

Mikozis Fungoides

Mycosis Fungoides

Nahide Onsun

Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji ve Veneroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Mikozis fungoides, kütanöz T hücreli lenfomaların en sık rastlanan tipidir. Yaklaşık iki yüz yıl önce Alibert tarafından tanımlanmıştır. Ancak halen etiolojisi bilinmemektedir. Alibert'in tanımladığı klasik mikozis fungoides bugün artık bu klasik görünümün dışında karşımıza farklı biçimlerde çıkabilmekte ve taklitçi özelliği ile şaşırtabilmektedir. Bu makalede güncel bilgiler ışığında mikozis fungoidesin klinik, histopatolojik özellikleri, evreleri ve sıra dışı görünümleri gözden geçirilmiştir. (*Türk Dermatoloji Dergisi 2008; 2: 14-20*)
Anahtar kelimeler: Mikozis fungoides, klinik tipler, histopatoloji, evreleme

Summary

Mycosis fungoides represents the most common type of cutaneous T-cell lymphoma. It has been described two centuries ago by Alibert. The etiology of mycosis fungoides remains unknown. Besides with classical mycosis fungoides which was described as patches plaques and tumors, many other clinicopathological subtypes have been reported also. Mycosis fungoides is regarded as a great imitator because of mimicking other dermatoses. Clinical, histopathological aspects of mycosis fungoides have been reviewed in this article. (*Turkish Journal of Dermatology 2008; 2: 14-20*)
Key words: Mycosis fungoides, clinical types, histopathology, grade

Giriş

Mikozis fungoides (MF), kütanöz T hücreli lenfomaların en sık rastlanan tipidir. Yaklaşık 200 yıl önce Alibert tarafından tanımlanmıştır (1). Klasik olarak yama, plak ve tümör aşamalarından oluşan tipi Alibert-Bazin tipi olarak isimlendirilmektedir. "Alibert-Bazin" tipi genellikle yavaş ve agresif olmayan bir seyir izler. Daha agresif seyreden doğrudan tümörlerle ortaya çıkan ve kısa sürede fatal sonlanan lenfomalar bugün mikozis fungoidesin "tumeur d'amble" tipi olarak değil kütanöz sitotoksik T hücreli lenfomaların alt grubu olarak nitelendirilmektedir (2).

Mikozis fungoidesin etiolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik predispozisyonundan söz ettirebilecek ailesel MF olgularına rastlanmışsa da bu teori tüm MF hastaları için geçerli değildir (3,4). Uzun süreli kimyasal

temas, çevresel faktörler ve viral ajanlar hastalığın etiolojisinden sorumlu tutulmuştur (5,6). MF hastalarında sitomegalovirus seropozitifliğinin yüksek oranda saptanması bu virusun etiolojide rol oynayabileceğini düşündürmüştür (6).

MF, lenfomatoid papulozis ve Hodgkin lenfoma gibi diğer hematolojik hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Bazı hastalarda MF ve birlikte görülen lenfomalarda aynı klonun tespit edilmesi hastalığın müşterek bir orijinden kaynaklandığını gösteren bir işaret gibi kabul edilmiştir (7,8). Mikozis fungoidesli hastalarda ikinci bir malinite riski de oldukça yüksektir (9).

MF için ilk evreleme sistemi, 1979 yılında önerilmiştir (10). Önerilen TNMB evreleme sisteminde lezyonların kapladığı alan, lenf nodu, viseral tutulum dikkate alınmaktadır (Tablo 1). Dünya Sağlık Örgütü'nün hematopoetik sistem tümörleri için belirlediği son evreleme sistemine göre MF evreleri Tablo 2 de görülmektedir (11).

Tablo 1. TNMB Evreleme Sistemi

Deri	
T1 Yama, plak kapladığı alan <%10	
T2 Yama, plak kapladığı alan >%10	
T3 Tümörler	
T4 Eritrodermi	
Lenf Nodları	
N0 Klinik ve histolojik olarak tutulum yok	
N1 Klinik olarak palpabl nodlar	
N2 Klinik ve histolojik veya dermatopatik lenfadenit olarak (+) (Daha önce sıralamada yer alan klinik (-) histoloji(+)) evre N2 kaldırılmış N3 N2 olmuştur)	
Viseral tutulum	Kan
M0 iç organ tutulumu yok	B0-Atipik hücre <%5
M1 iç organ tutulumu var	B1 Atipik hücre >%5
Evreleme	
Ia	T1 N0 M0
Ib	T2 N0 M0
IIa	T1-2 N1 M0
IIb	T3 N01 M0
III	T3 N01-1 M0
IVa	T1-4 N2 M0
IVb	T1-4 N0-2 M1

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Evreleme Şeması

I	Deriye sınırlı
Ia	Sınırlı sayıda yama/plak
Ib	Yaygın yama/plak
Ic	Tümörler
II	Palpabl lenf nodu (+) histoloji (-)
III	Palpabl lenf nodu (+) histoloji (+)
IV	Viseral tutulum

Evreleme için sadece yamalar varsa tarama çalışmalarına gerek yoktur. Ancak plak, tümör ve eritrodermi ile başvuran hastaların mutlaka lenf nodu muayenesi yapılmalı, mediasten ve abdomen için bilgisayarlı tomografi, kemik iliği biyopsisi ve periferik kan muayenesi istenmelidir.

Erken evre MF hastalarının bir kısmında periferik kanda PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile monoklonal T lenfosit popülasyonu saptanabilir ancak saptanan bu T lenfositler deri lezyonlarında bulunanlardan farklıdır. Periferik kandaki monoklonal proliferasyonun prognostik değeri çok açık değildir (12).

Periferik kanda çok az sayıda da olsa atipik hücreleri belirleyen yöntemin "Flow-cytometry" olduğu bildirilmiştir (13).

Klinik Özellikler

Mikozis fungoidesde görülen lezyonlar yama, plak ve tümörler şeklinde özetlenebilir. Kaşıntı genellikle en belirgin semptomdur. Hastalığın seyirinde eritrodermi gelişebilir ve Sezary sendromu ile ayırcı tanı gerektirir.

Yama Evresi

Yama lezyonlar genellikle kapalı bölgelerde ortaya çıkar. Kalçalar ve güneşten korunan bölgeler en fazla tutulan bölgelerdir. Eritemli, üzeri ince skuamli lezyonlar görülür. Elastik lif kaybı ve epidermis atrofisi nedeniyle deri parşömen kağıdını andırır (Şekil 1). Bazen sarımsı bir rölfe görülür ve bu durumda ksantomatöz lezyonlardan söz edilebilir. Erken dönemde lezyonlar parmakı şekillerde ortaya çıkabilir ve bu tablo "digitate" dermatoz olarak isimlendirilir. Parmaksı lezyonlar geniş plaklarla birlikte görülebileceği gibi tek başına da ortaya çıkabilir.



Şekil 1. Yama evresi



Şekil 2. Plak evresi

Plak Evresi

MF plakları infiltrate, kırmızı kahverengi, ince skuamli lezyonlar şeklinde ortaya çıkar, plaklara genellikle yama lezyonlar eşlik eder. İnfiltrate plaklar, MF'nin üzeri düz tümörleri ile karışabilir. Bu nedenle plak-tümör ayırımı için biyopsi yapılmalıdır (Şekil 2).

Tümör Evresi

Mikozis fungoidesin tümörleri genellikle yama ve plak lezyonlarla birlikte görülür. Tümörler multipl olabileceği gibi soliter de olabilir. Ülserasyon sık görülür (Şekil 3). Tümörler yama ve plakların aksine mukozal tutulum gösterebilir. Sitotoksik lenfomalara ait tümörler de mukozalarda oluşabileceğinden mikozis fungoidese ait tümörlerin ayırt edilebilmesi için ayrıntılı öykü alınmalı ve gerekli histopatolojik ve immunofenotipik araştırmalar yapılmalıdır.

Deri Dışı Tutulum

Mikozis fungoideste deri dışında en sık tutulan bölgeler, lenf nodları, akciğer, karaciğer ve dalaktır. Ancak tüm organlarda tutulum görülebilir. Kemik iliği tutulumu nadirdir (14).



Şekil 3. Tümör evresi

Birlikte Görülebilecek Hastalıklar

MF, lenfomatoid papulozis, CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma gibi hematolojik hastalıklarla birlikte görülebilir (15). Eşlik eden hastalıklar birlikte ortaya çıkabileceği gibi MF tanısından daha sonra da gelişebilir. Bazı hastalarda moleküler analiz çalışmaları her iki hastalıkta da aynı neoplastik T hücre varlığını ortaya koymuştur (15-17). Ancak MF ile birlikte görülen CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfomayı tümör evresinde CD 30 ekspresyona eden MF'den ayırmak pek mümkün değildir. Hematolojik hastalıklar dışında malin melanom, seboreik keratoz ve melanositik nevuslarla birliktelik de bildirilmiştir (18).

Histopatoloji

Erken dönemde papiller dermiste genişleme ve yama ya da bant tarzında likenoid infiltrasyon görülür. İnfiltrasyona bazen epidermisin psoriasiform hiperplazisi eşlik edebilir. Hastaların küçük bir kısmında atipik hücreler görülebilir. İntraepidermal lenfosit birikimi ilk kez 1920 de Darier tarafından tanımlanmış ancak daha sonra lenfosit agregatları Pautrier'in adıyla anılmaya başlanmıştır (19). Soliter lenfositlerin epidermotropizmi görülebilirse de tipik Pautrier mikroabseleri nadiren izlenir.

Epidermotropik lenfositlerin nükleuslarının, bazal tabakada ve dermisen üst kısımlarında bulunan lenfositlerin nükleuslarından daha büyük olması MF'nin ayırıcı tanısında önemli bir bulgu olarak değerlendirilir. Ancak olguların %5 kadarında epidermotropizm görülmez. Bu bulguların dışında papiller dermiste fibrozis görülür. Sıklıkla dermal ödem tabloya eşlik eder.

MF, erken evrede kontakt dermatiti taklit edebilir. Bu durumda histolojide belirgin bir spongiozis, perivasküler infiltrasyon, nekrotik keratinositler, papiller dermiste melanofajlarda pigment inkontinensi görülür. Bazı durumlarda liken simpleks kronikusu anımsatan epidermal hiperplazi ve eritrosit ekstrasvasyonu görülebilir. Poikilodermatöz MF'de epidermiste damar dilatasyonu izlenir (20,21).

Plak döneminde dermisen üst kısmında bant şeklinde yoğun bir infiltrasyon vardır. Epidermise göç eden lenfositler Darier yuvalarını (Pautrier mikroabselerini) oluşturur. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu serebriform pleomorfik hücrelerdir. Bazı olgularda görülen intertisyel infiltrasyon "intertisyel mikozis fungoides" tanıda zorluğa yol açabilir (22).

Intertisyel infiltrasyonlardaki hücrelerin T hücreleri olduğunu kanıtlamak için immünohistokimyasal tetkikler yapılmalıdır. Intertisyel görünüm daha çok plak ve tümör evresinde izlenir (22).

Tümör aşamasında tüm dermis ve subkutane dokuda yoğun diffüz veya nodüler infiltrasyon görülür. Epidermotropizm görülmeyebilir. Hiperplastik ter bezleri görünümü için "siringo-

plastik" MF tanımı kullanılır ve MF için son derece tipik bir histopatolojik görünüm oluşturur. Bazı olgularda siringomeaplazide de görülebilir. Siringotropik MF'de epidermis bulguları görülmezse tanıda zorluk çekilebilir (21).

Büyük hücre transformasyonu: Mikozis fungoidesin ilerlemiş dönemlerinde pleomorfik hücreler ve büyük anaplastik hücreler ortaya çıkabilir. Büyük hücre transformasyonundan söz edebilmek için infiltrasyonun en az %25'inin büyük hücrelerden oluşması gerekir. Tümör aşamasındaki hastaların plak ve yama lezyonlarında da büyük hücre topluluklarına rastlanabilir. Büyük hücre morfolojisi gösteren tümörlerde CD30 ekspresyonu her zaman görülmez. CD30 ekspresyonu bu hastalarda özel bir prognostik değere sahip değildir. Ancak büyük hücre transformasyonu genellikle kötü prognoza işaret eder (23).

İmmunofenotip

MF'de görülen infiltrasyonun karakteristik hücresi a/β "T helper" hafıza hücreleridir. Olguların çok az kısmında T sitotoksik orijin görülür. Sitotoksik T hücre infiltrasyonu görülen olguların agresif CD8 epidermotropik T hücreli lenfomalardan ayrılması ancak klinikopatolojik uyum ile mümkündür. Hastalığın geç dönemlerinde tüm T hücre ekspresyonları ortadan kalkabilir. Plak ve tümoral lezyonlar CD30 antijeni ekspresyona edebilirler (24).

Sitotoksik lenfomalarda görülen T1A-1 ve granzim B pozitifliği MF'de görülmez. Nadiren hastalığın oldukça ilerlemiş dönemlerinde sözü edilen belirteçler ekspresyona edilebilir. Bu olgular sitotoksik lenfoma olarak değil sitotoksik fenotip gösteren MF'nin tümör evresi olarak kabul edilmelidir (24).

Moleküler Genetik Özellikler

MF ile assosiyasyonlu genetik anomaliler saptanmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir DNA analiz çalışmasında MF'nin hem erken hem de geç evrelerinde onkogenleri ve diğer genleri içeren, apoptozis kontrolünde rol oynayan 27 genin varlığı belirlenmiştir. p16 ve p53 gibi onkogenler hastalığın başlangıç dönemlerinde değişiklik göstermezken tümör evresinde mutasyon gösterebilmektedir (25-27). Yapılan bir çalışmada JUNB ekspresyonunda ileri derecede artış saptanmıştır (26).

T hücre reanjanmanı

T hücre reanjanmanı (THR) daha çok plak ve tümörlerde bulunur. Yama evresindeki olguların yalnızca %50 sinde izlenmiştir. MF'nin erken evrelerinden itibaren periferik kanda monoklonal T lenfosit popülasyonuna rastlanabilmekteyse de çoğu olguda periferik kanda tespit edilen klonla deride tespit edilen klon uyumlu bulunmamıştır (28,29).

Deri-kan klon uyumu belirlenen olgularda bu uyum tedavile bile ortadan kaldırılamamaktadır. T hücre reanjanmanının erken dönem MF'deki tanılarda değeri halen tartışmalı bir konudur.

Ayırıcı Tanı

Erken evre MF'nin tanısı hem klinik hem de histopatolojik olarak oldukça güçtür. Histopatolojik olarak, inflamasyonla seyreden psoriasis, kronik kontakt dermatit olguları erken dönem MF ile karışabilir. Böyle durumlarda klinikopatolojik korelasyon büyük önem taşır. Böyle durumlarda epidermotropik T lenfositlerini ortaya koyacak CD3 ve CD4 immünohistokimyasal boyama tekniklerinden yararlanılabilir. Ayrıca MF'de CD7 ekspresyon kaybının gösterilmesi tanıda yardımcı olabilir.

Erken evre MF tanısında karşılaşılan zorlukları ve hatalı tanıları azaltmak amacıyla Uluslararası Lenfoma Birliği'nin önerdiği puanlama sistemi, tanının standardizasyonu açısından yararlı olacak gibi görülmektedir. Önerilen puanlama sistemi Tablo 3'de sunulmuştur (30). Şemada özetlenen skorlama sistemi klasik MF tanısının standardize edilmesinde mutlaka yarar sağlayacaktır. Ancak zayıf tarafları ve eksikleri algoritmanın yaygın kullanımı sonucunda belirlenebilecektir.

Tablo 3. Puan Tablosu

ERKEN EVRE MF TANISI: 4 PUAN ŞARTI		
Kriter	Majör (2 puan)	Minör (1 puan)
Ana kriter: Klinik Persistan/progresif yama veya ince plaklar + 1) Güneş görmeyen bölge lokalizasyonu 2) Şekil ve büyüklük farkı 3) Poikiloderma	Ana kriter + Herhangi ikisi (2 Puan)	Ana kriter + Herhangi biri (1 puan)
Ana kriter: Histopatoloji Yüzeysel lenfosit infiltrasyonu + 1) Epidermotropizm 2) Atipi	Ana kriter + Her iki bulgu (2 puan)	Ana kriter + Herhangi biri (1 puan)
Moleküler Biyoloji 1) Klonal PCR gen rearanjmanı İmmunopatoloji 1) CD2,3,5<%50 2) CD7<%10 3) Epidermal-dermal diskordans	- -	Varsa Herhangi biri 1 puan

Mikozis Fungoidesin Değişik Formları

Foliküler (pilotropik) Mikozis Fungoides

Mikozis fungoidesin papül ve plak gibi lezyonlarında foliküler belirginleşme görülür (Şekil 4). Histopatolojik olarak kıl folikülleri etrafında yoğun müsin birikimi ve T lenfosit infiltrasyonu görülür. T lenfositlerinin kıl folikülleri etrafındaki infiltrasyonu pilotropizm terimi ile ifade edilmektedir. Foliküller arasındaki epidermiste de epidermal müsinözis görülebilir. Kılların destrüksiyonuna bağlı olarak lokalize veya generalize müsinöz alopesi tabloya eşlik edebilir (31).



Şekil 4. Foliküler mikozis fungoides

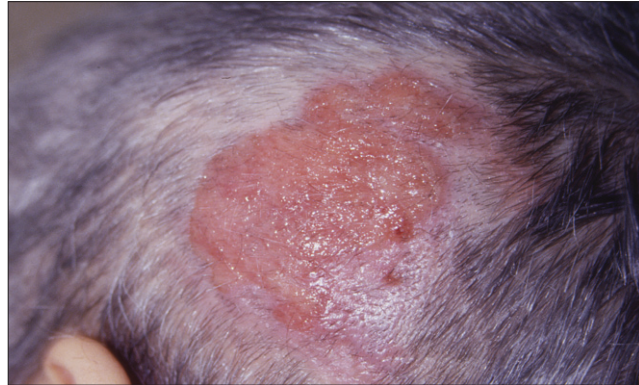
MF'nin bu tipinde kaşıntı diğer formlarından çok daha şiddetli olup standart tedavilere yanıt alınmayabilir.

Müsin birikimi olmaksızın kıl folikül tutulumunun belirgin formu da pilotropik MF olarak isimlendirilmektedir. Müsin birikimi ile seyreden alt grup foliküler müsinöz ile birlikte olan MF, müsin birikimi olmayan formu da pilotropik mikozis fungoides olarak adlandırılabilir (31).

Bazı otörlere göre foliküler müsinözis ile seyreden MF olguları daha kötü prognoza sahiptir (20).

Lokalize Pagetoid Retikülozis (Woringer-Kolopp) ve Soliter Mikozis Fungoides

Lokalize pagetoid retikülozis özellikle ekstremitelerde lokalize olan psoriazisi andıran eritemli skuamli yama ve plaklarla karakterizedir. Bu aldatıcı görünüm nedeniyle çoğu zaman tanı atlanabilir. Histopatolojisinde epidermotropizm ile birlikte hiperplastik bir epidermis izlenir. Soliter lezyonlar Woringer-Kolopp tipi adını alırken generalize tipi Ketron Goodman tipi olarak bilinir (32). Lokalize tipte prognoz son derece iyi olup internal tutulum görülmez. MF'nin de lokalize formu da tanımlanmış olup Woringer-Kolopp hastalığından ayrı bir antite olarak kabul edilmektedir (33) (Şekil 5).



Şekil 5. Soliter mikozis fungoides

Eritrodermik Mikozis Fungoides

Mikozis fungoidesli hastalarda eritrodermi gelişebilir (Şekil 6). Lenf bezlerinde büyüme, periferik kanda atipik hücreler görürse tablo Sezary sendromu ile karıştırılabilir. Histopatolojisinde klasik MF bulguları görülür. Eritrodermi düzeldikten sonra MF'nin bilinen yama, plak ve tümörleri ortaya çıkabilir (20).



Şekil 6. Eritrodermik mikozis fungoides

Poikilodermatöz Mikozis Fungoides

Klinik olarak daha çok göğüs ve karında atrofik kırmızı te-lenjektatik maküllerle ortaya çıkan MF formudur (Şekil 7). Histolojisinde epidermiste atrofi, retelerde silinme ve yüzeysel bant şeklinde lenfosit infiltrasyonu izlenir. Yüzeysel dermiste dilate kapillerler gözlenir. Likenoid MF olarak da isimlendirilir.



Şekil 7. Poikilodermatöz mikozis fungoides

Hipopigmente-Hiperpigmente Mikozis Fungoides

Hipopigmente yama ve plaklarla ortaya çıkan MF, pitriyazis versikolor alba, vitiligo, pitriyazis simpleks alba ile karıştırılabilir. Hipopigmente MF koyu renkli kişilerde ve çocuklarda daha fazla görülmektedir. Hipopigmente lezyonların yanı sıra hastalarda dikkatli bakıldığında eritemli skuamli lezyonların da var olduğu görülebilir (34) (Şekil 8,9). CD8+ olan olgularda lezyonların vitiligo ile benzer patogenetik mekanizmalarla geliştiği öne sürülmüştür (35).

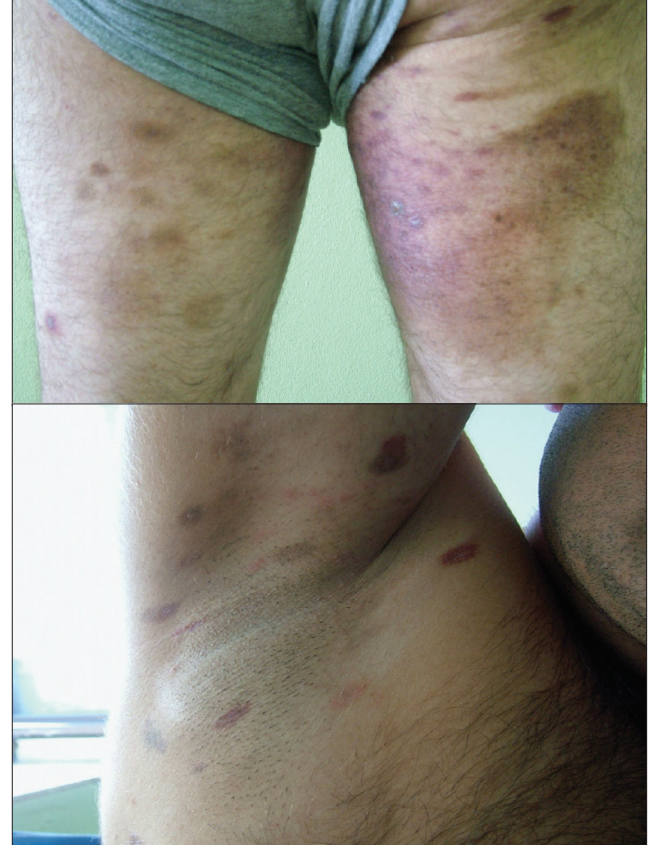


Şekil 8-9. Hipopigmente mikozis fungoides

Mikozis fungoides çok ender de olsa hiperpigmente lezyonlarla karşımıza çıkabilir. Generalize hiperpigmente lezyonlar görüldüğü zaman tabloya "melanoeritrodermi" adı verilir ve genellikle Sezary sendromu olanlarda gelişir.

Pigmente Purpura Benzeri Mikozis Fungoides

Bazı MF olgularında lezyonların etrafında purpurik bir gölge izlenir (Şekil 10-11). Bu purpurik görünüm ekstrasvaze ol-



Şekil 10-11. Pigmente Purpura benzeri mikozis fungoides

muş eritrositlerden kaynaklanmaktadır. Histopatolojik olarak likenoid purpura ve liken aureusdan ayırmak çok güç olabileceğinden klinik korelasyon son derece önemlidir. MF'de görülen purpurik lezyonların benin purpurik dermatozlarla alakası olmadığını vurgulamak için MF'nin purpurik lezyonlarına atipik pigmente purpura ismi önerilmiştir (36).

Vezikobüllöz (Dizidrotik) Mikozis Fungoides

MF de görülen vezikül ve büllerin nedeni bilinmemektedir. Bazı hastalarda klasik MF lezyonlarının hemen yanında vezikül ve büller görülürken bazı hastalarda da dizidrotik lezyonlar MF lezyonları gelişmeden önce tedaviye yanıt vermeyen öncü lezyonlar olarak ortaya çıkar ve zaman içinde MF yama ve plakları görüntüye eklenir (37,38) (Şekil 12). Öne sürülen görüşlere göre ya mevcut lezyonlar neoplastik hücreler tarafından istila edilmekte ya da sitotoksik etkiyle epidermis dermisden ayrılmakta ve veziküller ortaya çıkmaktadır. Uzun süren spongiozun da vezikülasyona yol açabileceği de öne sürülmüştür (38).



Şekil 12. Dizidrotik mikozis fungoides

Granümatöz Mikozis Fungoides ve Granümatöz Sarkık Deri

Ackerman ve Flaxman tarafından 1970 yılında tanımlanmıştır (39). Granümatöz form MF'nin tüm lezyonlarında (yama, plak, tümör) gelişebilir. Klasik lezyonlar üzerinde oluşabileceği gibi birlikte veya ayrı olarak da görülebilir. Eğer tek başına ortaya çıkarsa MF tanısı akla gelmeyebilir. Granümatöz MF'nin bir varyantı olan ve klinik olarak fleksural bölgelerde sarkmış bir kitle olarak ortaya çıkan granümatöz gevşek deri MF'nin özgün bir belirtisi olarak kabul edilir. Granümatöz gevşek deride infiltrasyon subkutan dokuya kadar derinleşirken klasik granümatöz MF de yüzeysel granülomlar görülür. Elastofagositoz tipik bir bulgu olarak izlenirken multinükleer dev hücreler de tabloya eşlik edebilir (40).

Papüler Mikozis Fungoides

Tanısı oldukça zor olan bu MF varyantında klasik yama lezyonlar değil küçük papüller görülür. Görünümü itibariyle lenfomatoid papulozisin B tipinden ayırmak oldukça güçtür. MF'nin papüler lezyonları lenfomatoid papulozisin aksine spontan gerileme göstermez.

Saklı Mikozis Fungoides (Görünmez Mikozis Fungoides)

Bu tanımla klinik olarak hiçbir lezyon olmamasına rağmen histopatolojik olarak ve immunfenotipik olarak MF'nin var olması kastedilmektedir. Klinik olarak lezyon bulunmayan bölgelerden yapılan biyopsilerde MF'nin histolojik özelliklerinin izlenmesi böyle bir tanımlamanın yapılmasına yol açmıştır (41). MF'nin bu özelliği deriye yönelik topikal tedavilerin değerlendirilmesinde ve hastanın takibinde yol gösterici olabilir

Çocukluk Çağında Mikozis Fungoides

Çocukluk çağı ve genç erişkin döneminde rastlanan kütanöz lenfomaların büyük bölümünü mikozis fungoides oluşturur. Genel olarak mikozis fungoides 20 yaşın altında nadir olarak görülür (42). Çocuklarda mikozis fungoidesin hipopigmente formu daha sık görülmektedir. MF'nin lokalize formu pagetoid retikülozis (Woringer-Kolopp tipi) çocuklarda daha sık görülmektedir. Ayrıca CD8+ MF ve foliküler müsinözisle birlikte olan MF de çocukluk çağında görülebilmektedir. Çocukluk çağı MF'nin birçok dermatozu taklit edebilmesi (atopik dermatit, pityriasis likenoides varioliformis, vitiligo vs) tanıda gecikmeye neden olabilir. Bu nedenle çocukluk çağı MF'si sanıldığı kadar az olmayabilir (43,44).

Kaynaklar

1. Alibert JLM. Description des maladies de la paen ebserve'es a hopital Saint Louis et exposition des meilleures methodes suivies pour leur traitement. Paris: Borrois Laine et fils 1806:157
2. Fink -Puches R, Zenahlike P, Back B, et al. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathological features observed in a large group of patients. Blood 2002;99: 800-5.
3. Naji AA, Waiz MM, Sharqure KE. Mycosis fungoides in identical twins. J Am Acad Dermatol 2001;44: 532-3.
4. Baykal C, Büyükbabani N, Kaymaz R. Familial mycosis fungoides. Br J Dermatol 2002: 146:1108-10.
5. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, et al. Mycosis fungoides in relation to enviromental exposures and immune response: a case control study. J Natl Cancer Inst 1989;81: 1560-1567
6. Herne KL, Talper R, Breuer HcHam, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary Syndrome. Blood 2003;101: 2132-5.
7. Block JB, Edgcomb J, Eisen A, Scott EJ. Mycosis fungoides. Natural history and aspects of its relationship to other malignant lymphomas. Am J Med 1963;34:228-35
8. Hallerman C, Kaune KM, Tiemann M et al. High frequency of primary cutaneous lymphomas associated with lymphoproliferative disorders of different lineage. Ann Hematol 2007;86: 509-15.
9. Stein ME, Anacak Y, Zaidan J, Drumea K, et al. Second primary tumors in mycosis fungoides patients expreince at the Northern Israel Oncology Center (1979-2002). J BUON 2006;11: 175-80.
10. Bunn P, Lamberg S. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T cell lymphoma. Cancer Treat Rep 1979;63: 725-28.
11. Ralfikaer E, Jaffe ES. Mycosis fungoides and Sezary syndrome In: Jaffe ES, Harnis NL, Stein H, Vardiman JW eds. World Health Organization Classification of Tumours. Tumors of Haemotopaictic and Lymphoid Issues. Leyon IARC Pres 2001;216-20.
12. Delfan-Larue MH, Laroche L, Wechsler, et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a suspicion of cutaneous lymphoma. Blood 2000;96: 2987-92.

13. Washington LT, Huh YO, Powers LC, et al. A stable aberrant immunophenotype characterizes nearly all cases of cutaneous T-cell lymphoma response to therapy. *BMC Clin Pathol* 2002;2: 5.
14. De Coninck EC, Kim VH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristic and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol* 2001;19: 779-84.
15. Davis TH, Morton CC, Miller – Cassman R, Balk SP, Kadin Me. Hodgkin disease, lymphomatoid papulosis and cutaneous T cell lymphoma derived from a common T cell clone. *N Eng J Med* 1992;326:1115-22.
16. Zackheim HS, Jones C, LeBoit PE et al. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: a study of 21 patients including analyses for clonality. *J Am Acad Dermatol* 2003;40:620-23.
17. Jolly P, Lenormand B, Bagot M et al. Sequential analysis of T-cell receptor gene rearrangement in skin biopsy specimen from patients with Hodgkin disease, lymphomatoid papulosis mycosis fungoides and CD30+ large cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1997;109: 485.
18. Kerl H, Cerroni L. Compare your diagnosis: Seborrheic keratosis associated with mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1999;21: 94-5.
19. Cribier BJ. The myth of Pautrier's microabscesses. *J Am Acad Dermatol* 2003;48: 796-97.
20. Smoller BR, Bishop K, Glusac E et al. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 1995;19: 1423-30.
21. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. In mycosis fungoides an illustrated guide to skin lymphoma. Blackwell Publishing Ltd. Oxford 2004: 9-38.
22. Su LD, Kim YH, LeBoit Pe, Swetter SM, Kohler S. Interstitial mycosis fungoides, a variant of mycosis fungoides, resembling granuloma annulare and inflammatory morphea. *J Cutan Pathol* 2002;29: 135-41.
23. Cerroni L, Rieger E, Hödl S, Kerl H. Clinicopathological and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16: 543-52.
24. Vermeer MH, Gelen FAMJ, Kummer JA, et al. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999;154: 1203-10
25. Tracey L, Villuendas R, Dotor AM, et al. Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study. *Blood* 2003;102: 1042-50.
26. Mao X, Orchard G, Lillinghion DM et al. Amplification and over-expression of JUNB is associated with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Blood* 2003;101:1513-19.
27. Wood GS, Tung RM, Haeffner AC, et al. Detection of clonal T cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1994;103: 34-41
28. Böhncke WH, Krettek S, Parwaregeh RM, Sterry W. Demonstration of clonal disease in early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1992;14: 95-9.
29. Mucbe JM, Lunkowsky A, Heim J, et al. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood but not in the skin of patients with small plaque parapsoriasis. *Blood* 1999;94:1409-17.
30. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053-63.
31. Cerroni L, Fink-Puches R, Bäck B, Kerl H. Follicular mycosis fungoides: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2002;138: 182-89.
32. Scarabello A, Fantini F, Cerroni L. Localized pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease). *Br J Dermatol* 2002;147: 806
33. Helad PW, Glusac EJ. Unilesional cutaneous T cell lymphoma: clinical features, therapy and follow-up of 10 patients with a treatment-responsive mycosis fungoides variant. *J Am Acad Dermatol* 2000;42: 283-85.
34. Onsun N, Kural Y, Su O, et al. Hypopigmented mycosis fungoides associated with atopy in two children. *Pediatr Dermatol* 2006;23: 493-96.
35. El-sharawi-Caelen L, Cerroni L, Mederios LJ, Mc Calmont TH. Hypopigmented mycosis fungoides frequent expression of a CD8+ T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol* 2002;26: 450-57.
36. Toro JR, Sander CA, Leboit PE. Persistent pigmented purpuric dermatitis and mycosis fungoides: simulant, precursor, or both? A study by light microscopy and molecular methods. *Am J Dermatopathol* 1997;19: 108-18.
37. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;45: 934-9.
38. Jakob T, Tieman M, Kuwert C et al. Dyshidrotic cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:295-297
39. Ackerman AB, Flaxman BA. Granulomatous mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1970;82: 397-401.
40. Scarabello A, Leinweber B, Artigo M, et al. Cutaneous lymphomas with prominent granulomatous reaction: a potential pitfall in the histologic diagnosis of cutaneous T-and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1259-68.
41. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E, et al. Invisible mycosis fungoides a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2000;42: 324-8.
42. Zackheim HS, McCalmont TH, Deanovic FW, Odom RB. Mycosis fungoides with onset before 20 years of age. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:557-62.
43. Wain EM, Orchard GE, Whittaker SJ, et al. Outcome in patients with juvenile-onset mycosis fungoides. A clinical, immunophenotypic and molecular study. *Cancer* 2003;98: 2282-90.