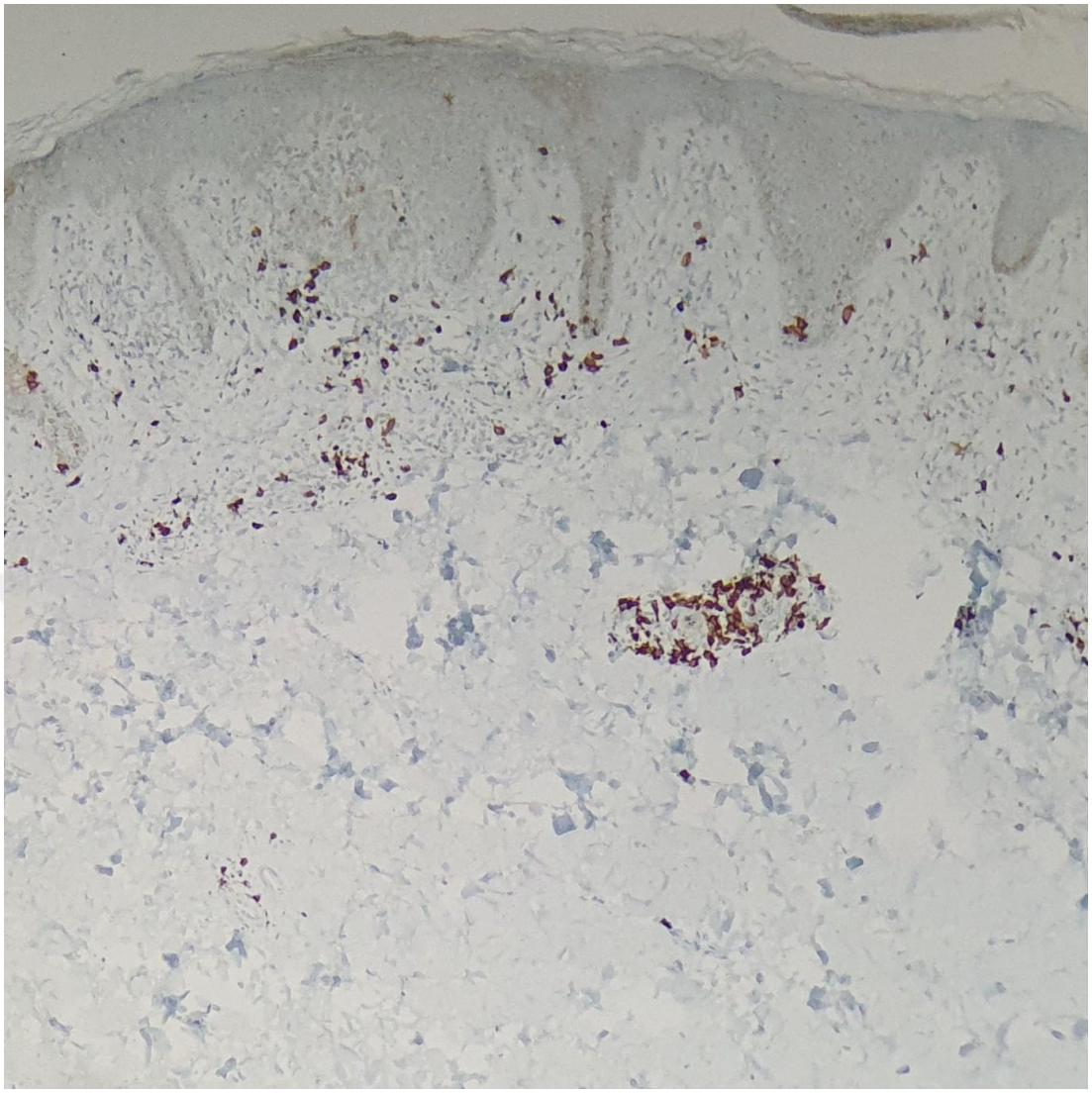
Resim 6. a: Dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, **b:** Dermistekinden daha büyük intraepidermal halolu atipik lenfosit, **c:** Papiller dermal fibrozis, **d:** Pagetoid epidermotropizm (H&E, x400)



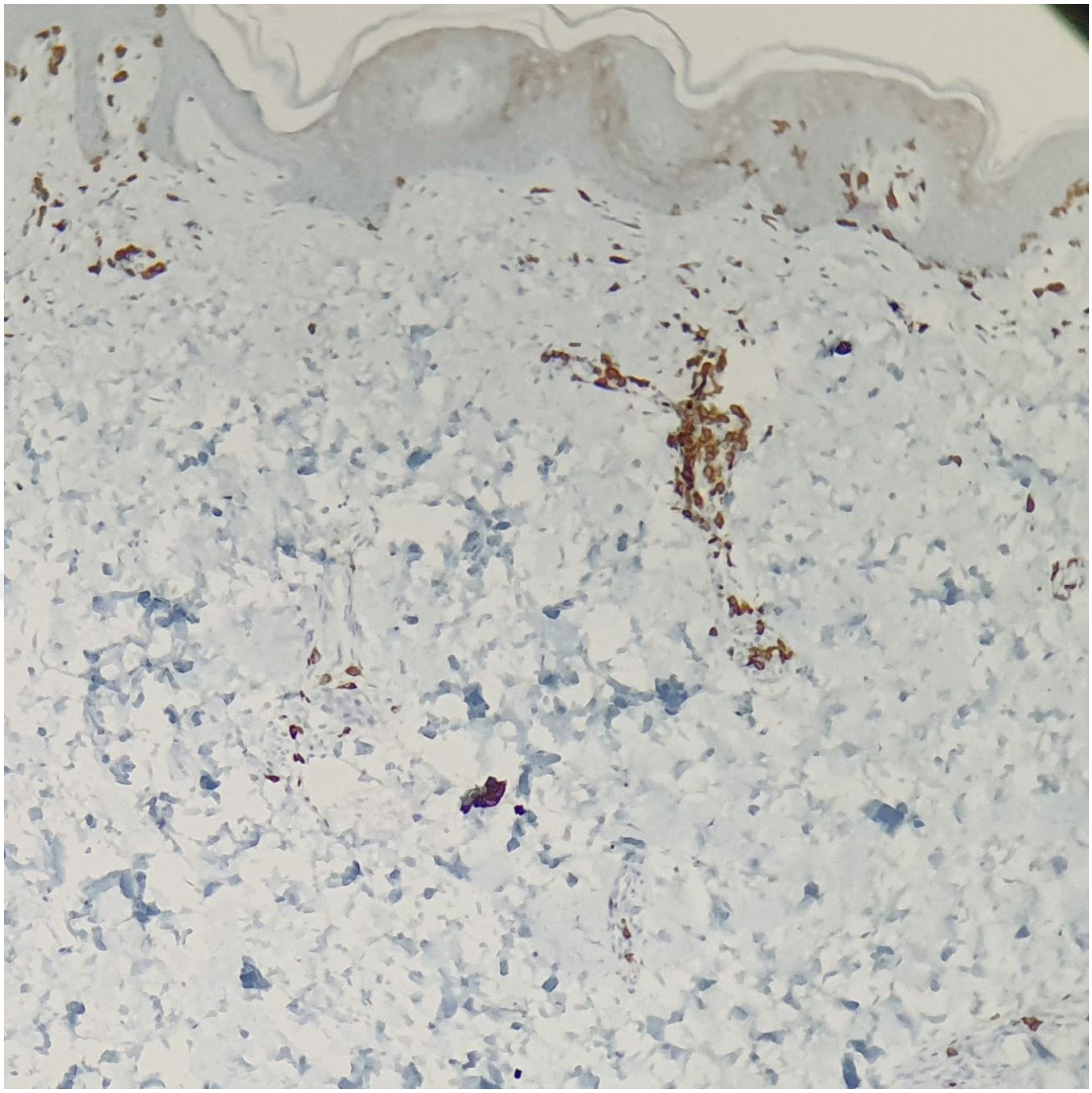
Resim 7. a: Yuvarlak damar ve dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, **b:** Lineer damar (H&E, x400)



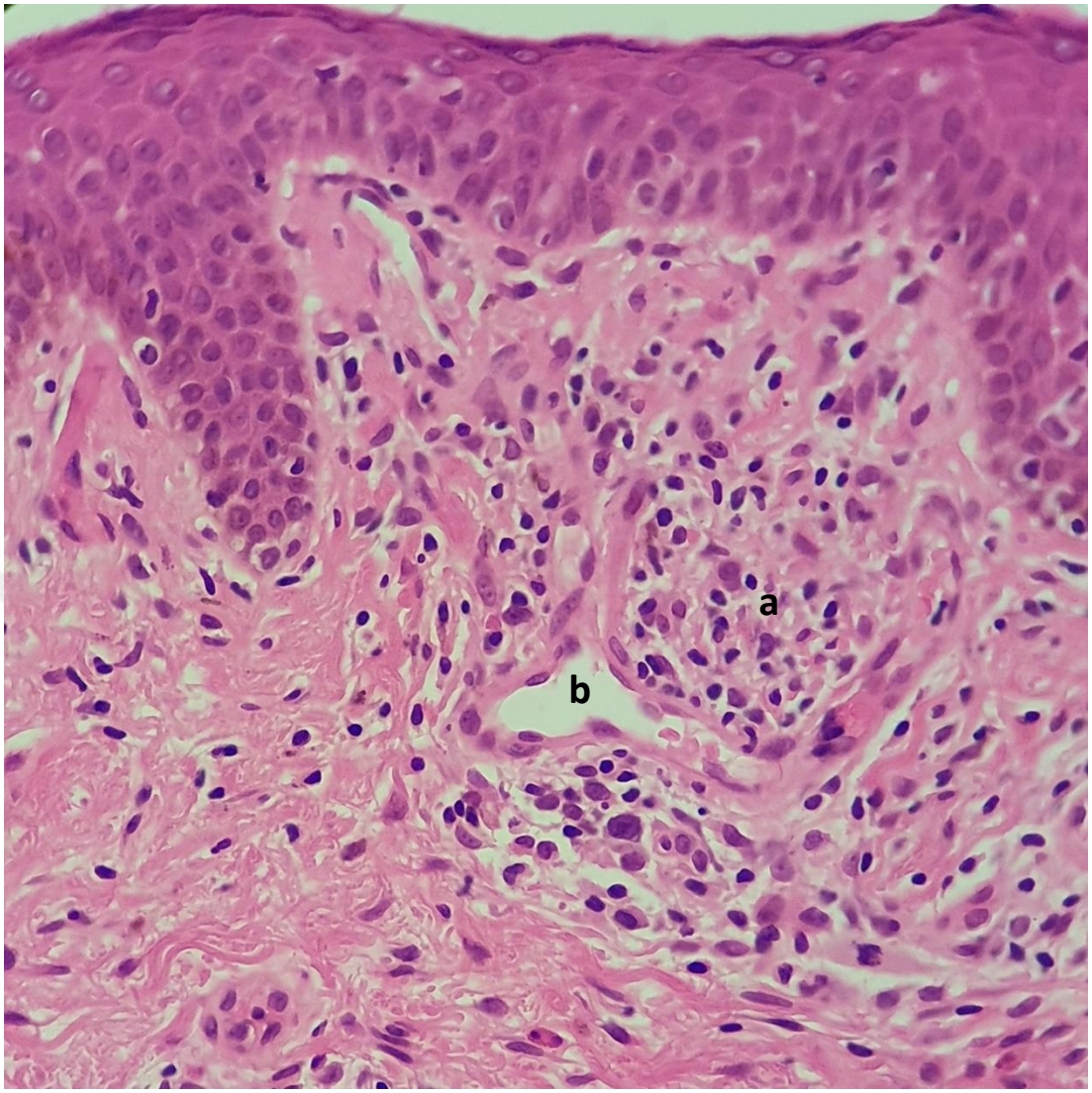
Resim 8. Papiller dermal alanda bant tarzında CD4 ile nükleer pozitif boyanan T lenfositler infiltrasyonu (x100)



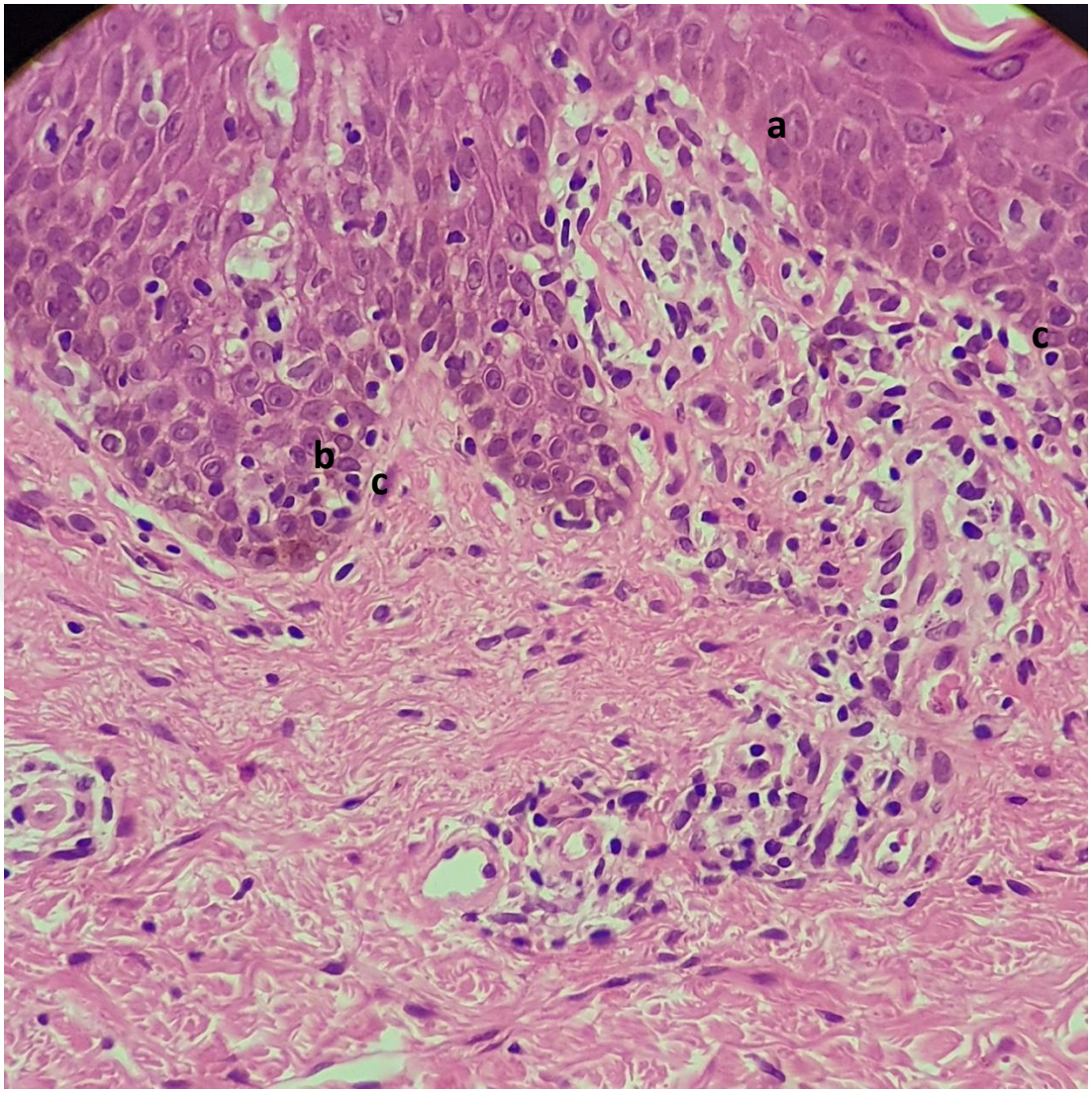
Resim 9. Aynı kesitte CD4 ile nükleer pozitif boyanan T lenfositlerin CD7 ile boyanma kaybı (x100)



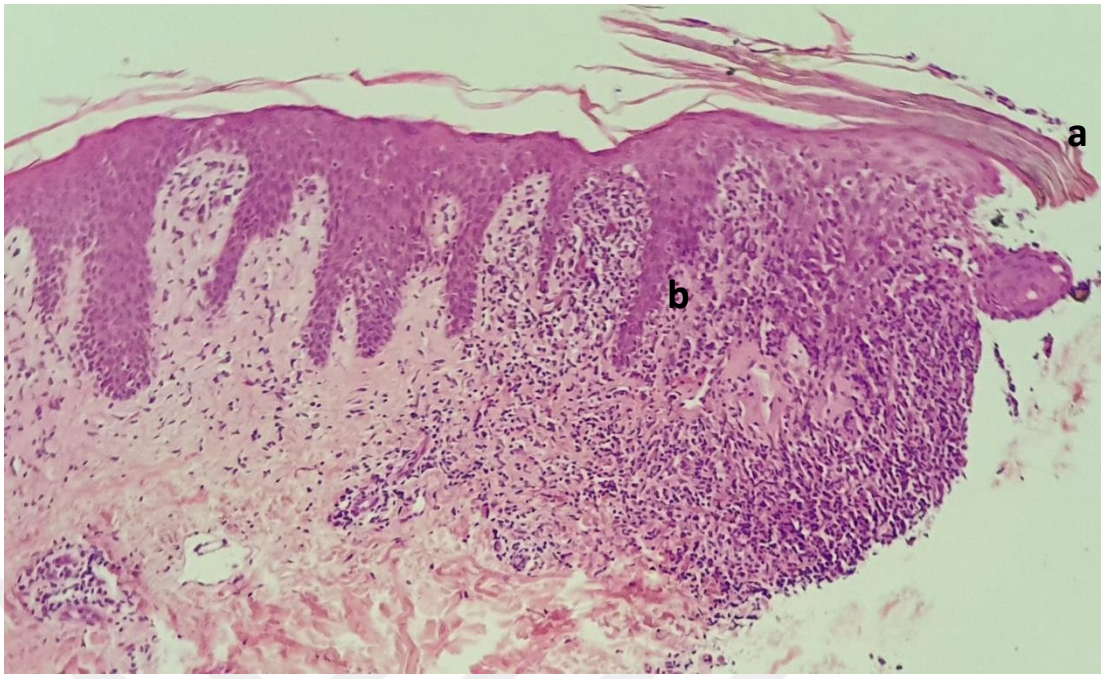
Resim 10. Aynı kesitte CD4 ile nükleer pozitif boyanan T lenfositlerin CD5 ile boyanma kaybı (x100)



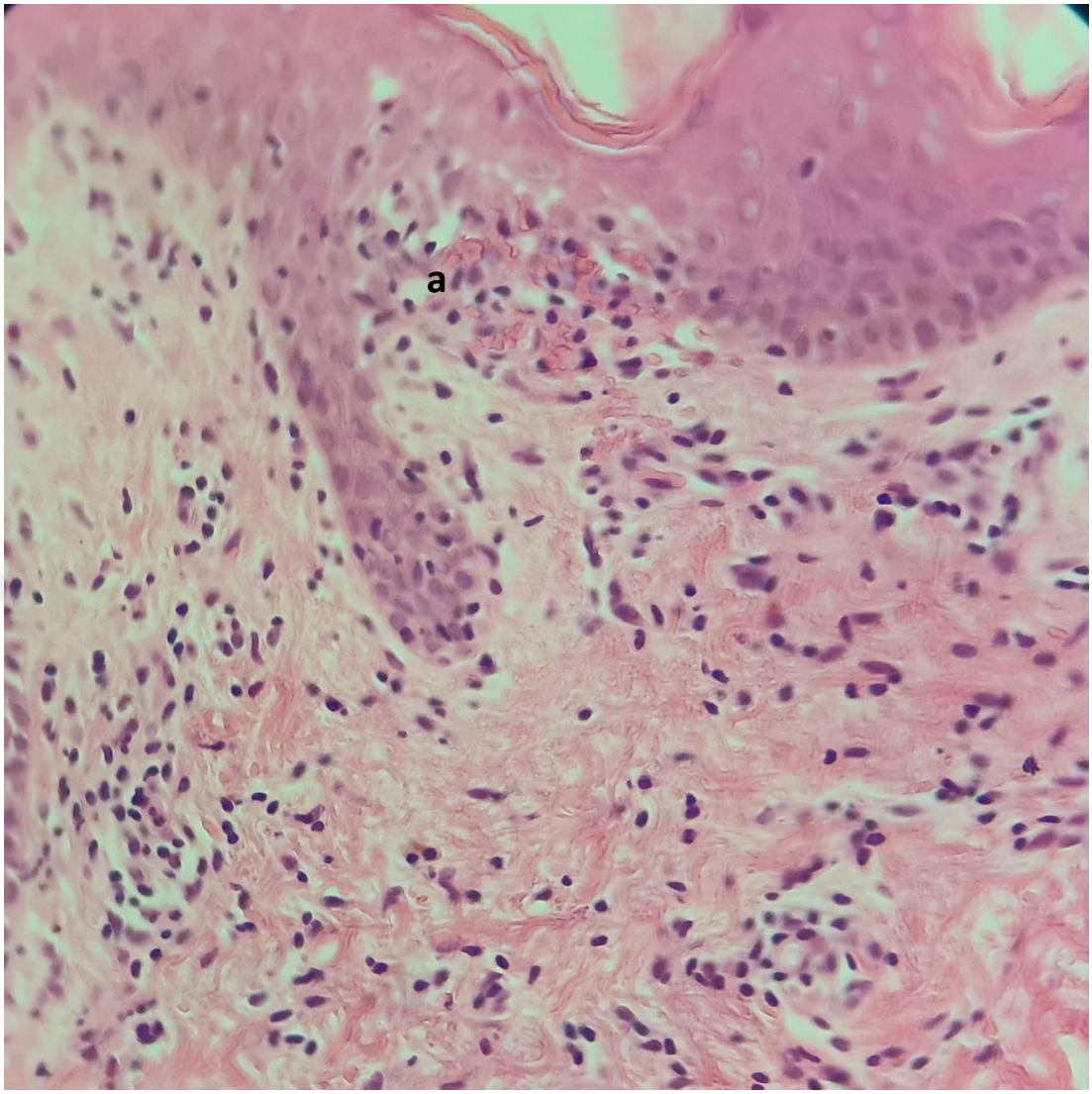
Resim 11. a: dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, **b:** spermatozoa benzeri damar (H&E, x200)



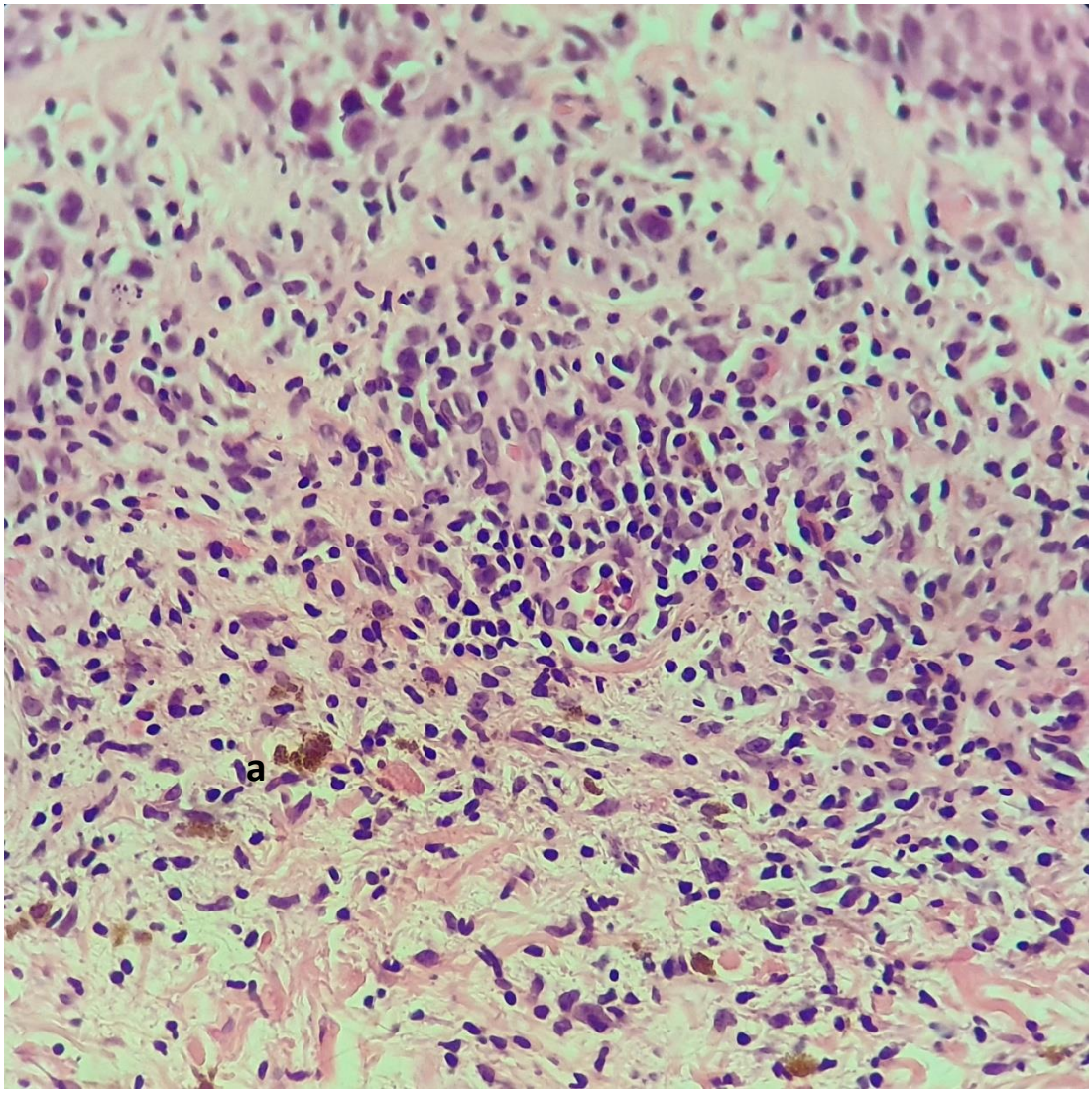
Resim 12. a: Bazal vakuolizasyon, **b:** pagetoid epidermotropizm, **c:** baziler sıralı atipik lenfositler (H&E, x200)



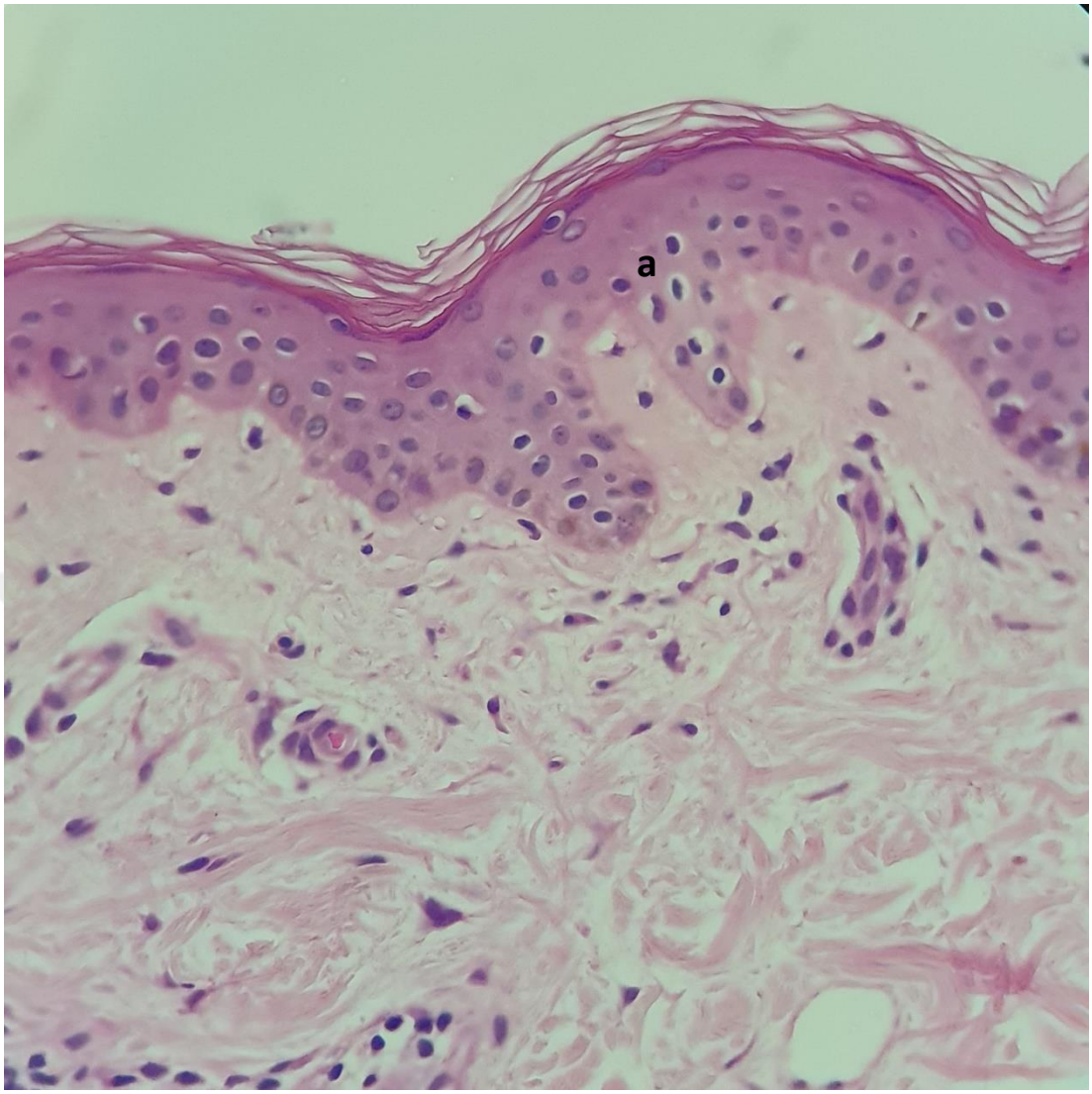
Resim 13. a: Parakeratoz, **b:** Dermoepidermal bant tarzında likenoid infiltrasyon (H&E, x100)



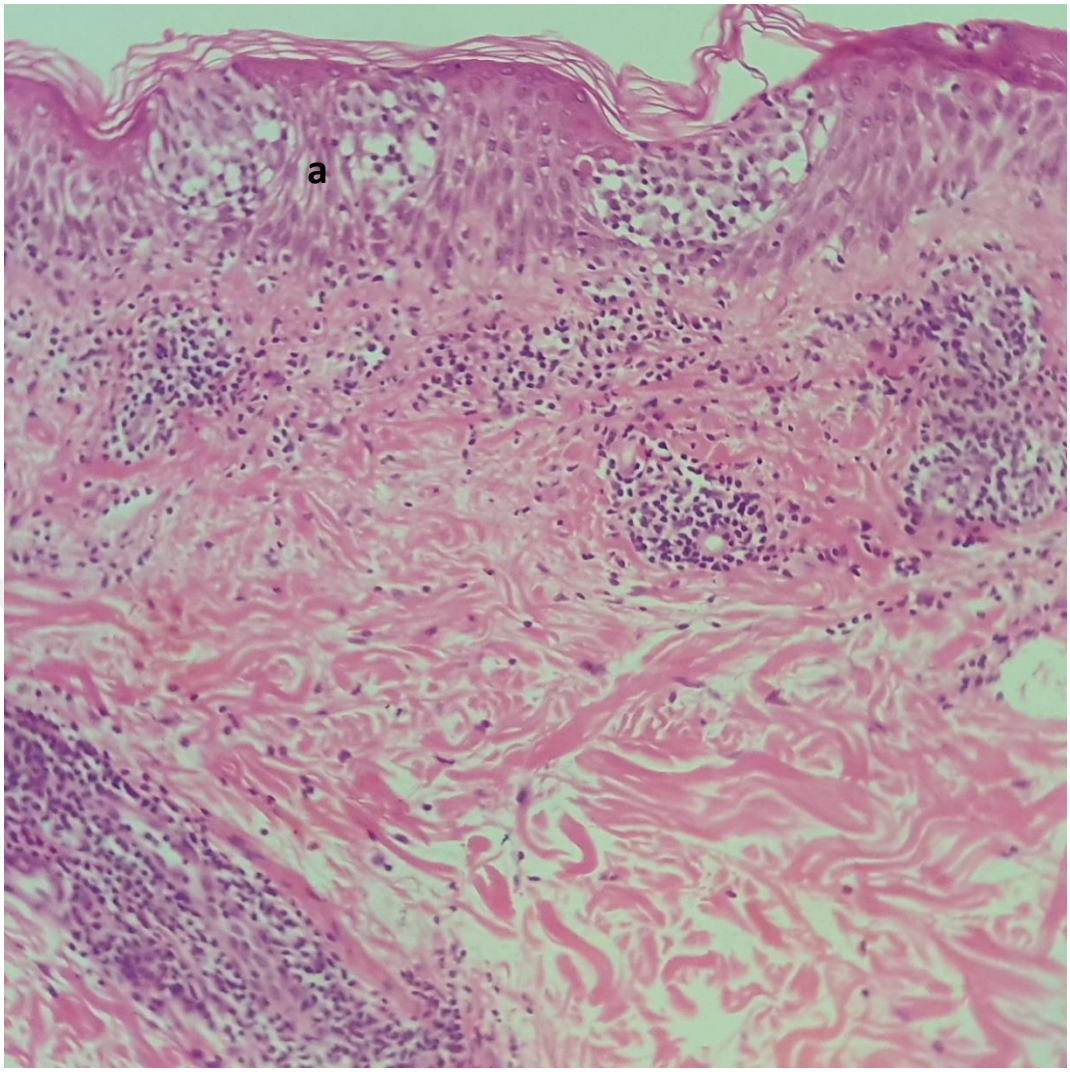
Resim 14. a: Eritrosit ekstravazasyonu (H&E, x200)



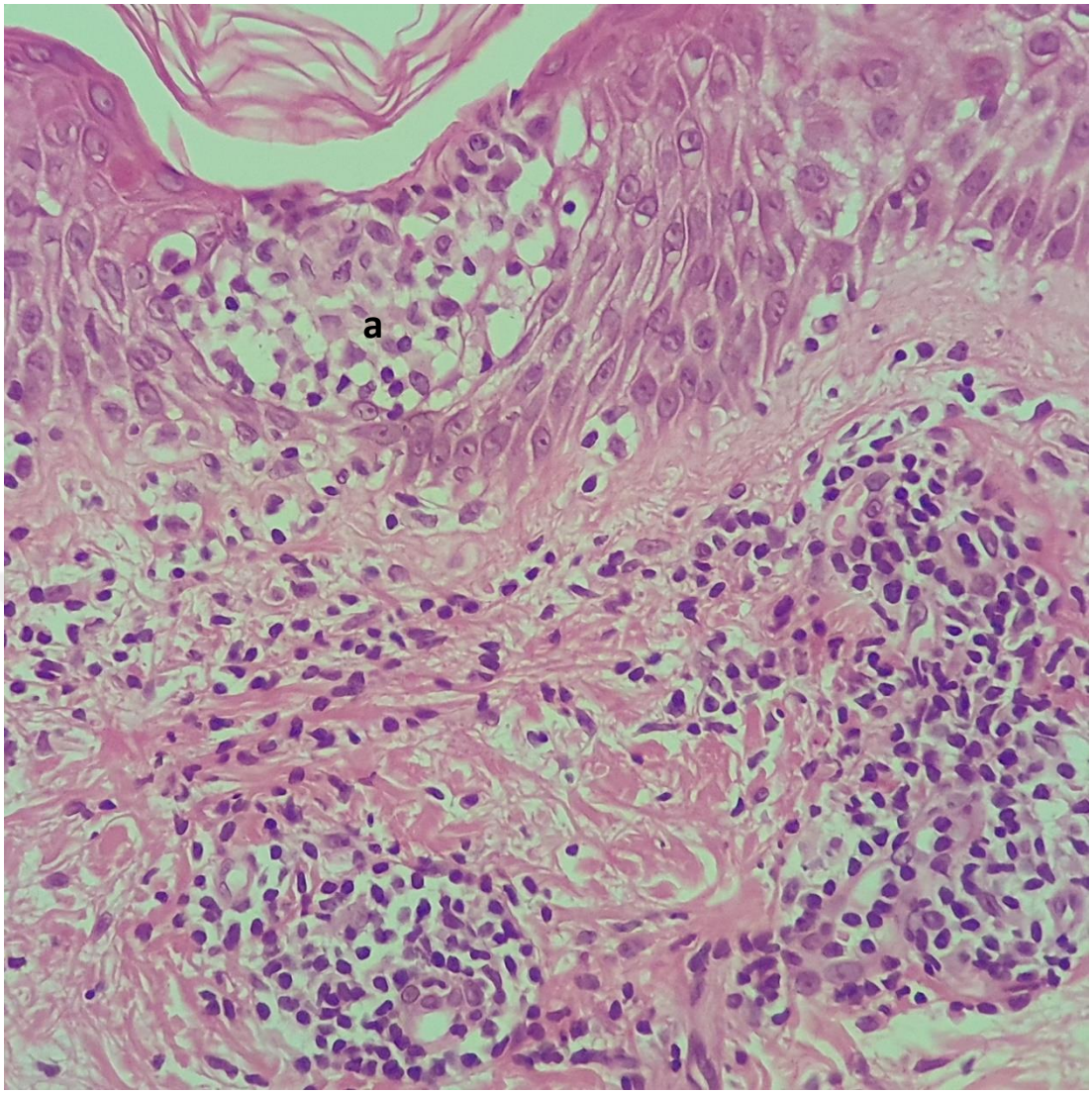
Resim 15. a: Dermal pigment inkontinansı (H&E, x400)



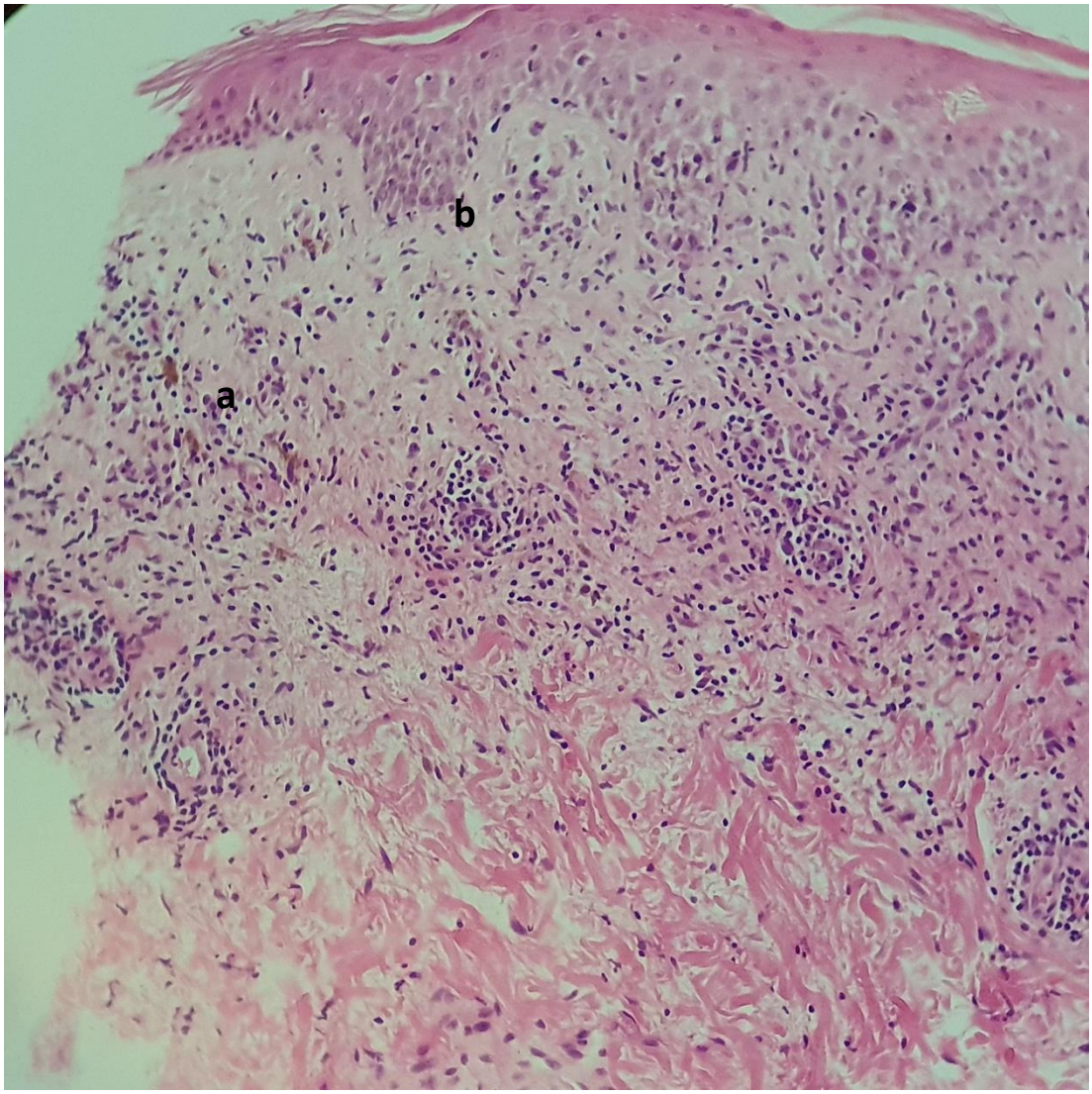
Resim 16. a: Pagetoid infiltrasyon gösteren lenfositler (H&E, x100)



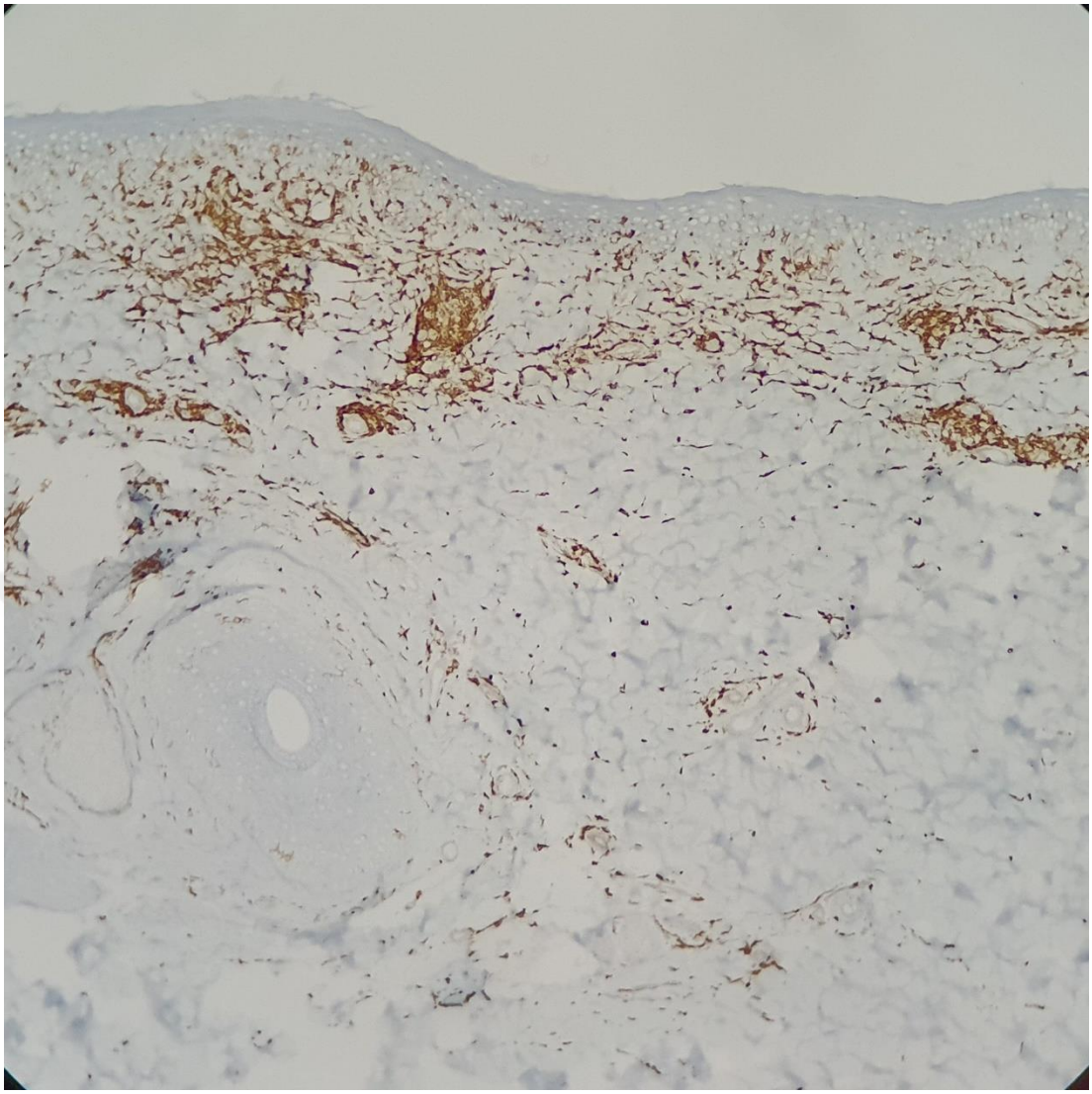
Resim 17. a: Pautrier mikroabseleri (H&E, x200)



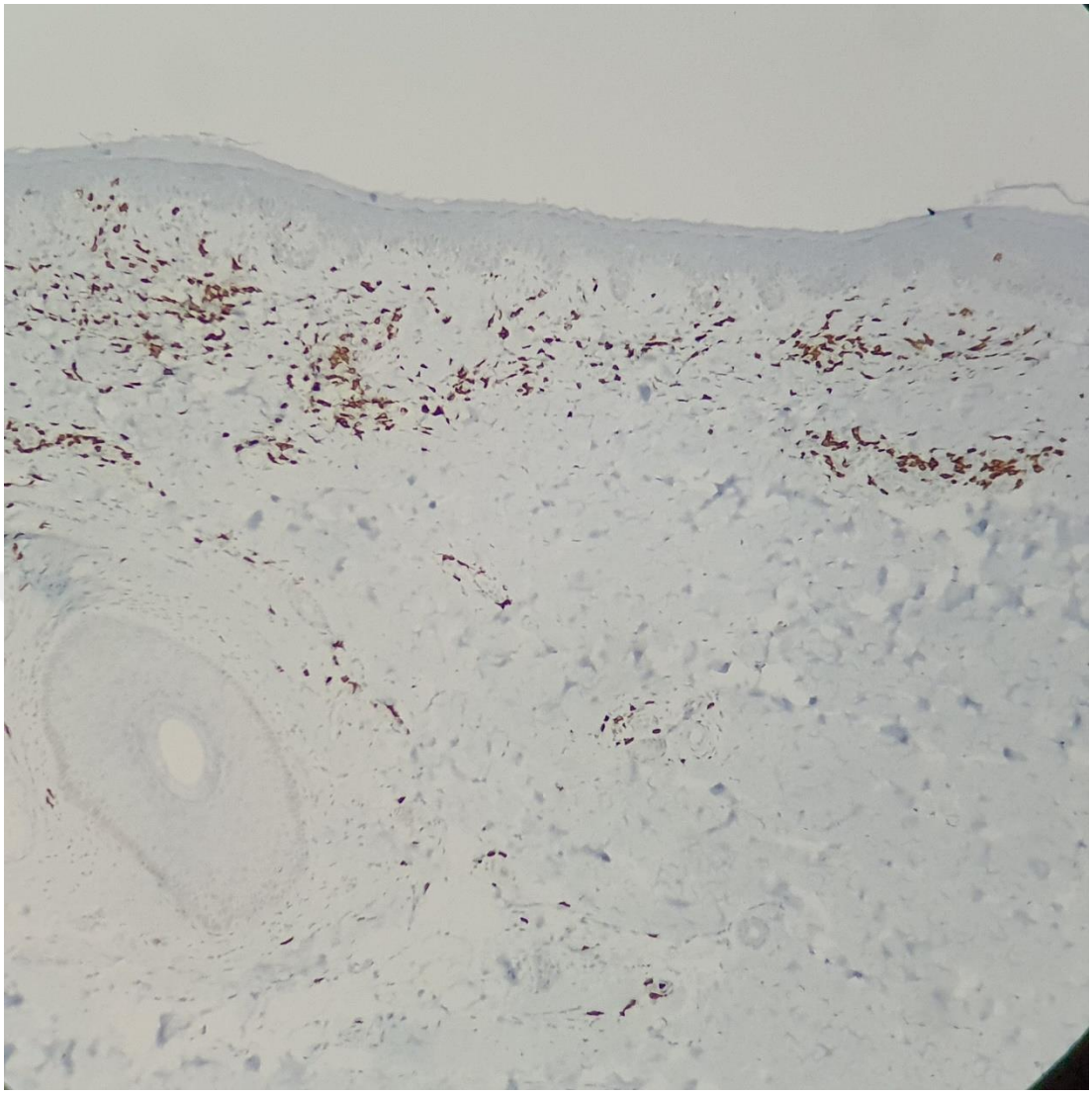
Resim 18. a: Pautrier mikroabsesi (H&E, x400)



Resim 19. a: Pigment inkontinansı **b:** Papiller dermal ödem (H&E, x100)



Resim 20. CD4 ile nükleer pozitif boyanan T lenfositler (x100)



Resim 21. CD4 ile nükleer pozitif boyanan T lenfositlerin CD8 ile boyanması (x100)

5. TARTIŞMA

Çalışmamız klinik ve dermoskopik bulgular eşliğinde MF ön tanısı düşünülen 50 hasta üzerinde şüpheli lezyonlardan alınan biyopsiler sonucunda histopatolojik değerlendirmenin birlikte yapıldığı ilk prospektif kesitsel çalışma olmuştur. Çalışmaya dahil edilen 50 hastadan sekiz tanesine MF, 42 tanesine MF dışı inflamatuar dermatoz tanısı klinikopatolojik korelasyon ile konulmuştur. Dermoskopik olarak gözlenen spermatozoa benzeri damar ve sarı-turuncu yamalar, literatür ile uyumlu şekilde, MF tanısı konulan hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmesi üzerine erken evre MF için ipucu niteliğinde bulgu olarak değerlendirilmiştir ($p<0.05$)(84). Histopatolojik olarak baziler sıralı atipik lenfosit infitrasyonu, papiller dermal bant tarzında atipik lenfosit infiltrasyonu, pagetoid epidermotropizm, spermatozoa benzeri damarların MF tanısı alan hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edilmesi ($p<0.05$), bu bulguların erken evre MF histopatolojik tanısı için ipucu niteliğinde olabileceğini düşündürmüştür.

Yapılan çalışmalarda erken evre MF ortalama tanı yaşı Birleşik Krallık'ta 54, Amerika'da ise 55 olarak tespit edilmiştir (85). Çalışmamızda ise ortalama tanı yaşı 46,2 olup daha önce yapılan geniş kapsamlı çalışmalara göre daha erken yaşlarda gözlenmiştir. Literatürde lezyonların ortaya çıkışından MF tanısı konulmasına kadar geçen süre ortalama 4 yıl olarak bildirilmiştir (1,86).Çalışmamızda MF tanısı konulan vakalarda lezyonların başlangıcı ile kesin tanı arasında geçen süre ortalama 15 ay olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda MF tanısı konulan vakalarda lezyonların başlangıcı ile kesin tanı arasında geçen ortalama sürenin literatürde belirtilen süreden daha kısa olması ve ortalama tanı yaşının literatürde belirtilen süreden daha erken yaşlarda gözlenmesi, tanı konulan tüm MF vakaların erken evrede olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Dermatolojik muayene bulgularıyla, MF ön tanısı düşünülerek çalışmamıza dahil edilen 50 hastanın %16'sı erken evre MF tanısı almış, %84'ü ise MF dışı inflamatuar dermatoz grubuna dahil edilmiştir. Bu haliyle çalışmamız klinik olarak MF şüpheli lezyonlardan alınan çoklu biyopsiler öncesinde dermoskopik incelemenin yapıldığı ilk prospektif çalışma olmuştur. MF insidansı, bölgesel değişikliklerle

beraber, global verilere göre 5-6/1.000.000 olup nadir görülen bir hastalıktır(9). Çalışmamız yaklaşık bir yıl içerisinde polikliniğimize başvuran MF öntanısı düşünülen hastalar üzerinde düzenlenmiş olup bu süre içerisinde bölgemizde erken evre MF görülme sıklığının diğer çalışmalara oranla oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Daha kapsamlı araştırmalar ile bu sıklığın etyolojik sebepleri tespit edilebilir ve bunların elimine edilmesi ile hastalığın görülme oranının azaltılmasına yönelik tedbirler alınabilir.

MF'nin erken evrede tanınması, hastalığın tedavisinin zor ve prognozunun kötü olduğu ileri evreye girmesini engelleme açısından önem arzetmektedir. Ancak erken evrede MF için klinik ve histopatolojik bulguların inflamatuar dermatozlara benzerliği ve spesifik ayırıcı bulguların sınırlayıcı olması, kesin tanının konması açısından dermatolog ve patologlar için çoğunlukla zorlayıcı olmaktadır (87–89). Erken evre MF vakalarının histopatolojisi spesifik olmayan değişiklikleri içerdiği için; çoklu biyopsilerin erken tanı ihtimalini artırdığı gözlemlenmiştir (90). Dolayısıyla klinik olarak MF düşünülen şüpheli lezyonlardan çoklu biyopsiler alınması önerilmektedir. MF ile uyumlu olabilecek dermoskopik bulgular eşliğinde en spesifik lezyon seçilerek alınan biyopside tanısal histopatolojik bulguların daha yüksek oranda olabileceği düşünülmektedir. Bu aşamada dermatologların tüm inflamatuar dermatozların spesifik dermoskopik bulguları yanında MF için spesifik olduğu düşünülen bulguları da akılda bulundurması erken tanıya destek olabilecektir. Çalışmamızın planlanırken MF ön tanısı düşünülerek çoklu biyopsi alınan vakalarda; dermoskopik ve histopatolojik bulgular karşılaştırılıp, korele edilerek, MF tanısını destekleyen muhtemel dermoskopik bulgular ile biyopsi için en karakteristik lezyonun tespitinde dermoskopinin kullanılması amaçlanmıştır. Fakat klinikopatolojik korelasyon ile erken evre MF tanısı konulan hasta sayısının yetersizliğinden dolayı, dermoskopik bulgular ve histopatolojik bulgular korele edilememiştir.

Son yıllarda MF dermoskopisiyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Erken MF'de dermoskopik bulgular, klinik olarak şüphede kalınan durumlarda oldukça değerlidir. Lallas ve arkadaşları, 32 erken evre MF vaka serisinde dermoskopik olarak kısa lineer ve noktalı damarlar (sensivite %93,7 ve spesifite %97,1), turuncu-sarımsı yamalı alanlar (sensivite %90,6 ve spesifite %99,7) gözlemlemiş, vakaların yarısından

daha azında görülen ancak tanı için oldukça spesifik spermatozoa benzeri vasküler yapıları tanımlamışlardır (84). Bosseila ve arkadaşları, 25 MF hastasından oluşan bir çalışmada, MF lezyonlarının en sık karşılaşılan vasküler paterninin noktasal olduğunu ve bunu lineer paternin takip ettiğini gözlemlemişlerdir(91). Benzer olarak bizim çalışmamızda da erken evre MF tanısı konulan hastalarda en sık karşılaşılan vasküler patern noktasal (%75) olup bunu lineer (%62,5) patern takip etmiştir. Çalışmamızdaki inflamatuar dermatoz grubunda en sık karşılaşılan vasküler patern lineer (%88,1) olup bunu noktasal (%71,4) patern takip etmiştir. Çalışmamızda MF tanısı alan hastalarla, inflamatuar dermatoz tanısı alan hastalar arasında, noktasal ve lineer vasküler patern açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış ($p>0.05$) ve inflamatuar dermatozlarda da her iki vasküler paternin sık görüldüğü için erken evre MF tanısında yönlendirici bulgu olarak kabul edilmemiştir.

Ghahramani ve arkadaşlarının 15 kutanöz lenfoma vakasının dermoskopik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalarında yama evresindeki MF vakalarının %71'inde ince kısa lineer damarlar ve spermatozoa benzeri yapılar gözlenmiştir(92). Xu ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada ise 31 erken MF, 36 kronik dermatit ve 34 plak psoriasis vakasının dermoskopik özellikleri incelenmiş; turuncu-sarımsı yamalar, lineer ve spermatozoa benzeri vasküler yapıların erken evre MF'de en sık görülen dermoskopik bulgular olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada lineer ve spermatozoa benzeri vasküler yapıların histopatolojik olarak karşılığının sırasıyla; subpapiller pleksustan horizontal olarak prolifere olan damarlar ve dermal papilladan horizontal olarak subpapiller dermise uzanan damarlar olduğu vurgulanmıştır(93). Öztürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada evre IIA MF ile plak psoriasis vakalarının dermoskopik bulguları karşılaştırılmıştır. Evre IIA MF'de turuncu-sarı yamalar (%88,2), kısa, ince ve lineer damarlar (%82,3), geometrik (eşkenar dörtgen, üçgen, paralel) şekilli, ince, lineer ve beyaz skuamlar (%70,5), perifoliküler beyaz skuamlar (%47) ve beyaz yamalar (%35,2) plak psöriazis ile karşılaştırıldığında daha sık oranda gözlenmiştir. Vakaların sadece %29,4'ünde spermatozoa benzeri yapılar gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir(6). Önceki çalışmalara kıyasla spermatoza benzeri damarların düşük oranda gözlenmesi, araştırmacılar tarafından çalışmada kullanılan x10 büyütmeli dermoskopun, damarları

ayrıntılı şekilde gözlemlemede yetersiz olabileceği ihtimaline bağlanmıştır(91,93). Bu çalışmada ilk kez MF'de geometrik şekiller (eşkenar dörtgen, üçgen, paralel şekilli) oluşturan doğrusal beyaz skuamların varlığı tanımlanmış ve bu yapıların klinik olarak sigara kağıdı benzeri görüntünün dermoskopik karşılığı olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada ek olarak, erken evre MF'de ilk kez, lineer perifoliküler beyaz skuam tanımlanmıştır(6). Çalışmamızdaki MF vakalarının hiçbirinde geometrik şekil gözlenmemesi lezyonların arayüz sıvısı kullanılarak dermoskopik inceleme yapılmasına bağlanmıştır.

Wohlmuth-Weiser ve arkadaşlarının KTCL hastalarında dermoskopi ve yüksek frekanslı ultrason kullanarak yaptıkları çalışmada atopik dermatit ve psoriasis vakalarında tanımlanan dermoskopik bulgular karşılaştırılmıştır. Spermatozoa benzeri damarların, atopik dermatit ile karşılaştırıldığında, KTCL yamaları için spesifik bir dermoskopik özellik olduğu tespit edilmiştir (94). Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara paralel olarak spermatozoa benzeri vasküler yapılar ve sarı-turuncu yamalar, erken evre MF vakalarında inflamatuar dermatoz vakalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda izlenmiştir ($p<0.05$). Tanı için ideal lezyon seçiminde MF'e spesifik dermoskopik bulguların biyopsi için belirlenecek alan seçiminde ipucu olabileceği düşünülmektedir.

MF tanısında ISCL algoritmasının etkinliğini ve doğruluğunu göstermek için bir çalışma yapılmış ve MF taklitçileri ile karşılaştırılmıştır; ISCL algoritması MF taklitçilerini kolayca dışlayabilse de özellikle yama evresinde belirsiz klinik özellikler, hafif lenfositik infiltrat ve minimal lenfosit atipisinin tanıyı zorlaştırdığı düşünülmüştür. Bu durumda tanıda moleküler yöntemlerin (TCR gen yeniden düzenlenmesi) belirleyici olabileceği belirtilmiştir(95). Fakat bu yöntemlerin uygunabilirliği ülkemizde oldukça sınırlı olup dermoskopik muayene gibi ucuz maliyetli tanı yöntemleri ise daha kolay ulaşılabilirdir.

Klinik olarak erken yama evresi MF şüpheli 58 hastadan alınan 66 cilt biyopsisinin incelendiği bir çalışmada; epidermis ve dermiste kıvrımlı lenfositlerin varlığı, epidermotropizm, Pautrier mikro apsesi, grandiozite işareti ve neoplastik lenfositlerin, bazal lenfositik dizilimi ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça

güvenilir olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, histopatolojik tanısı şüpheli olan genç hastalarda aralıklı ve çoklu biyopsilerin yanı sıra dikkatli histopatolojik değerlendirme önerilmektedir. Bu gibi durumlarda tanının hemen raporlanması yerine, uzun süreli takip daha doğru bir yaklaşımdır(96). Erken (yama) MF lezyonları olan 427 hastadan alınan toplam 745 biyopsi örneğinin incelendiği bir çalışmada; yüzeysel dermiste kaba kollajen demetleri ile bant tarzında veya yamalı likenoid infiltrat en sık gözlenen histopatolojik bulgular olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada papiller dermal fibroz/kaba kollajen demetleri (%97), tek lenfosit epidermotropizmi (%22), baziler lenfositler (%23), Pautrier mikroapseleri (%19), halolu lenfositler (%40), orantısız ekzositoz (%17), pagetoid epidermotropizm (%3) görülmüş olmasına rağmen vakaların %4'ünde epidermotropizm hiç izlenmemiş ve atipik lenfositler vakaların sadece %9'unda tespit edilmiştir. İnterfaz dermatit özellikleri vakaların %59'unda izlenmiştir. Nekrotik keratinositler (%23), melanofajlar (%8) ve damar dışına çıkmış eritrositler (%4) diğer izlenen bulgular arasında vurgulanmıştır. İyi gelişmiş MF lezyonlarında tanımlanan epidermotropizm, Pautrier mikroapseleri, atipik serebriform lenfositler ve bant tarzında dermal lenfositik infiltrat gibi klasik histopatolojik özelliklerin yokluğunda, erken MF'yi düşündüren histopatolojik bulgular arasında; baziler sıralı lenfosit, suprabaziler epidermiste tek lenfositler, orantısız ekzositoz, papiller dermal fibrozis halolu lenfositlerin varlığı vurgulanmıştır(97). Çalışmamızda erken evre MF tanısı konulan hastalarda benzer bulguları; Pautrier mikroabseleri (%12,5), dermisdekinden daha büyük intraepidermal halolu atipik lenfositler (%25), papiller dermal fibrozis (%75), melanofajlar (%50), dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu, dermal likenoid infiltrasyon (%62,5), baziler sıralı atipik lenfositler (%87,5) oluşturmuştur. İmmünohistokimya ile CD2, CD5 ve CD7 gibi pan-T hücre yüzey belirteçlerinin kaybının değerlendirilmesi, diğer zorlayıcı klinik ve histopatolojik özelliklerin varlığında MF tanısını desteklemede yardımcı olabilir, ancak erken MF'de her zaman pozitiflik saptanamayabilir(95,98). Epidermal spongiyoz veya interfaz dermatiti gibi sekonder epidermal değişiklikler tipik olarak MF'de görülmez ve eğer belirgin ise inflamatuar bir dermatoza işaret edebilir. Bununla birlikte hem vakuolar hem de likenoid hasar paternleri dahil olmak üzere dermal-epidermal bileşkedeki interfaz değişiklikleri, MF vakalarının yaklaşık %5-25'inde görülen, MF'nin yeterince bilinmeyen bir özelliği olarak tanımlanmıştır. Erken

MF'de, yama evresindeki vakaların yarısından fazlasında interfaz dermatitinin fokal özellikleri görülür ve genellikle vakuolar dejenerasyon bölgelerinde nekrotik keratinositler bulunur(97,99). Çalışmamızda erken evre MF tanısı konulan hastalarda bazal vakuoler interfaz değişiklikleri gözlenmesine rağmen hiçbir hastada nekrotik keratinosit gözlenmemiştir. Tsang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, belirgin interfaz dermatit özellikleri nedeniyle MF tanısının tercih edilmediği, ancak sonradan biyopsi ile MF tanısı konulan altı olgunun histopatolojik özellikleri incelenmiştir. Yoğun interfaz değişikliklerinin mevcut olduğu durumlarda MF'i düşündürebilecek histopatolojik bulgular baziler sıralı lenfositler (bazen lineer, sıklıkla nekrotik bazal keratinositlerle), papiller dermal fibrozis, halolu lenfositler, lenfositik atipi (yaygın olmayan), eozinofil olmaması (ilaç reaksiyonundan ayırt etmede) şeklinde vurgulanmıştır. İnterfaz değişikliklerinin gözlenebileceği konnektif doku hastalıklarında CD123 pozitifliğinin, MF'den ayrımda yardımcı olabileceği ifade edilmişdir(100). Dalton ve arkadaşlarının 29 MF tanılı vaka, 25 MF şüpheli vaka ve 55 spongiotik dermatit tanılı vakayı inceledikleri bir çalışmada; bir doku kesitinde üçten fazla hücre içeren eozinofil infiltrasyonunun, erken MF'de (yama ve plak evresi) ve MF şüpheli vakalarda nadiren gözlendiği bildirilmiş, bunun da lezyonel derideki eozinofil infiltrasyon boyutunun erken MF ile inflamatuar dermatozlar arasındaki ayırıcı tanıda yararlı olabileceği düşünülmüştür (101). Çalışmamızdaki sekiz MF vakasının histopatolojik kesitlerinin hiçbirinde eozinofil gözlemlenmedi. Çalışmamızda MF tanısı kesinleşen hastalarda en sık gözlenen histopatolojik bulgu baziler sıralı atipik lenfosit olup MF vakalarının biri haricinde tümünde gözlenmiştir. Baziler sıralı atipik lenfosit gözlemlenmeyen MF vakasında tanı; parakeratoz, ortokeratoz, papiller dermal fibrozis, dermistekinden daha büyük intraepidermal halolu atipik lenfositler, dermal pigment inkontinansı ve melanofajlar, dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu bulgularının birlikteliği ile konulmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını; MF tanılı hasta sayısının az olması, hasta sayısının az olmasına bağlı dermoskopik bulgular ile histopatolojik bulguların korelasyonunun yapılamaması ve MF varyantantlarının örneklemde bulunmaması oluşturmuştur.

6. SONUÇ

Kutanöz T hücreli lenfomalar içerisinde en sık gözlenen MF'in erken tanınması ve tedavinin erken başlanması hastalığın agresif tedavi gerektiren ileri evreye girme ihtimalini azaltacaktır. Bu yüzden inflamatuar diğer dermatozları oldukça taklit eden MF lezyonlarından histopatolojik tanıyı destekleyecek en uygun biyopsi bölgesinin seçimi önem arzetmektedir. Bu aşamada dermatologlar tarafından kolayca uygulanabilir olan dermoskopik muayenenin, MF tanısı için en uygun lezyon seçiminde değerli olduğu düşünülmektedir. Dermoskopik muayaneyi yapacak hekimin aynı zamanda inflamatuar dermatozlara ait bulguları biliyor olması uygun ayırıcı tanıyı yapabilmesi açısından önem arzetmektedir.

Çalışmamız klinik ve dermoskopik bulgular eşliğinde MF ön tanısı düşünülen hastalarda (n=50) histopatolojik değerlendirme ile birlikte erken evre MF kesin tanısı alan hasta sayısını (n=8) belirleyen ilk prospektif kesitsel çalışma olmuştur. Kesitsel çalışmamızda erken evre MF görülme oranı %16 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda erken evre MF hastalarında dermoskopik muayene bulgularından; spermatozoa benzeri damar ve sarı turuncu yama, inflamatuar dermatoz tanısı alan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir($p<0.05$). Erken evre MF için uygun lokalizasyondaki şüpheli lezyonlar için en ideal biyopsi alanı seçilirken bu bulguların özellikle gözönünde bulundurulmasının tanısal değeri yükselteceği düşünülmektedir. Dermoskopik muayenede gözlemlenen, spermatozoa benzeri damar ve sarı turuncu yama bulgularının, erken evre MF lezyonları için ideal biyopsi alanının seçiminde yönlendirici olacağı, doğru tanıyı daha erken koyma oranını artırarak erken tedavi ile hastalığın prognozuna olumlu yönde etki sağlayacağı kanısındayız.

Çalışmamızda erken evre MF tanısı alan hastalarda histopatolojik olarak; baziler sıralı atipik lenfosit infitrasyonu, papiller dermal bant tarzında atipik lenfosit infiltrasyonu, pagetoid epidermotropizm, spermatozoa benzeri damar görünümü, MF dışı inflamatuar dermatoz tanısı alan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir($p<0.05$). MF tanısı alan hasta sayısının yetersizliği nedeniyle

dermoskopik bulgular ve histopatolojik bulguların korelasyonu sağlanamamıştır. Daha çok sayıda hasta içeren serilerde dermoskopik bulguların değerlendirileceği çalışmalar erken evre MF için daha spesifik bulguların ortaya konmasına yardımcı olabilecektir.

Klinik ve histopatolojik inceleme arasında bir bağlantı sunan dermoskopik muayene, kutanöz lenfomaların değerlendirilmesinde yararlı olabilir fakat tek başına dermoskopik bulgular yeterince tanısal olmadığı için histopatolojik doğrulama zorunludur.

KAYNAKÇA

1. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. An Bras Dermatol. 2018;93(4):546–52.
2. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. Clin Dermatol. 2019;37(3):255–67.
3. Scarisbrick JJ, Quaglino P, Prince HM, Papadavid E, Hodak E, Bagot M, et al. The PROCLIPI international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. British Journal of Dermatology. 2019 Aug 1;181(2):350–7.
4. Sgouros D, Apalla Z, Ioannides D, Katoulis A, Rigopoulos D, Sotiriou E, et al. Dermoscopy of Common Inflammatory Disorders. Dermatologic Clinics. 2018 Oct;36(4):359–68.
5. Goncharova Y, Attia EAS, Souid K, Protzenko O, Koktishev I. Dermoscopic features of clinically inflammatory dermatoses and their correlation with histopathologic reaction patterns. Arch Dermatol Res. 2015 Jan 1;307(1):23–30.
6. Ozturk MK, Zindancı I, Zemheri E. Dermoscopy of stage llA mycosis fungoides. North Clin Istanb. 2020;7(2):174–9.
7. Errichetti E, Apalla Z, Geller S, Sławińska M, Kyrgidis A, Kaminska-Winciorek G, et al. Dermoscopic spectrum of mycosis fungoides: a retrospective observational study by the International Dermoscopy Society. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022;36(7):1045–53.
8. Bolognia JL, V. Schaffer J, Cerroni L. Dermatology. 4rd edition ff. Vol. 2. Edinburgh: Elsevier; 2018.
9. Kaufman A e., Patel K, Goyal K, O'Leary D, Rubin N, Pearson D, et al. Mycosis fungoides: developments in incidence, treatment and survival. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020;34(10):2288–94.
10. Kempf W, Kazakov DV, Belousova IE, Mitteldorf C, Kerl K. Paediatric cutaneous lymphomas: a review and comparison with adult counterparts. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2015;29(9):1696–709.
11. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 Feb 1;70(2):205.e1-205.e16.
12. Slodownik D, Moshe S, Sprecher E, Goldberg I. Occupational mycosis fungoides – a case series. International Journal of Dermatology. 2017;56(7):733–7.
13. Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. JNCI Monographs. 2014 Aug 1;2014(48):98–105.

14. Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of Staphylococcus aureus colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. British Journal of Dermatology. 2008 Jul 1;159(1):105–12.
15. Shohat M, Shohat B, Mimouni D, Pauli G, Ellerbrok H, David M, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 provirus and phylogenetic analysis in patients with mycosis fungoides and their family relatives. British Journal of Dermatology. 2006 Aug 1;155(2):372–8.
16. Vaqué JP, Gómez-López G, Monsálvez V, Varela I, Martínez N, Pérez C, et al. PLCG1 mutations in cutaneous T-cell lymphomas. Blood. 2014 Mar 27;123(13):2034–43.
17. Kießling MK, Oberholzer PA, Mondal C, Karpova MB, Zipser MC, Lin WM, et al. High-throughput mutation profiling of CTCL samples reveals KRAS and NRAS mutations sensitizing tumors toward inhibition of the RAS/RAF/MEK signaling cascade. Blood. 2011 Feb 24;117(8):2433–40.
18. Hodak E, Klein T, Gabay B, Ben-Amitai D, Bergman R, Gdalevich M, et al. Familial mycosis fungoides: Report of 6 kindreds and a study of the HLA system. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005 Mar 1;52(3):393–402.
19. Wong HK, Mishra A, Hake T, Porcu P. Evolving Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome). Br J Haematol. 2011 Oct;155(2):150–66.
20. Hsi AC, Lee SJ, Rosman IS, Carson KR, Kelley A, Viele V, et al. Expression of helper T cell master regulators in inflammatory dermatoses and primary cutaneous T-cell lymphomas: Diagnostic implications. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015 Jan 1;72(1):159–67.
21. Geskin LJ, Viragova S, Stolz DB, Fuschiotti P. Interleukin-13 is overexpressed in cutaneous T-cell lymphoma cells and regulates their proliferation. Blood. 2015 Apr 30;125(18):2798–805.
22. Netchiporouk E, Litvinov IV, Moreau L, Gilbert M, Sasseville D, Duvic M. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. Cell Cycle. 2014 Oct 29;13(21):3331–5.
23. Johnson VE, Vonderheid EC, Hess AD, Eischen CM, McGirt LY. Genetic Markers Associated with Progression in Early Mycosis Fungoides. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2014 Nov;28(11):1431.
24. Cerroni L. Mycosis fungoides—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Sem Cutan Med Surg. 2018 Mar;37(1):2–10.
25. Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2018;16(5):543–57.
26. Reiter O, Ben Amitai D, Amitay-Laish I, Israeli M, Pavlovsky L, Hodak E. Pediatric mycosis fungoides: a study of the human leukocyte antigen system among Israeli Jewish patients. Arch Dermatol Res. 2017 Dec 1;309(10):851–6.
27. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H, Yanichkin N, Barzilai A, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-

center experience. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016 Aug 1;75(2):347–55.
28. Ahn CS, ALSayyah A, Sangüeza OP. Mycosis Fungoides: An Updated Review of Clinicopathologic Variants. The American Journal of Dermatopathology. 2014 Dec;36(12):933.
29. Osto M, Afify O, Musa A, Ahmed U, Rehman R, Mehregan D. Woringer-Kolopp disease (localized pagetoid reticulosis): a systematic review. International Journal of Dermatology. 2023;62(3):312–21.
30. Martin SJ, Cohen PR, Cho-Vega JH, Tschen JA. CD8+ Pagetoid Reticulosis Presenting as a Solitary Foot Plaque in a Young Woman. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2010 Oct;3(10):46.
31. Gangar P, Venkatarajan S. Granulomatous Lymphoproliferative Disorders. Dermatologic Clinics. 2015 Jul;33(3):489–96.
32. Chen J, Chen G, Mao X, Li X, Li B, Lao L. Combined granulomatous slack skin/folliculotropic mycosis fungoides: case report. International Journal of Dermatology. 2013;52(11):1441–5.
33. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, Lucioni M, Wechsler J, Audring H, et al. Granulomatous Mycosis Fungoides and Granulomatous Slack Skin: A Multicenter Study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Archives of Dermatology. 2008 Dec 1;144(12):1609–17.
34. Willemze R. Mycosis fungoides variants—clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Sem Cutan Med Surg. 2018 Mar;37(1):11–7.
35. Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A Review of the Diagnosis and Management of Erythroderma (Generalized Red Skin). Advances in Skin & Wound Care. 2015 May;28(5):228.
36. Furlan FC, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides: a review of its clinical features and pathophysiology. An Bras Dermatol. 2013;88(6):954–60.
37. Rodney I j., Kindred C, Angra K, Qutub O n., Villanueva A r., Halder R m. Hypopigmented mycosis fungoides: a retrospective clinicohistopathologic study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017;31(5):808–14.
38. Pavlovsky L, Mimouni D, Amitay-Laish I, Feinmesser M, David M, Hodak E. Hyperpigmented mycosis fungoides: An unusual variant of cutaneous T-cell lymphoma with a frequent CD8+ phenotype. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012 Jul 1;67(1):69–75.
39. Jung JM, Lee MY, Won CH, Chang SE, Lee MW, Lee WJ. Hyperpigmented mycosis fungoides: a retrospective and comparative analysis with other subtypes of mycosis fungoides. Leukemia & Lymphoma. 2022 Jun 7;63(7):1598–606.
40. Syringotropic mycosis fungoides: Clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 Nov 1;71(5):926–34.
41. Echols KF, Bressler L, Armeson K, Maize JCS. Syringotropic Mycosis Fungoides: A Variant of Folliculotropic Mycosis Fungoides or a Distinct Entity? The American Journal of Dermatopathology. 2019 Nov;41(11):807.

42. Jang MS, Kang DY, Park JB, Han SH, Lee KH, Kim JH, et al. Clinicopathological Manifestations of Ichthyosiform Mycosis Fungoides. Acta Derm Venereol. 2016 Jan;96(1):100–1.
43. Ba W, Yang H (Hongyu), Wang W, Li C. CD8+ mycosis fungoides with ichthyosiform clinical presentation and angiocentric feature. Journal of Cutaneous Pathology. 2022;49(5):487–90.
44. Perandones González H, Sánchez Sambucety P, Rodríguez Prieto MÁ. Ichthyosiform pattern: an exceptional presentation of mycosis fungoides. International Journal of Dermatology. 2020;59(6):730–2.
45. Abbott RA, Sahni D, Robson A, Agar N, Whittaker S, Scarisbrick JJ. Poikilodermatous mycosis fungoides: A study of its clinicopathological, immunophenotypic, and prognostic features. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011 Aug 1;65(2):313–9.
46. Sidiropoulou P, Nikolaou V, Marinos L, Voudouri D, Komini E, Economidi A, et al. The different faces of mycosis fungoides: results of a single-center study. International Journal of Dermatology. 2020;59(3):314–20.
47. Brajon D, Bonnet N, Dales JP, Berbis P. Mycosis fongoïde papuleux. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2013 Jun 1;140(6):455–8.
48. de Unamuno Bustos B, Ferriols AP, Sánchez RB, Rabasco AG, Vela CG, Piris MA, et al. Adult pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides: a clinical variant of mycosis fungoides. International Journal of Dermatology. 2014;53(11):1331–8.
49. Vonderheid EC, Kadin ME, Telang GH. Commentary about papular mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis and lymphomatoid pityriasis lichenoides: more similarities than differences. Journal of Cutaneous Pathology. 2016;43(4):303–12.
50. Rao AG, Naresh M, Shreeja V, VSVN S, Sindhuja B, Pranaya B. CD4/CD8 Dual Positive Pityriasis Lichenoides Like Mycosis Fungoides Presenting with Both Pityriasis Lichenoid Lesions and Hypopigmented Patches: A Rare Presentation. Indian J Dermatol. 2022;67(4):441–4.
51. Erraji H, Hali F, Baline K, Marnissi F, Chiheb S. Recalcitrant acquired palmoplantar keratoderma: Think about Mycosis fungoides. La Presse Médicale. 2018 Jul 1;47(7, Part 1):704–8.
52. Pfaff S, Megahed M. Mycosis fungoides palmaris et plantaris. Hautarzt. 2012 Dec 1;63(12):920–3.
53. Solomon A, Cosgarea R, Ruzicka T, Braun-Falco M. Palmoplantar eczema as initial sign of mycosis fungoides. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016;30(11):e124–5.
54. Riyaz N, Sasidharanpillai S, Latheef ENA, Davul H, Ashraf F. Pigmented purpuric dermatosis or mycosis fungoides: A diagnostic dilemma. Indian Dermatology Online Journal. 2016 Jun;7(3):183.
55. Coulombe J, Jean SE, Hatami A, Powell J, Marcoux D, Kokta V, et al. Pigmented Purpuric Dermatosis: Clinicopathologic Characterization in a Pediatric Series. Pediatric Dermatology. 2015;32(3):358–62.
56. Heng YK, Koh MJA, Giam YC, Tang MBY, Chong WS, Tan SH. Pediatric Mycosis Fungoides in Singapore: A Series of 46 Children. Pediatric Dermatology. 2014;31(4):477–82.

57. Martínez Pallás I, Conejero del Mazo R, Lezcano Biosca V. Pigmented Purpuric Dermatosis: A Review of the Literature. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). 2020 Apr 1;111(3):196–204.
58. Huang YK, Lin CK, Wu YH. The pathological spectrum and clinical correlation of pigmented purpuric dermatosis—A retrospective review of 107 cases. Journal of Cutaneous Pathology. 2018;45(5):325–32.
59. Sarantopoulos GP, Palla B, Said J, Kinney MC, Swerdlow SM, Willemze R, et al. Mimics of Cutaneous LymphomaReport of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop. Am J Clin Pathol. 2013 Apr 1;139(4):536–51.
60. Kazakov D, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2004;18(4):397–415.
61. Kamran B, Fatemeh M, Ahmadreza R, Azita N. Bullous mycosis fungoides: A case report. Dermatology Online Journal. 2008;14(2).
62. Bunata K, Jahan-Tigh RR, Curry J, Duvic M. A verrucous presentation of mycosis fungoides. Dermatology Online Journal. 2014;20(8).
63. Schlichte MJ, Talpur R, Venkatarajan S, Curry JL, Nagarajan P, Duvic M. Verrucous presentation in patients with mycosis fungoides. International Journal of Dermatology. 2016;55(3):e126–9.
64. Reggiani C, Massone C, Fink-Puches R, Cota C, Cerroni L. Interstitial Mycosis Fungoides. 2016.
65. Singh N, Fagan KK, Grider DJ. Interstitial Mycosis Fungoides: An Unusual Mimic of Interstitial Granuloma Annulare Not to Miss. Case Rep Dermatol Med. 2022 Sep 5;2022:3506738.
66. Ferrara G, Crisman G, Zalaudek I, Argenziano G, Stefanato CM. Free-Floating Collagen Fibers in Interstitial Mycosis Fungoides. The American Journal of Dermatopathology. 2010 Jun;32(4):352.
67. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005;53(6):1053–63.
68. Patterson JW. Weedon's Skin Pathology. In: Weedon's Skin Pathology. 5th Edition. USA: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 1226–37.
69. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. Mckee's Pathology of the Skin With Clinical Correlations. Fifth edition. Vol. 2. Elsevier; 2020. 1403–31 p.
70. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007 Sep 15;110(6):1713–22.
71. Miyagaki T. Diagnosis of Early Mycosis Fungoides. Diagnostics (Basel). 2021 Sep 19;11(9):1721.
72. Primary cutaneous lymphoma, version 1.2023. NCCN clinical practice guidelines in oncology, National Comprehensive Cancer Network, 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf [Last accessed January 5, 2023].

73. Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, et al. NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020 May 1;18(5):522–36.
74. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2598–607.
75. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018 Oct;29:iv30–40.
76. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2019 Sep;94(9):1027–41.
77. Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. British Journal of Dermatology. 2007 Jan 1;156(1):1–10.
78. Basir HRG, Alirezaei P, Rezanejad A, Daneshyar S. Early morphea simulating patch-stage mycosis fungoides in two cases. Dermatol Reports. 2018 Apr 23;10(1):7471.
79. Brumfiel CM, Patel MH, Puri P, Besch-Stokes J, Lester S, Rule WG, et al. How to Sequence Therapies in Mycosis Fungoides. Curr Treat Options Oncol. 2021 Sep 27;22(11):101.
80. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. Dermatol Ther (Heidelb). 2016 Sep 9;6(4):471–507.
81. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermatoscopy: Alternative uses in daily clinical practice. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011 Jun 1;64(6):1135–46.
82. Ankad BS, Mukherjee SS, Nikam BP. Dermoscopy - Histopathology Correlation. Springer Nature Singapore Pte Ltd.; 2021.
83. Lacarrubba F, D'Amico V, Nasca MR, Dinotta F, Micali G. Use of dermatoscopy and videodermatoscopy in therapeutic follow-up: a review. International Journal of Dermatology. 2010;49(8):866–73.
84. Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, Tzellos T, Karatolias A, Sotiriou E, et al. Dermoscopy of early stage mycosis fungoides. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013;27(5):617–21.
85. MAGUIRE A, PUELLES J, RABOISSON P, CHAVDA R, GABRIEL S, THORNTON S. Early-stage Mycosis Fungoides: Epidemiology and Prognosis. Acta Derm Venereol. 2020 Jan 7;100(1):5631.
86. Suzuki S ya, Ito K, Ito M, Kawai K. Prognosis of 100 Japanese patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. Journal of Dermatological Science. 2010 Jan 1;57(1):37–43.
87. Martínez-Escala ME, González BR, Guitart J. Mycosis Fungoides Variants. Surgical Pathology Clinics. 2014 Jun 1;7(2):169–89.
88. Inchara YK, Rajalakshmi T. Early mycosis fungoides vs. inflammatory mimics: How reliable is histology? IJDVL. 2008 Sep 1;74:462.

89. Torres-Cabala CA. Diagnosis of T-cell lymphoid proliferations of the skin: putting all the pieces together. Modern Pathology. 2020 Jan 1;33:83–95.
90. Skov AG, Gniadecki R. Delay in the Histopathologic Diagnosis of Mycosis Fungoides. Acta Dermato-Venereologica. 2015;95(4):472–5.
91. Bosseila M, Sayed Sayed K, El-Din Sayed SS, Abd El Monaem NA. Evaluation of Angiogenesis in Early Mycosis Fungoides Patients: Dermoscopic and Immunohistochemical Study. Dermatology. 2015;231(1):82–6.
92. Ghahramani GK, Goetz KE, Liu V. Dermoscopic characterization of cutaneous lymphomas: a pilot survey. International Journal of Dermatology. 2018;57(3):339–43.
93. Xu C, Liu J, Wang T, Luo Y, Liu Y. Dermoscopic patterns of early-stage mycosis fungoides in a Chinese population. Clinical and Experimental Dermatology. 2019 Mar 1;44(2):169–75.
94. Wohlmuth-Wieser I, Ramjist JM, Shear N, Alhusayen R. Morphologic Features of Cutaneous T-Cell Lymphomas Using Dermoscopy and High Frequency Ultrasound. J Clin Med. 2020 Dec 23;10(1):17.
95. Ryu HJ, Kim SI, Jang HO, Kim SH, Oh SH, Park S, et al. Evaluation of the International Society for Cutaneous Lymphoma Algorithm for the Diagnosis of Early Mycosis Fungoides. Cells. 2021 Oct;10(10):2758.
96. Arafah M, Zaidi SN, Kfoury HK, Al Rikabi A, Al Ghamdi K. The Histological Spectrum of Early Mycosis Fungoides: A Study of 58 Saudi Arab patients. Oman Med J. 2012 Mar;27(2):134–9.
97. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic Features of Early (Patch) Lesions of Mycosis Fungoides: A Morphologic Study on 745 Biopsy Specimens From 427 Patients. The American Journal of Surgical Pathology. 2005 Apr;29(4):550.
98. Kamijo H, Miyagaki T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Updates and Review of Current Therapy. Curr Treat Options Oncol. 2021 Jan 7;22(2):10.
99. Ferrara G, Di Blasi A, Zalaudek I, Argenziano G, Cerroni L. Regarding the algorithm for the diagnosis of early mycosis fungoides proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas: suggestions from routine histopathology practice. Journal of Cutaneous Pathology. 2008;35(6):549–53.
100. Tsang M, McNiff JM. Interface change in early mycosis fungoides: A potential mimicker of benign dermatoses. Journal of Cutaneous Pathology. 2023;50(3):266–74.
101. Dalton SR, Chandler WM, Abuzeid M, Hossler EW, Ferringer T, Elston DM, et al. Eosinophils in Mycosis Fungoides: An Uncommon Finding in the Patch and Plaque Stages. The American Journal of Dermatopathology. 2012 Aug;34(6):586.