



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MİKOZİS FUNGOİDES OLGULARININ KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE TAKİP VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık tezi)

Tezi Hazırlayan:

Dr. Gizem PEHLİVAN ULUTAŞ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Can BAYKAL

İSTANBUL-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Saygıdeğer Öğretim Üyelerimiz; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU, Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE, Prof. Dr. Esen ÖZKAYA, Doç. Dr. Algün POLAT EKİNCİ, Dr. Öğr. Üyesi Tuğba ATCI ve Dr. Öğr. Üyesi Yasemin ERDEM'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde ve tezimin hazırlanmasındaki her aşamada bilgi, yorum ve deneyimlerini paylaşarak bu süreçte yolumu aydınlatan, desteğini esirgemeyen, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tez danışmanı Hocam Sayın Prof. Dr. Can BAYKAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. Goncagül BABUNA KOBANER'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Gizem Pehlivan Ulutaş

2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO DİZİNİ.....	V
ŞEKİL DİZİNİ.....	VII
KISALTMA LİSTESİ.....	VIII
I. TÜRKÇE ÖZET.....	1
II. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	3
III. GİRİŞ.....	5
IV. GENEL BİLGİLER.....	8
A.TANIM VE SINIFLAMA.....	8
B.TARİHÇE.....	10
C.EPİDEMİYOLOJİ.....	11
D.ETİYOLOJİ.....	13
E.KLİNİK ÖZELLİKLER.....	14
1.Klasik mikozis fungoides (Alibert-Bazin).....	15
2.Eritrodermik mikozis fungoides.....	17
3.Folikülotropik (pilotropik, foliküler) MF ve foliküler müsinöz.....	18
4.Pagetoid retiküloz (Woringer-Kolopp).....	20
5.Granülomatöz gevşek deri.....	20
6.Granülomatöz mikozis fungoides.....	20
7.Hipopigmente mikozis fungoides.....	21
8.Poikilodermik mikozis fungoides.....	22
9.Tek lezyonlu (Ünilezyonel) mikozis fungoides.....	22

10.Purpurik/Pigmente purpurik dermatoz benzeri mikozis fungoides.....	23
11.Hiperpigmente mikozis fungoides.....	23
12.Pitriazis likenoides ve mikozis fungoides ilişkisi.....	23
F. HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER.....	25
1.Klasik mikozis fungoides (Alibert-Bazin).....	25
2.Eritrodermik mikozis fungoides.....	26
3.Folikülotropik (pilotropik, foliküler) MF ve foliküler müsinöz.....	27
4.Pagetoid retiküloz (Woringer-Kolopp).....	27
5.Granüloamatöz gevşek deri.....	28
6.Granüloamatöz mikozis fungoides.....	28
7.Hipopigmente mikozis fungoides.....	28
8.Poikilodermik mikozis fungoides.....	28
9.Purpurik/Pigmente purpurik dermatoz benzeri mikozis fungoides.....	29
10.Hiperpigmente mikozis fungoides.....	29
11.Büyük hücre transformasyonu.....	29
G.İMMÜNFENOTİPİK ÖZELLİKLER.....	30
H.MOLEKÜLER BİYOLOJİK YÖNTEMLER.....	31
I.TANI, EVRELEME, PROGNOZ.....	31
1.Tanı.....	31
2.Evreleme.....	32
3.Prognoz.....	36
İ.TEDAVİ.....	39
J.PEDİATRİK DÖNEMDE GÖRÜLEN KUTANE LENFOMALAR.....	43
1. Primer kutane B hücreli lenfomalar.....	43
a. Primer kutane marjinal zon lenfoma.....	44

b. Primer kutane folikül merkez lenfoması.....	44
2. Primer kutane T hücreli lenfomalar.....	45
a. CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar.....	45
b. Primer kutane CD4+ küçük/orta boy lenfoproliferatif bozukluk.....	47
c. Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma.....	48
d. EBV+ lenfoproliferatif bozukluklar.....	49
e. Pediatrik dönemde mikozis fungoides.....	50
1. Epidemiyolojik özellikler.....	50
2. Klinik özellikler.....	52
3. Pediatrik dönemde mikozis fungoidesin prognozu.....	56
4. Pediatrik mikozis fungoideste tedavi.....	62
V. GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
VI. BULGULAR.....	68
VII. TARTIŞMA.....	85
VIII. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	116
IX. KAYNAKÇA.....	118
X. ÖZGEÇMİŞ.....	142

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. WHO-EORTC primer deri lenfoması sınıflamasının 2018 güncellemesi

Tablo 2. Uluslararası Kutane Lenfoma Derneği (ISCL) erken dönem MF tanı algoritması

Tablo 3. ISCL/EORTC tarafından yapılan MF ve SS'nin revize TNMB sınıflaması

Tablo 4. ISCL/EORTC tarafından yapılan MF ve SS'nin revize klinik evrelemesi

Tablo 5. Mikozis fungoideste lenf nodlarının histopatolojik sınıflaması

Tablo 6. Pediatrik dönemde tanı alan MF olgularına ait demografik bilgiler, tanı sırasındaki hastalık evresi ve lezyon dağılımı

Tablo 7. Pediatrik dönemde tanı alan MF olgularının klinik tipleri

Tablo 8. Pediatrik dönemde tanı alan MF olgularında hastalık seyri ve prognoz

Tablo 9. Pediatrik başlangıçlı erişkin MF olgularına ilişkin demografik bilgiler, tanı sırasında hastalık evresi ve lezyon dağılımı

Tablo 10. Pediatrik başlangıçlı olup erişkin dönemde tanı alan MF olgularında saptanan klinik tipler

Tablo 11. Pediatrik olgular ve pediatrik başlangıçlı erişkin MF olgularının lezyon dağılımı, son kontrolde lezyon durumu ve evre ilerlemesi açısından kıyaslanması

Tablo 12. Pediatrik olgular ve pediatrik başlangıçlı erişkin MF olgularının hastalık seyri açısından kıyaslanması

Tablo 13. Erişkin MF hastalarına dair demografik bilgiler, tanı sırasında hastalık evresi

Tablo 14. Erişkin MF olgularında saptanan klinik tipler

Tablo 15. Erişkin MF hastalarından ileri evreye progresyon gösteren olguların tanı sırasında evre ve progrese oldukları evreyi özetleyen tablo

Tablo 16. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarının demografik özellikler açısından kıyaslanması

Tablo 17. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarının tanıda gecikme, takip süresi ve tanı sırasındaki evre açısından kıyaslanması

Tablo 18. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarının tanı sırasında tümöral lezyon varlığı açısından kıyaslanması

Tablo 19. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarının hastalığın klinik tipleri açısından kıyaslanması

Tablo 20. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarında ileri evreye geçiş oranlarının kıyaslanması

Tablo 21. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarında hastalığın herhangi bir döneminde ileri evreye geçiş gösteren hastalar

Tablo 22. Literatürde 1990-2022 yılları arasında bildirilmiş 5 ve üzerinde pediatrik MF olgusu içeren serileri derleyen tablo

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Serimizdeki MF olgularının hastalık başlangıcı ve tanı yaşına göre dağılımı

Şekil 2. Pediatrik dönemde tanı alan MF olgularının tanı yılına göre dağılımı

Şekil 3. Pediatrik olgular ve pediatrik başlangıçlı erişkin MF olgularının hastalık seyri açısından kıyaslanması



KISALTMA LİSTESİ

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir:

BHT: Büyük Hücre Transformasyonu

CMV: Sitomegalovirüs

Db-UVB: Dar bant Ultraviyole B

EBV: Epstein-Barr Virüs

EMA: European Medicines Agency, Avrupa İlaç Ajansı

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu

FDA: Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FMF: Folikülotropik Mikozis Fungoides

HHV-6: İnsan Herpes Virüs-6

HHV-8: İnsan Herpes Virüs-8

HLA: Human Leucocyte Antigen, İnsan Lökosit Antijeni

HTLV-1: İnsan T lenfotropik virüs-1

ISCL: Uluslararası Kutane Lenfoma Derneği

KTHL: Kutane T Hücreli Lenfoma

LDH: Laktat dehidrogenaz

MCPyV: Merkel Hücreli Polyoma Virüsü

MF: Mikozis Fungoides

NCI: National Cancer Institute, Ulusal Kanser Enstitüsü

NK: Doğal Katil Hücreler

PKBHL: Primer Kutane B Hücreli Lenfoma

PKFML: Primer Kutane Folikül Merkez Lenfoması

PKMZL: Primer Kutane Marjinal Zon Lenfoma

PL: Pitriazis Likenoides

PLEVA: Pitriazis Likenoides et Varioliformis Akuta

PLK: Pitriazis Likenoides Kronika

PUVA: Psoralen ve Ultraviyole A

SPBTHL: Subkutan Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma

SS: Sezary Sendromu

VA: Veteran's Administration, Emektarlar Kurulu

I. ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI MİKOZİS FUNGOİDES OLGULARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TAKİP VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Mikozis fungoides (MF) hastalarının az bir bölümünde hastalığa ait bulgular çocukluk döneminde başlar. Bu olguların bir bölümü bu dönemde tanı alırken, bir bölümünde tanı erişkin döneme gecikebilir. Son yıllarda pediatrik MF ile ilgili literatürün genişlemesiyle, hastalığın bu dönemde klinik özellikler açısından bazı farklılıklar gösterebildiği ve daha iyi seyirli olduğuna dair bilgiler artmıştır. Bununla birlikte kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda geniş bir hasta serisinde hastalığın çocukluk döneminde başlamasının MF'nin klinik tiplerinin ortaya çıkmasına, evresine ve hastalık seyrine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2007-Eylül 2021 tarihleri arasında ilk kez MF tanısı konulan veya daha önce aynı klinikte MF tanısı konulup bu tarihlerde kontrole gelen ardışık hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar lezyonların başlangıç dönemindeki ve tanı sırasındaki yaşlarına göre üç gruba ayrıldı. İlk iki grubu pediatrik dönemde (18 yaş ve öncesi) MF tanısı alan hastalar ve pediatrik dönemde MF'ye ait deri lezyonlarının başladığı şeklinde öyküsü olan ancak erişkin dönemde (19 yaş ve sonrası) tanı alan hastalar oluşturdu. Erişkin dönem başlangıçlı hastalardan oluşan üçüncü grubun verileri kontrol grubu olarak değerlendirildi. Tüm hastaların demografik bilgileri, tanı konulana kadar geçen süre, hastalığın klinik tipleri ve tanı anındaki hastalık evresi kaydedildi. Tüm gruplarda demografik bilgiler ile ilgili sonuçlar ve klinik tiplerin görülme sıklıkları birbirleriyle kıyaslandı. İlk iki grupta en az 3 ay takibi olan olgular genel evre ilerlemesi (tanı sırasındaki evrede herhangi bir ilerleme) yönünden değerlendirildi ve birbiriyle kıyaslandı. Ayrıca tüm gruplar arasında erken ve geç evrede tanı almış hastaların oranları, takip sırasında ileri evreye (evre IIB ve üzerine) progresyon oranları ve tüm hastalık süresi boyunca ileri evreye geçiş gösteren hasta oranları birbiriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 651 hastadan 52'si (%8) pediatrik dönemde tanı alırken erişkin dönemde tanı alan 30 olguda (%4.6) hastalığın bulguları çocukluk döneminde başlamıştı. Pediatrik dönemdeki hastalarda hastalık sıklıkla (%48.1) birden fazla klinik varyantın birlikteliğini gösterdi. Her üç hasta grubunda da hastalığın klasik tipi en sık karşılaşılan klinik görünümü oluşturdu. Pediatrik MF grubunda diğer iki gruba kıyasla belirgin

şekilde daha yüksek oranlarda tespit edilen hipopigmente tip hastalığın ikinci en sık (%55.8) karşılaşılan klinik tipini oluşturdu. Folikülotropik (%17.3), purpurik (%7.7) ve ünilezyonel (%7.7) tipler bu yaş grubunda geri kalan iki gruba kıyasla daha yüksek oranda görülen diğer klinik tiplerdi. Pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubunda ise poikilodermik tip (%20) diğer iki gruba kıyasla daha yüksek oranlarda saptandı. Tüm pediatrik MF hastaları erken evrede tanı almışken, pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubunda 1 hasta, erişkin başlangıçlı MF grubunda ise hastaların %7.1'i ileri evrede tanı almıştı. Pediatrik MF grubunda hastaların %32.7'si evre IB'de tanı alırken, pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubunda hastaların %60'ının bu evrede tanı aldığı saptandı. Üç gruptan ileri evreye ulaşan toplam 71 olgu bulunmaktaydı. Pediatrik dönemde tanı alan olgularından hiçbirisi ileri evrede değilken, pediatrik başlangıçlı MF olgularından 2'sinde hastalık ileri evreye ulaşmıştı. İleri evreye geçmiş 69 hasta (%97.2) ise erişkin başlangıçlı MF grubuna aitti. Erişkin başlangıçlı MF grubunda ileri evreye geçmiş hasta oranı (%12.1) her iki pediatrik başlangıçlı MF grubunun toplamına (%2.4) kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak ($p=0.014$) yüksek bulundu.

Sonuç: Serimizde pediatrik MF sıklığı %8, çocukluk dönemi başlangıçlı MF'nin toplam sıklığı ise %12.6 gibi yüksek kabul edilebilecek oranlarda bulundu. Pediatrik MF hastalarında diğer gruplara kıyasla sıklıkla birden fazla varyantın bir arada görülmesi ve hastalığın klasik dışı varyantları ile prezente olma oranının yüksek olması gibi bazı klinik farklılıklar görüldü. Ayrıca hipopigmente, folikülotropik, purpurik ve ünilezyonel MF bu dönemde sık görülen klinik tiplerdi. Buna karşılık pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubunda ise poikilodermik MF oranı muhtemelen uzun hastalık süresiyle ilişkili olarak yüksek görülmekteydi. Aynı hasta grubunun pediatrik MF grubuna oranla daha yüksek oranda evre IB hastalık ile tanı alması tanıda gecikme dolayısıyla tedavisiz kalınan uzun hastalık süresinin lezyonların yaygınlaşmasına neden olduğu şeklinde değerlendirildi. Pediatrik MF olgularında hastaların tamamının erken evrede tanı alması ve çok sayıda folikülotropik tipten hasta dahil olmak üzere hiçbir olguda ileri evreye progresyon görülmemesi hastalığın bu yaş grubundaki selim seyrine işaret etti. Serimizdeki ileri evreye geçmiş olguların tama yakınında MF'nin bulgularının erişkin dönemde başlamış olması da bu görüşü destekledi.

Anahtar Kelimeler: mikozis fungoides, klinik tip, prognoz, pediatrik mikozis fungoides, pediatrik başlangıçlı mikozis fungoides

II. ABSTRACT

EVALUATION OF CLINICAL FEATURES AND FOLLOW-UP DATA OF CHILDHOOD MYCOSIS FUNGOIDES PATIENTS

Objective: The symptoms of mycosis fungoides (MF) begin in a minority of patients in childhood. While some cases are diagnosed in this period, the diagnosis may be delayed into adulthood. In recent years, with expanding of the literature on pediatric MF it has been increasingly suggested that the disease may show some differences in terms of clinical features and have a better prognosis in this period. However, controlled studies are limited in this area. Our study aimed to determine the effect of childhood onset of the disease on the emergence of clinical types, disease stage and course of MF in a large series.

Materials and Methods: Consecutive patients who were initially diagnosed with MF or have a follow-up visit with a previous diagnosis between January 2007 and September 2021 in the Department of Dermatology and Venereology of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine. The patients were divided into three groups according to their age at the onset of the lesions and at the time of the diagnosis. The first two groups consisted of patients diagnosed with MF in the pediatric age (18 years and earlier) and patients with a history of skin lesions of MF in the pediatric age but diagnosed in adulthood (aged 19 and above). The data of the third group consisting of adult-onset patients were considered as the control group. Demographic information of all patients, time to diagnosis, clinical types of MF, and disease stage at the time of diagnosis were recorded. Results regarding demographic information and the frequency of each clinical type were compared with each other in all groups. The cases with at least 3 months of follow-up in the first two groups were evaluated in terms of general stage progression (any progression in the stage after diagnosis) and compared with each other. In addition, the ratio of patients diagnosed in the early and late stages, the rates of progression to the advanced stage (stage IIB and above) during follow-up period, and throughout the entire disease duration were compared between all groups.

Results: While 52 (8%) of 651 patients included in our study were diagnosed in the pediatric period, 30 cases (4.6%) were diagnosed with MF in adulthood, but the initial symptoms of the disease had appeared in childhood. In the pediatric group, MF frequently (48.1%) showed coexistence of more than one clinical variant. The classical type of the disease was the most

common clinical presentation in all three patient groups. The hypopigmented variant was the second most common (55.8%) clinical type in the pediatric MF group which was detected at significantly higher rates compared to the other two groups. Folliculotropic (17.3%), purpuric (7.7%), and unilesional (7.7%) types were the other clinical types that were more common in this age group compared to the other two groups. On the other hand, in the pediatric-onset adult MF group poikilodermic type (20%) was found at higher rates compared to the other two groups. While all pediatric MF patients were diagnosed at an early stage, 1 patient in the pediatric-onset adult MF group and 7.1% of the patients in the adult-onset MF group were diagnosed with advanced-stage disease. In the pediatric MF group, 32.7% of the patients were diagnosed at stage IB, in contrary in the pediatric-onset adult MF group this rate was 60%. Totally 71 cases from the three groups reached the advanced stage. While none of the cases diagnosed in the pediatric period had advanced stage, the disease progressed to the advanced stage in 2 cases of the pediatric-onset adult MF group. The other 69 patients (97.2%) with progression to the advanced stage belonged to the adult-onset MF group. The rate of patients progressed to the advanced stage was found to be higher in the adult-onset MF group (12.1%) compared to the total number of both pediatric-onset MF groups (2.4%), having a statistically significant difference ($p=0.014$).

Conclusion: In our series, the frequency of pediatric MF was found to be 8%, and the frequency of all childhood-onset MF cases was 12.6%, which could be considered as high. Pediatric MF patients showed some clinical differences from other groups that they often presented with non-classical variants and the co-existence of more than one variant. Furthermore, the hypopigmented, folliculotropic, purpuric, and unilesional MF were common clinical types observed in this period. In contrary, in the pediatric-onset adult MF group, the rate of poikilodermic MF was found to be high, possibly related to the longer disease duration. The fact that pediatric-onset adult group was diagnosed with stage IB disease at a higher rate than the pediatric MF group was evaluated as the long disease duration without treatment caused by delay in diagnosis lead the lesions to become widespread. The establishment of the diagnosis at an early stage in all pediatric MF cases and the absence of progression to the advanced stage in any of these cases, including many patients with folliculotropic type, indicated the benign course of the disease in this age group. The fact that almost all of the patients with advanced stage disease in our series had onset of the lesions in the adulthood also supported this view.

Key words: mycosis fungoides, clinical variant, prognosis, pediatric mycosis fungoides, childhood-onset mycosis fungoides



III. GİRİŞ

Primer kutane lenfomalar grubunda deriden başlangıç gösteren ve malign klonal lenfositlerin proliferasyonu ile karakterize çok sayıda hastalık yer alır. Bu grubun en sık görüleni olan mikozis fungoides (MF) bir T hücreli lenfoma alt tipidir. Çoğunlukla erişkin yaşlarda başlangıç gösteren MF'nin medyan tanı yaşı 55-60 olarak bildirilmiş ve literatürdeki olguların %75'inin 50 yaşın üzerinde tanı aldığı saptanmıştır. Bununla birlikte MF'li hastaların bir bölümü çocuktur veya tanı erişkin dönemde bile konsa bazı hastalarda lezyonlarının çocukluktan beri var olduğu şeklinde bir öykü alınabilir. Pediatrik vakalar Avrupa ve Kuzey Amerika'da MF olgularının %0.5-5'ini oluşturmaktayken Orta Doğu, Asya ve Güney Amerika ülkelerinden yayınlanan yeni serilerde biraz daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Son yıllarda pediatrik MF ile ilgili artan olgu serileri hastalığın başlangıç yaşına göre klinik özellikler ve seyir açısından farklılık gösterip göstermediğinin anlaşılmasına katkı yapmaktadır.

MF'nin erişkin dönemde en sık görülen klasik tipi dışında çok sayıda varyantı da tanımlanmış olup çocukluk çağından hastalardan oluşan bazı serilerde hastalığın hipopigmente, folikülotropik, poikilodermik ve ünilezyonel (tek lezyonlu) gibi bazı varyantları sık karşılaşılan klinik tipleri oluşturmaktadır. Bununla birlikte MF'nin klinik tiplerinin çocukluk döneminde görülme sıklığı konusunda seriler arasında ciddi farklılıklar görülmektedir. Pediatrik dönemde başlangıç göstermesine karşın erişkin dönemde tanı alan MF olgularının farklı klinik özelliklerinin olup olmadığı ise bilinmemektedir. Pediatrik MF'ye dair literatürdeki olgu serilerinden elde edilen veriler hastalığın çocuk yaş grubunda çoğunlukla erken evrede tanı aldığı, ileri evreye progresyon oranının düşük olduğu ve hastalığın görece iyi seyir gösterdiği sonucunu oluşturmuştur. Bununla birlikte literatürdeki çocuk olguların uzun dönem takipleri ile ilgili bilgi sınırlıdır. Çocukluk ve erişkin dönem başlangıçlı hastaları klinik özellikler ve seyir açısından kıyaslayan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda hasta sayılarının çok yüksek olmamasının yanı sıra çalışma ve kontrol gruplarının genellikle farklı merkezlerden seçilmiş olması sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Çalışmamız takip süresi uzun geniş bir seride gerçekleştirilmiş olup MF'li üç farklı grubu (çocukluk çağında başlangıç gösterip çocukluk çağında tanı alan, çocukluk çağında başlangıç gösterip erişkin dönemde tanı alan ve erişkin dönem başlangıçlı hastalar) klinik özellikleri ve hastalık seyri açısından kendi içinde kıyaslayan ilk çalışmadır. Bu çalışmadaki ana amacımız çocuklukta tanı alan veya lezyonları başlayan hasta oranının belirlenmesi, aynı

hasta grubunda hastalığın temel klinik özellikleri ve sık görülen klinik tiplerinin belirlenmesi ve takip sürecinde hastalık seyrinin değerlendirilmesidir. Ayrıca pediatrik dönemde tanı alan olgularla, pediatrik dönemde başlangıç gösterip erişkin dönemde tanı alan ve erişkin başlangıçlı olguların klinik özellikleri ve hastalık seyirleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilerek, hastalık başlangıç yaşının hastalığın klinik tipine ve seyrine, bununla ilişkili olarak da prognozuna olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



IV. GENEL BİLGİLER

A. TANIM VE SINIFLAMA

Lenfomalar, T lenfositler, B lenfositler, NK/T hücreleri veya plazmositoid dendritik hücrelerden birinin klonal proliferasyonu sonucu ortaya çıkan hematolojik malignitelerdir[1]. Kendi içlerinde Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı (non-Hodgkin) lenfoma olarak iki grupta sınıflandırılırlar. Non-Hodgkin lenfomalar sıklıkla lenf nodlarından başlangıç gösterirken, lenf nodu dışı başlangıç gösterenleri ektranodal lenfoma olarak adlandırılır. Deri, ektranodal lenfomaların gastrointestinal sistemden sonra ikinci en sık başlangıç gösterdiği alandır ve deriden başlangıç gösteren lenfomalar, primer kutane lenfoma olarak adlandırılırlar[2, 3]. Primer kutane lenfomalar %75-80 sıklıkla T, %20-25 sıklıkla B hücrelerinden kaynaklanırlar[4, 5]. Mikozis fungoides (MF) en sık kutane T hücreli lenfoma alt tipidir ve tek başına primer kutane lenfomaların yaklaşık %50'sini, kutane T hücreli lenfomaların ise %72'sini oluşturur[4, 6]. MF'de serebriform (dar ve derin girintilere sahip) nukleuslu küçük-orta boyuttaki CD4+ T helper (yardımcı) lenfositler proliferer olur ve sayıları artan bu hücre popülasyonu çoğunlukla epidermise yönelim (epidermotropizm) özelliğine sahiptir[7].

Günümüzde primer kutane T hücreli lenfomaların sınıflandırılmasında, lenfomaları indolen (yavaş) veya agresif klinik seyir göstermelerine göre iki gruba ayıran “WHO-EORTC” sınıflaması (Tablo 1) kullanılmaktadır[4, 8]. MF ve MF varyantları altında değerlendirilen folikülotropik MF, pagetoid retiküloz ve granümatöz gevşek deri indolen klinik seyir gösteren lenfomalar olarak sınıflandırılmakla birlikte hastalığın seyri alt tipine göre önemli ölçüde değişkenlik gösterir[4]. Primer kutane CD30+ lenfoproliferatif hastalık grubu, subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma, primer kutane CD4+ küçük/orta boy T hücreli lenfoproliferatif bozukluk ve primer kutane akral CD8+ T hücreli lenfoma diğer indolen klinik seyir gösteren kutane T hücreli lenfoma alt tipleridir[4, 8]. Eskiden MF'nin lösemik varyantı olduğu düşünülen Sezary sendromu (SS) ise artık ayrı bir antite olarak kabul edilmektedir ve bahsi geçen sınıflamada agresif klinik seyir gösteren lenfomalar arasında sınıflandırılmıştır[4]. Agresif seyir gösteren diğer kutane T hücreli lenfomalar ise primer kutane NK/T hücreli lenfomanın nazal tipi, primer kutane agresif CD8+ T hücreli lenfoma, primer kutane γ/δ T hücreli lenfoma ve başka yerde sınıflanmamış primer kutane periferik T hücreli lenfomadır.

Tablo 1: WHO-EORTC primer deri lenfoması sınıflamasının 2018 güncellemesi (8)

WHO-EORTC sınıflaması 2018
Kutane T Hücreli Lenfoma
Mikozis fungoides
Mikozis fungoides varyantları
Folikülotropik mikozis fungoides
Pagetoid retiküloz
Granülomatöz gevşek deri
Sezary sendromu
Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
Primer kutane CD30 ⁺ lenfoproliferatif bozukluk
Primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma
Lenfomatoid papülozis
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Kronik aktif EBV enfeksiyonu
Primer kutane periferik T hücreli lenfoma, nadir subtipler
Primer kutane γ/δ T hücreli lenfoma
Primer kutane agresif epidermotropik CD8 ⁺ sitotoksik T hücreli lenfoma (provizyonel)
Primer kutane CD4 ⁺ küçük/orta boy T hücreli lenfoproliferatif bozukluk (provizyonel)
Primer kutane akral CD8 ⁺ T hücreli lenfoma (provizyonel)
Primer kutane periferik T hücreli lenfoma, başka yerde sınıflanmamış
Kutane B Hücreli Lenfoma
Primer kutane marjinal zon lenfoma
Primer kutane folikül merkez lenfoması
Primer kutane diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tip
EBV ⁺ mukokutan ülser (provizyonel)
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

B. TARİHÇE

MF'li ilk olgu, Fransız dermatolog Jean Louis Alibert tarafından 1806 yılında tanımlanmıştır[9]. Alibert bu olguyu lezyonların yaws (Ekvator frengisi) hastalığına benzerliği nedeniyle başlangıçta *pian fungoide* olarak adlandırmış fakat 1835 yılında tümöral lezyonları şekil olarak doğadaki mantarlara benzetmesi nedeniyle hastalığın adını *mycosis fungoide* olarak güncellemiştir. 1870 yılında, Alibert'in öğrencisi Ernest Bazin hastalığın doğal seyrinde sırayla yama-plak-tümör şeklinde çok adımlı gelişme paterni gözlemlediğine vurgu yapmıştır[3]. Bununla birlikte, hastalığın erken döneminde (yama-plak dönemi) birçok klinik prezentasyonu olabileceğini belirtmiş, farklı klinik görünimleri tanımlarken, '*ksantoeritrodermia perstans*' ve '*poikiloderma vaskulare atrofikans*' gibi adlandırmalar kullanmıştır[9]. Daha sonra 1885 yılında Vidal ve Brocq öncesinde yama ve plak lezyonlar görülmeden, direkt tümöral lezyonlarla başlangıç gösteren hastalar için *mycosis fungoides d'emblee* terimini kullanmışlardır, ancak günümüzde bu hastaların mikozis fungoides dışı T veya B hücreli lenfoma hastaları olduğu düşünülmektedir[9].

Hastalığın klinik alt tiplerinden eritrodermik mikozis fungoides, Hallopeau ve Besnier tarafından 1892 yılında tanımlanmıştır[10]. Yine Brocq tarafından 1902 yılında 'parapsoriasis' terimi etyolojisi belirsiz bir grup inflamatuvar dermatozu tanımlamada kullanılmıştır[9, 11]. 1938 yılında Sezary ve Bouvrain tarafından Sezary sendromu, 1939 yılında Woringer ve Kolopp tarafından pagetoid retiküloz tanımlanmıştır[9, 12, 13]. 1968 yılında, Lutzner ve Jordan, SS'de dolaşımdaki atipik lenfositlerin çekirdeklerinin serebriform (dar ve derin girintilere sahip nukleus ile ilişkili) görünümüne dikkat çekmiştir[14]. Ardından MF hastalarının da deri ve lenf nodu biyopsilerinde benzer morfolojiye sahip hücreler bulunduğu görülmüştür[15].

1970'lerin başlarına kadar MF ve SS'nin lenfoid kökenli tek bir malignite olduğu kabul edilmekteydi ancak neoplastik hücrelerin ne tür lenfositlerden köken aldığı ortaya konulabilmiş değildi. İlk kez 1975 yılında MF ve SS'deki neoplastik hücrelerin T hücre fenotipi gösterdiği ortaya konulmuş ve bu iki antite kutane T hücreli lenfoma olarak adlandırılmıştır[9, 16]. Bu yıllarda kutane lenfomalar, histopatolojik bulgularına göre, hematopatologlar tarafından nodal lenfomaların sınıflandırılmasında kullanılan Kiel sınıflamasına dahil edilmekteydi[9]. Bu sınıflamada MF ve SS, histopatolojik incelemede ortak olarak küçük hücreli serebriform nukleuslu lenfositler içeriyor olmaları nedeniyle birlikte sınıflandırılmışlardır[17]. İlerleyen

zamanlarda, T ve B hücre kökenli deri lenfoması ayrımı netleşti ve bu lenfomaların sıklıkla lenf nodu ve iç organ tutulumu yapmadan sadece deriden başlangıç gösterebildiği ve deriye sınırlı kalabildiği, dolayısıyla bunların nodal lenfoma eş değerlerinden farklı klinik seyre sahip oldukları dikkatleri çekti[5, 9].

Primer kutane lenfomalara özgü ilk sınıflandırma 1997 yılında Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından oluşturulmuştur[17]. Bu sınıflamada farklı prognostik özellikler taşımaları göz önünde bulundurularak MF ve SS ayrı birer başlık olarak sınıflandırılmıştır. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO)'nın, hematopoetik ve lenfoid maligniteler konusunda önerdiği sınıflamanın üçüncü baskısı yayınlanmıştır ve burada da primer kutane lenfoma ayrı bir başlık olarak ele alınmıştır[18]. DSÖ sınıflandırmasında, EORTC sınıflandırmasında bulunmayan bazı antitelere yer verilmesine ek olarak, DSÖ ve EORTC sınıflandırmaları arasında, B hücreli lenfomaların ve bazı nadir kutane T hücreli lenfoma tiplerinin sınıflandırılmasına ilişkin uyumsuzluklar mevcuttu. Bu duruma aydınlık kazandırmak amacıyla her iki kurumdan yetkililer bir araya gelerek 2005 yılında ilk kez “WHO-EORTC” ortak sınıflamasını yayınladılar[4]. Bu sınıflamada, folikülotropik MF, pagetoid retiküloz ve granülomatöz gevşek deri MF varyantları olarak sınıflamaya dahil edilmiştir. 2008 yılında yayınlanıp, 2016 yılında güncellenen lenfomalar ile ilgili DSÖ sınıflamasında da genel olarak “WHO-EORTC” ortak sınıflamasından faydalanılmıştır[1, 19]. 2018 yılında DSÖ'nün Deri Tümörlerinin Sınıflaması kitabının dördüncü baskısı yayınlanmıştır ve “WHO-EORTC” sınıflamasının güncellenmiş versiyonunu içermektedir[7, 8]. Güncellenmiş “WHO-EORTC” sınıflaması, 2005 yılındaki versiyon ile kıyaslandığında bazı provizyonel (geçici) antitelerin eklendiği ve terminolojide bazı değişikliklerin olduğu dikkati çekmektedir[8]. Primer kutane akral CD8+ T hücreli lenfoma (provizyonel), hidroa vaksiniforme benzeri lenfoproliferatif bozukluk ve sinek ısırığına karşı hipersensitivite kavramlarını içeren kronik aktif EBV enfeksiyonu sınıflamaya yeni eklenen başlıklardandır. İndolen seyri ve belirsiz malignite potansiyeli nedeniyle primer kutane CD4+ küçük/orta boy T hücreli lenfomanın ismi ise lenfoproliferatif bozukluk olarak güncellenmiştir.

C. EPİDEMİYOLOJİ

MF deri lenfomalarının en sık görüleni olmasına karşın nadir bir malignite olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü istatistik verilerine göre, tüm non-Hodgkin lenfomaların %1'ini MF oluşturmaktadır[20]. Buna karşın primer kutane T hücreli lenfomalar arasındaki sıklığı, bir

çalışmada %72[6], diğer bir çalışmada ise %53.7 olarak bildirilmiştir[2]. Dünya çapında yıllık insidansının 5-6/milyon olduğu öngörülmektedir[7]. Hastalık toplumlar arasında sıklık farklılığı gösteriyor olmasına karşın birçok ırk ve coğrafik bölgeye ait MF bildirileri bulunmaktadır[21-26]. Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans verileri yıllara göre değişkenlik göstermektedir. 1973-1998 yılları arasında KTHL ve MF insidansında belirgin artış görülürken sonraki yıllarda insidans verileri sabitlenmiştir, 2000-2009 yılları arasında 5-6/milyon olarak saptanmıştır[27]. 2011-2012 yılına ait verilerde ise insidans 4/milyon olarak bulunmuş olup önceki yıllara göre hafif bir düşme söz konusudur[20]. Siyah ırkta daha sık görüldüğüne ve başlangıç yaşının beyaz ırka gören daha erken olduğuna dair veriler mevcuttur[6, 7, 28, 29]. Ülkemizden geniş MF serileri yayınlanmış olmasına karşın hastalığın insidansına yönelik veri bulunmamaktadır[30, 31].

Sıklıkla erişkin dönemde başlangıç gösteren bir hastalık olan MF'nin medyan tanı yaşı 55-60'tır[4]. Olguların %75'i 50 yaş ve üzerinde tanı almaktadır[6]. Buna karşılık hastalık, çocuk ve adolesan dönemde de görülebilir ve çocukluk çağının da en sık kutane lenfomasıdır[32]. Farklı toplumlarda pediatrik olguların oranları değişkendir. Pediatrik vakalar Avrupa ve Kuzey Amerika'da MF olgularının %2-5'ini oluşturmaktayken, Orta Doğu, Asya ve Güney Amerika'dan MF serilerinde ise daha yüksek oranlardadır[33-36]. MF her iki cinsiyette ve her yaş grubunda görülebilir. Erkeklerde kadınlara göre 1.6-2 kat daha sık rastlanır, ancak bu sıklık yaş gruplarına göre değişkenlik göstermektedir[4, 6, 7]. Çocukluk çağında erkek baskınlığının kısmen azaldığı bildirilmiştir[2].

MF hastalarının büyük bir çoğunluğu erken evrede tanı alırlar ve hastaların önemli bir kısmı yaşam boyu ileri evrelere progresyon göstermeyebilir[37]. İngiltere'den Agar ve arkadaşları tarafından bildirilen 1502 MF/SS hastasının dahil edildiği çalışmada, hastaların %70.7'si tanı sırasında erken evre hastalık göstermekteydi[38]. Hollanda'dan van Doorn ve arkadaşlarının paylaştığı 309 olguluk MF serisinde ise olguların %72.5'i evre I'de tanı almıştır[39]. Demir tarafından yapılan, kliniğimizde 2007-2016 yılları arasında takip edilen MF hastalarının değerlendirildiği tez çalışmasında ise, olguların %94.3'ünün erken evrede (evre IA, IB, IIA) tanı aldığı bildirilmiştir[40].

D. ETİYOLOJİ

MF'nin etiyolojisi hala aydınlatılamamış bir durumdur. Genetik faktörler, kronik antijenik uyarım ve kanserojen maruziyeti üzerinde durulmakta olan başlıca teorilerdir.

MF olgularının bazılarında, genetik predispozisyonun hastalığın ortaya çıkmasında bir tetikleyici olabileceği düşünülmektedir. Bazısı tek yumurta ikizlerinde olmak üzere aynı aile içerisinde birden fazla MF olgusunun saptanması, literatürde nadir olarak bildirilmiş olmasına karşın, hastalığın prevalansı göz önünde bulundurulduğunda bu teoriyi destekler niteliktedir[41-44]. Kliniğimizden de bir anne ve çocuğunda ailesel MF olduğu bildirilmiştir[45]. Buna karşın Danimarka'dan MF veya SS tanısı alan bireylerin tek yumurta ikizi kardeşlerinin takip edildiği bir çalışmada, 42 çift ikizin ortalama 20 yıl süreyle takibi sırasında diğer ikiz kardeşlerde kutane T hücreli lenfoma gelişimi saptanmamıştır[46].

MF'nin histopatolojik görünümünde ana bulgu T lenfositlerin deriye gelmesi ve epidermise yönelim göstermesidir. Antijenik stimulasyondan sonra oluşan ve uyarılan yardımcı T hücreleri MF'deki neoplastik infiltrasyonu oluşturan ana hücrelerdir. Kronik antijenik stimülasyonun MF oluşumunda tetikleyici olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda lezyon bölgelerinde antijen sunan hücrelerde de artış görülmektedir.

Literatürde, MF'nin HLA (human leucocyte antigen) doku grubu ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar bulunmakta olup bir bölümü bu ilişkiyi desteklemektedir[41, 47-50]. Sınıf II MHC proteinleri, antijen sunan hücrelerde bulunur ve CD4+ T lenfositlere antijen sunumunda görev alırlar. MHC proteinlerinin kodlanmasını sağlayan gen kompleksi 6. kromozom üzerinde bulunur ve HLA kompleksi olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalarda, MF ile ilişki saptanan HLA tiplerinin toplumlar arasında farklılık gösterdiği dikkati çekmektedir. DRB1*11 ve DQB1*03, Kuzey Amerika'daki beyaz ırktaki ve İsrail'li Yahudi'lerdeki sporadik MF'de artmış sıklıkta bulunmuştur[48, 50]. Aynı zamanda İsrail'li Yahudi'lerde, DQB1*03 alleli ailesel MF'de de kontrol grubuna göre daha sık görülmektedir[41]. İtalya'dan yapılan bazı çalışmalarda ise DQB1*05 allelinin MF sıklığı ve kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir[47, 49]. Kaymaz tarafından kliniğimizden yapılan bir tez çalışmasında ise, 48 MF olgusunda HLA tiplendirilmesi gerçekleştirilmiş olup, HLA-DRB1*13 alleli ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır[51].

Çevresel ve mesleksel maruziyet ile MF ilişkisinin araştırıldığı bazı çalışmalar olmasına karşın, bu konu henüz netlik kazanmış değildir. 1980’lerde yaşanan İran-Irak savaşı sırasında kimyasal gaza (hardal gazına) maruz kalan İran’lı gazilerde MF gelişim sıklığının genel İran popülasyonuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir[52]. Komorbiditeler, hormon bazlı ilaç kullanım öyküsü, yaşam tarzı, meslek ve aile öyküsünün kutane T hücreli lenfoma gelişimi üzerine etkisini inceleyen bir meta-analizde, MF tanılı hastaların genel topluma göre daha sık çiftçilik, ormancılık, ressamlık ve marangozluk mesleği ile uğraştığı ve bu grupta 40 yıl ve üzeri sigara tüketen oranının normalden yüksek olduğu dikkat çekmiştir[53].

Çeşitli çalışmalarda *Borrelia burgdorferi*, HTLV-I (İnsan T lenfotropik virüsü), HHV-6 (İnsan herpes virüsü-6), HHV-8 (İnsan herpes virüsü-8), CMV (sitomegalovirüs), MCPyV (Merkel hücreli polyoma virüsü), EBV (Epstein-Barr virüsü) gibi enfeksiyon ajanlarının MF etiyojisindeki rolü araştırılmıştır, ancak bu etkenlerle MF gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır[54-57].

E. KLİNİK ÖZELLİKLER

MF deriden başlayan ve olguların önemli bir kısmında deriye sınırlı kalan ve çoğunlukla hastaların yaşam süresini etkilemeyen bir neoplazidir[58]. Bununla birlikte bazı olgularda lenf nodlarına ve iç organlara yayılım ve ölümlerle sonlanan seyir görülebilir.

Yama-plaklar ile başlayan klasik tip (Alibert-Bazin) haricinde birçok MF varyantı tanımlanmıştır ve hala klinik ve/veya histopatolojik özellikleri ile ilişkili yeni alt tiplerin tanımlanmasına devam edilmektedir[59]. MF, foliküler lezyonların olduğu, hipopigmente, hiperpigmente, poikilodermik, vezikülobüllöz, iktiyoiform, hiperkeratotik, papüler, purpurik, pitriazis likenoides benzeri lezyonlar başta olmak üzere birçok klinik görünüm ile prezente olabilmektedir[60, 61]. Hastalığın bu kadar zengin klinik bulgulara sahip olması, birçok dermatolojik hastalık ile ayırıcı tanıya alınmasına ve hastalığın ‘büyük taklitçiler’ arasında değerlendirilmesine yol açmaktadır[60].

Farklı klinik görünümleri olan hastalar, sıklıkla tanı sırasında klasik yama ve plak şeklinde MF lezyonlarına da sahiptir ya da hastaların takipleri sırasında klasik MF lezyonlarının geliştiği gözlenir. Bu farklı klinik görünümdeki lezyonların bazısı klasik MF histopatolojisine sahipken, bazılarında alt tipe özgü histopatolojik bulgular da eşlik edebilmektedir[37]. Hastalığın klinik seyrinin klasik MF’ye benzer olması nedeniyle, bu tiplerin çoğu “WHO-

EORTC’’ sınıflamasında ayrı bir tablo olarak sınıflandırılmamışlardır. Buna karşın, folikülotropik (pilotropik, foliküler) MF, pagetoid retiküloz ve granüloamatöz gevşek deri, klasik MF’ye göre belirgin farklı klinik görünimleri, histopatolojik özellikleri olması ve hastalık seyirleri nedeniyle diğer klinik görünümlemlerden ayrı tutulmuşlar ve “WHO-EORTC’’ sınıflamasında MF varyantı olarak tanımlanmışlardır[4].

1. Klasik mikozis fungoides (Alibert-Bazin)

MF’nin en sık görülen klinik tipidir ve yavaş seyirli bir hastalıktır. Çoğunlukla tek başına görülür fakat diğer tiplere de eşlik edebilir. MF lezyonları morfolojik olarak başlıca yama, plak ve tümörden oluşan üç klinik grupta sınıflanabilir ve hastalık evreleri de bu morfolojik özelliklere göre adlandırılır. Aynı hastada değişik morfolojide lezyonlar bir arada olabilir[62]. Bu üç klinik evre, hastalığın seyrini ve prognozunu yansıtmaları açısından önem taşır.

1.a. Yama evresi

MF’nin sıklıkla başlangıç dönem lezyonlarını oluşturmaktadır. Yamalar büyük çaplı, değişken miktarda eritemli, ince skuamlı, yüzeyden kabarıklık göstermeyen pembe-kahverengi lezyonlar ile karakterizedir[58]. Soliter veya çoğunlukla çoklu lezyon şeklindedir. Sıklıkla bir odaktan başlangıç gösterip, zaman içinde sayıca artış gösterirler. Genellikle kalça, uyluk ve karın başta olmak üzere, güneş görmeyen alanlarda yerleşmeye eğilimlidirler[58]. Dermisteki elastik liflerdeki kısmi kayıp ve epidermisteki atrofi nedeniyle lezyonlar kırıxık bir görünüme sahip olabilir, bu nedenle bazı MF lezyonları ‘parşömen kağıdı benzeri’ veya ‘sigara kağıdı benzeri’ olarak tariflenir[37]. Kimi zaman lezyonların sarımsı tonu olabilir, ksantomatöz görünümü nedeniyle geçmişte bu tablo ‘ksantoeritroderma perstans’ olarak adlandırılmıştır[37]. Bu dönemde lezyonlar atopik dermatit, diğer ekzematöz tablolar, psoriasis vulgaris, tinea korporis, pitriazis versikolor, sifilitik rozeol başta olmak üzere eritemli yamasal lezyonlara yol açan birçok hastalık ile klinik olarak karışabilir. Yamasal lezyonlar tedavi edilmediğinde yıllarca değişmeden kalabilir, kendiliğinden regresyon gösterebilir veya plak evreye progrese olabilirler[3].

1.b. Plak evresi

MF plakları, palpasyonda infiltrate, değişen miktarda skuamlanma gösteren, pembe-kahverengi lezyonlardır[3]. Plaklar doğrudan sağlam deriden veya önceki yamaların üzerinden gelişebilir.

Sıklıkla plak lezyonların yakınında veya diğer deri alanlarında yamalar eşlik eder[58]. Plaklar genellikle birbirinden farklı çaplara ve şekillere sahiptir ve asimetrik dağılım gösterirler[3]. Zamanla birleşme veya kısmi spontan regresyon nedeniyle merkezden silinme eğilimi gösteren plaklar; anüler, arksı, polisiklik veya at nalı gibi değişik şekiller kazanabilir[37]. Yüzeyleri çoğunlukla sağlamdır. Ülserasyon nadiren görülür. Yüzeyel erozyonlar olursa üzerinde sarımsı kurutlar izlenir, sekonder impetiginizasyon da görülebilir. Plak lezyonlar da sıklıkla yamasal lezyonlara benzer şekilde güneşten korunan alanlara yerleşiyor olmakla birlikte, yüz ve saçlı deride de nadiren yerleşim gösterebilir[3]. Gerek yama gerekse plak şeklindeki lezyonların mukozalarda yerleşmesi beklenmez[58]. Bu dönemde lezyonlar, ekzema, morfea, liken simpleks kronikus, psoriasis vulgaris, diğer kutane lenfomalar, granülom anüler, sarkoidoz, tinea korporis ve plak lezyonlara yol açan birçok başka dermatoz ile ayırıcı tanıya alınabilir. Plak lezyonlar, yıllarca sabit kalabilir, giderek yaygınlaşabilir, spontan regresyon (genellikle kısmi) gösterebilir veya tümöral lezyonlara progrese olabilir[3].

1.c. Tümör evresi

MF'nin evresinin ilerlediğinin en önemli işareti olan tümöral lezyonlar bir ile birkaç cm arasında değişen boyutta, deriden kabarık, kırmızı-kahverengi veya mor renklerde, orta sertlikteki nodüler lezyonlardır. Büyük çaplı lezyonlar, hastalığa ismini de veren 'mantar benzeri' bir görünüme sahip olabilir. Tümöral lezyonların büyüme hızı değişkendir, bazı lezyonlar haftalar aylar içinde hızlıca büyürken, aylarca durağan seyir gösteren lezyonlar da izlenebilir[58]. Ülserasyon yama ve plak lezyonlardan farklı olarak sık görülen bir bulgudur ve dirençli olabilir[3]. Ülsere tümörlere sekonder bakteriyel enfeksiyonların eklenmesi ve sepsis, MF'ye bağlı ölümlerin en sık nedenini oluşturur[63]. Yama-plak evrelerinden farklı olarak tümöral lezyonlar sadece güneşten korunan alanlara yerleşme eğilimi göstermez. Koltukaltı, kasık, meme altı gibi katlantı alanlarına ek olarak, ön kol ve yüz de tümöral lezyonların sık yerleştiği alanları oluşturur[3]. Saçlı deride yerleşen birleşme eğilimi gösteren yassı tümöral lezyonlar kutis verticis girata görünümüne yol açabilir[37]. Akral bölgeler de tümöral lezyonlar için sık bir yerleşim alanıdır ve hastalığın progresyonunun ilk işareti olabilir[37]. Anogenital bölgelerde de tümörlere rastlanabilir[3]. Deriye ek olarak, mukozalar da tümöral lezyonların yerleşim yeri olabilir[37].

MF hastalarının büyük çoğunluğu yama-plak evrelerinden progrese olmaz, tümöral evreye geçiş hastaların az bir kısmında (yaklaşık %10-20) görülür[64]. Tümöral lezyonlar

soliter, lokalize veya generalize olabilir[58]. Tümöral lezyonlar eski bir yama-plak lezyondan gelişebileceği gibi sağlam deri üzerinde de ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunda tümöral lezyonlara yama ve plak lezyonlar da eşlik eder[3]. Eğer derideki tümöral lezyonlara yama-plak lezyonlar eşlik etmiyorsa veya geçmişte bunların mevcudiyetine dair öykü alınamıyorsa, MF tanısından uzaklaşılmalıdır. Direkt tümöral lezyonlarla başlangıç gösteren hastalarda (tumeur d'emblee), diğer kutane T veya B hücreli lenfomalar ön tanıda düşünülmelidir[37]. Tümöral dönemde lezyonlar psödolenfomalar, diğer primer kutane T ve B hücreli lenfomalar, kutane lösemi, solid organ metastazları ve derin mikozlar ile ayırıcı tanıya alınabilir.

MF'nin deri dışına yayılım riski, başlıca deri lezyonlarının tipi ve yaygınlığı ile ilişkilidir[3, 65]. Sınırlı yama-plak lezyonları olan hastalarda ekstrakutan yayılım oldukça nadir iken, generalize plak lezyonları olan hastalarda nadir de olsa görülebilir. Tümör evresinde ise ekstrakutan yayılım sıklıkla saptanır. Ekstrakutan yayılım, neredeyse her zaman tutulan deri alanını drene eden lenf nodlarının tutulumu şeklinde başlangıç gösterir[3]. Sonrasında farklı iç organların tutulumu ve nadiren kemik iliği tutulumu gelişebilir.

2. Eritrodermik mikozis fungoides:

Eritrodermi, vücut yüzey alanının %80'inden fazlasının eritem ve skuamla kaplı olması olup, MF birçok eritrodermi nedeninden biridir. Bu yaygın döküntü MF'nin deri lezyonlarının ileri evrelerinden birini oluşturur (evre III) ve hastalığın tipik histopatolojik bulgularını göstermesi ile diğer eritrodermi nedenlerinden ayrılır. Eritrodermi, yama ve plak şeklinde klasik MF lezyonları bulunan hastalarda sonradan tabloya eklenebilir veya hastalık doğrudan eritrodermik bir döküntüyle başlangıç gösterebilir. Tümörlerden ise önce veya sonra ortaya çıkabilir. Diğer eritrodermi nedenlerine göre daha koyu renkli olabilmesi nedeniyle melanoeritrodermi olarak da adlandırılır. Eritrodermik MF'de palmoplantar hiperkeratoz, fissürler, tırnak değişiklikleri, saç kaybı ve ektropion eşlik edebilir[37]. Sıvı-elektrolit dengesizliği, hipotermi gibi sistemik bulgular tabloya eşlik edebilir[62]. Genellikle kaşıntı şiddetlidir. Eritrodermik MF'de, klasik MF'ye göre daha sık olarak düşük düzeyde (B1) periferik kan tutulumu görülür[37, 62]. Periferik kan tutulumu olan hastalarda hastalığın daha kötü seyir gösterdiği bilinmektedir[37].

SS, eritrodermi, generalize lenfadenopati ve periferik kanda aynı klonal neoplastik CD4+ T lenfositlerin bulunmasıyla karakterize bir tabloyu tanımlamaktadır[37]. Yüksek düzeyde (B2) periferik kan tutulumu SS tanısı için gereklidir. SS daha önceden bir MF varyantı

olarak kabul ediliyor olmasına karşın, günümüzde ayrı bir tablo olarak değerlendirilmektedir ve eritrodermik MF'ye göre prognozu daha kötüdür.

3. Folikülotropik (pilotropik, foliküler) mikozis fungoides ve foliküler müsinöz

Folikülotropik MF (FMF), “WHO-EORTC” tarafından MF varyantları arasında sınıflandırılmaktadır[4]. Kendine özgü histopatolojik özellikleri ve çok sayıda klinik prezentasyonu bulunmaktadır[66-68]. Histopatolojik incelemede interfoliküler epidermis yerine folikülü hedef alan CD4+ T lenfositik infiltrasyon hastalığın ana karakteristiğidir[4, 69]. FMF’de, klasik MF’den daha baskın bir erkek hakimiyeti görülür (Erkek/kadın: 2-5)[66, 68, 70, 71]. Hastalık genellikle erişkin yaşta tanı alır, buna karşılık çocukluk çağında da görülmektedir[34, 66, 72, 73].

Foliküler belirginleşme gösteren yama-plak lezyonlar hastalığın en sık karşılaşılan klinik tipidir[67]. Eritemli foliküler papüller, liken nitidus benzeri lezyonlar, komedon benzeri tıkaçlar, akneiform veya rozasea benzeri eritemli papüler lezyonlar hastalığın diğer prezentasyonları arasındadır[37, 66, 74]. Lezyonlu bölgelerde alopesi hastaların %80’inde görülen sık bir klinik bulgudur[71]. Foliküler hiperkeratoza bağlı olarak dikensi çıkıntılar (‘spike’lar), liken spinulozus benzeri kümelenmiş küçük papüler lezyonlar görülebilir[37, 66, 68]. FMF lezyonları klasik lezyonlardan farklı olarak baş-boyun bölgesine yerleşme eğilimindedir, buna karşılık hastaların %70’inden fazlasında gövde ve ekstremiteler yerleşimi eşlik eder[69, 75-77]. Baş-boyun yerleşimli lezyonlar, kıl foliküllerinin bu alanda daha fazla sayıda bulunması ve subkutan yağ dokusuna uzanan derin yerleşimi nedeniyle daha infiltratif görünümde olabilir[37]. Vellüs kılların bulunduğu alanlarda ise hastalık bulguları genellikle daha hafiftir[70, 78]. Kaşıntı, FMF’de daha sık ve şiddetlidir, standart tedavilere yanıt vermeyebilir[75, 76]. Aynı zamanda kaşımayla ilişkili olarak gelişen ekskoryasyonlar, sekonder ekzematizasyon ve prurigo lezyonları, klinik görünümü değiştirebilir ve hastalığın atopik dermatit başta olmak üzere ekzematöz dermatozlar ile karıştırılmasına neden olabilir[37].

Klasik olarak FMF’nin kötü prognozlu bir alt tip olduğu ve tümöral evre MF’ye benzer yaşam beklentisi verilerine (5-yıllık yaşam beklentisi %66-80) sahip olduğu kabul edilmektedir[75, 76]. Buna karşılık yakın zamanda FMF tanısı alan, ancak iyi seyir gösteren olguları da içeren vaka serileri yayınlanmıştır[70, 77, 78]. Son yıllarda FMF’nin kendi içerisinde, klinik, histolojik ve prognostik farklılık gösteren iki alt tipe (erken/indolen ve

geç/agresif) ayrılabilceği görüşü önplana çıkmıştır[70, 71]. Yamalar ve/veya foliküler papüler, akneiform lezyonlar, keratozis pilaris benzeri lezyonlar ile başvuran FMF hastalarında, 5 yıllık hastalığa spesifik sağkalım %95 olarak saptanmış olup, erken evre klasik MF ile benzerdir[71]. Lezyonlar sıklıkla gövde yerleşimi gösterir, baş-boyun yerleşimi daha geri plandadır ve kaşıntı daha az görülür[67, 70]. Bu hastalar erken/indolen FMF olarak gruplanır. Tümöral ve/veya nodüler lezyonlar ile başvuran geç/agresif FMF hastalarında ise prognoz kötüdür ve 5 yıllık hastalığa spesifik sağkalım %59 olarak saptanmıştır[71].

Plak lezyonlarla başvuran FMF hastaları ise oldukça heterojen bir grubu oluşturmakta olup, bu grupta neoplastik infiltrasyonun yoğunluğu hastalığın seyri üzerinde belirgin etki etmektedir[79]. Histopatolojide az yoğunlukta perifoliküler ve/veya intrafoliküler infiltrasyon gösteren olguların (erken-plak evre FMF) seyri, yama ve/veya foliküler papüler lezyonlar ile prezente olan hastalara benzerdir. Buna karşılık, hücre infiltrasyonunun şiddetli olduğu, infiltrasyonda orta-büyük boy neoplastik hücrelerin bulunduğu plak lezyonlarda ise prognoz kötüdür ve tümöral lezyonlar ile başvuran olgulara benzerdir[71]. On yıllık hastalığa özgü sağ kalım, erken-plak evre FMF’de %100 iken, geç-plak evre FMF’de %35 olarak saptanmıştır (p:0.006)[71]. Klasik MF’ye benzer şekilde, hastalık evresine ek olarak ileri yaş (>60 yaş) ve büyük hücre transformasyonu hastalık mortalitesinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Klasik MF’den farklı olarak başvuru sırasında yaygın sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığı da artmış mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Hodak ve arkadaşlarının tek merkezli çalışması da klinik olarak ince plak lezyonlar ile seyreden FMF hastalarının, kalın infiltrate plaklar ile seyreden FMF hastalarına göre daha iyi prognoz gösterdiğine ve histopatolojik olarak infiltrasyon yoğunluğunun iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gösterdiğine işaret etmiştir[70].

Yakın zamanlı literatür verilerinde FMF’nin çocuklarda hastalığın sık bildirilen varyantlarından biri olduğu görülmektedir[34, 73, 80, 81]. Çocuk hastalarda, erişkinlerden farklı olarak kaşıntı sık görülen bir semptom değildir. Çocuklarda hastalığın prezentasyonu sıklıkla foliküler keratotik tıkaçlar gösteren deri renginde veya hipopigmente yamasal lezyonlar ve keratozis pilaris benzeri lezyonlar şeklindedir[73]. Gövde hastalığın en sık yerleşim alanını oluşturur. Komodon benzeri lezyonlar, kistik lezyonlar bu yaş grubunda genellikle eşlik etmez. Çocukluk yaş grubunda hastalığın prezentasyonunun genellikle erken/indolen FMF ile uyumlu olduğu ve erişkinlere göre daha iyi klinik seyir gösterdiği düşünülmektedir[73, 80].

4. Pagetoid retiküloz (Woringer-Kolopp)

Pagetoid retiküloz “WHO-EORTC” tarafından kabul edilen üç MF varyantından biridir[7, 82]. Woringer ve Kolopp tarafından 1940 yılında 13 yaşında bir erkek çocukta tanımlanmıştır[13]. Genellikle ekstremitelerde yerleşimli, yüzeyi psoriasiform veya keratotik, keskin sınırlı eritemli skuamli plaklar ile karakterizedir[60, 83]. Soliter veya tek ekstremiteye sınırlıdır[82]. Yaygın lezyonları olan hastalar, günümüzde pagetoid retiküloz başlığı altında sınıflandırılmamakta olup geçmişte bildirilen hastaların çoğunlukla agresif seyirli sitotoksik T hücreli lenfomalar grubuna ait olduğu ortaya çıkmıştır[37, 84, 85]. Pagetoid retiküloz iyi seyirli bir varyanttır. Ekstrakutan yayılım veya hastalıkla ilişkili mortalite günümüze kadar hiç bildirilmemiştir, sadece sınırlı sayıda hastanın takibi sırasında klasik yaygın MF geliştiği bildirilmiştir[7, 37]. Tedavi yaklaşımı da klasik MF’den oldukça farklıdır. Cerrahi eksizyon, lokal radyoterapi, lokal fototerapi, topikal imiquimod, fotodinamik tedavi ve intralezyonel interferon tedavi seçenekleri arasında yer alır[4, 86, 87].

5. Granümatöz gevşek deri

Granümatöz gevşek deri, “WHO-EORTC” tarafından kabul edilen üç MF varyantından biri olup sıklıkla fleksural alanlarda yerleşen, gevşek ve sarkık deri görünümüne yol açan plaklar veya kitleler ile karakterizedir[4, 7]. Oldukça nadir rastlanır. Genellikle ileri yaş erişkinlerde görülmesine karşın çocukluk dönemine ait olgular da bildirilmiştir[88]. Tedaviye dirençli ancak yavaş seyirli bir varyanttır[89]. Granümatöz gevşek deriye, Hodgkin lenfoma başta olmak üzere, diğer kutane T hücreli lenfomalar ve akut myeloid lösemnin eşlik edebileceği öne sürülmüştür[7].

6. Granümatöz mikozis fungoides

Primer kutane lenfomalarda granülom oluşumu sık karşılaşılan bir durum değildir. Ancak MF’de nadir de olsa granülomlara rastlanır[89]. Granümatöz MF, klasik MF görünümlü lezyonları olan hastalarda tanı sırasında veya tanıdan yıllar sonra histopatolojik incelemede saptanabilir[60]. Yama, plak veya tümöral lezyonlarda granümatöz MF görülebiliyor olmasına karşın, bazı yazarların deneyimi granümatöz reaksiyonun tümöral lezyonlarda daha sık görüldüğü yönündedir[37]. Bazı olgularda MF’nin diğer varyantlarına da eşlik edebildiği bilinmektedir[60, 89]. Klinik olarak skuamlanma göstermeyen kalın plak ve nodüller şeklinde karşımıza çıkabilir[60]. Gevşek sarkık deri görünümünün eşlik etmemesi,

granülomatöz gevşek deriden ayırımında yardımcıdır[89]. Granülomatöz reaksiyonun etiyojisi nedeni aydınlatılabilmiş değildir. Dokuyu infiltre eden neoplastik hücrelere karşı bir konak yanıtı nedeniyle meydana geldiği ileri sürülmüştür[90]. Beksaroten ve interferon tedavileri ile granülom gelişimi ilişkilendirilmiştir[60, 91]. FMF hastalarında da foliküler destrüksiyon nedeniyle reaktif olarak granülom oluşumu görülebilir[37]. Granülomatöz MF, klasik MF ile karşılaştırıldığında kötü prognozlu bir varyant olarak kabul edilmektedir[89].

7. Hipopigmente mikozis fungoides

Hipopigmente MF ilk kez 1973 yılında Ryan ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır[92]. Koyu deri tipine sahip kişilerde ve çocuk-adolesan yaş grubunda daha sık görülen bir varyanttır ve klasik MF'den farklı olarak cinsiyet ayrımı gözetmez[93-95]. Çocukluk çağında hastalığın en sık görülen varyantı olarak kabul edilir[33, 73, 96, 97]. Kliniğimizde 1997-2011 yılları arasında takip edilmiş 20 çocukluk çağı MF olgusundan oluşan seride de hastaların %45'inde hipopigmente lezyonlar görülmüştür[98]. Klinik olarak gövde ve ekstremitelerde yerleşimli, hipopigmente dağınık küçük maküller veya geniş yama veya plak lezyonlar ile karakterizedir[99]. Atrofi ve skuamlanma, klasik MF'deki kadar belirgin değildir[60]. Hipopigmente lezyonlar tek başına görülebileceği gibi bazı hastalarda klasik MF lezyonları da tabloya eşlik eder[99-101]. Hipopigmente MF'de hipopigmentasyonun etiopatogenezi net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Atipik hücrelerin anormal melanogeneze yol açması, keratinositlere melanin transferinde sorun olması ve inflamasyona ikincil nonspesifik melanosit hasarı bu konuda sorumlu olabileceği düşünülen mekanizmalardır[60, 99, 102, 103].

Hipopigmente MF klinik olarak pitriazis alba, vitiligo, pitriazis versikolor, pitriazis likenoides kronika, sarkoidoz, postinflamatuvar hipopigmentasyon ve lepra gibi hipopigmente lezyonlarla seyreden diğer dermatozlarla ayırıcı tanıya girer ve şüphe halinde tanısı biyopsi ile konur[60, 95, 99, 104]. Hipopigmente MF'de atipik lenfoid infiltrasyonda CD8+ ekspresyonu hakimiyeti sık görülür[93, 99]. Singh ve arkadaşları hipopigmentasyonun etiopatogenezinde CD8+ lenfositlerin epidermal keratinositlerde bulunan CD117 reseptörü üzerindeki sitotoksik etkisini sorumlu tutmuştur[105]. CD117 epidermal keratinositlerde bulunan bir kök hücre faktörü reseptörüdür. CD117'nin ekspresyonunda azalma veya inhibisyonu epidermisteki melanositlerde kayba yol açmaktadır. Hipopigmente MF'de CD117 ekspresyonunda azalma olduğu, buna karşılık klasik MF'de ise CD117'nin korunduğu Singh ve arkadaşları tarafından

gösterilmiştir[105]. Hipopigmente tipin prognozunun klasik MF'ye göre daha iyi olduğu düşünülmektedir[99, 101, 106]. Tedavi sonrası sıklıkla lezyonun rengi normale döner ve repigmentasyon tedavi başarısını takipte kullanılmaktadır[93, 107].

8. Poikilodermik mikozis fungoides

Poikilodermik MF lezyonları klinik olarak atrofi, telanjiektazi, hipo- ve hiperpigmentasyonun iç içe geçmesi ile karakterizedir[37, 108]. Klasik MF'ye göre daha erken yaşta başlangıç gösterir[108]. Lezyonlar meme, kalça, uyluk gibi sürtünmeye sık maruz kalan alanlarda yerleşme eğilimindedir, ancak yaygın dağılım gösterebilir[37, 109]. Hastalığa sıklıkla klasik MF lezyonları eşlik eder, klasik MF lezyonlarında da zamanla poikilodermik değişiklikler gelişebilir[109]. Uzun süredir mevcut olan poikilodermik MF lezyonlarında zamanla ağsı (retiform) görünüm gelişebilir, önceden bu klinik görünüm 'parakeratozis variegata' olarak adlandırılmıştır[37]. Dermatomyozit, Civatte poikiloderması ve kronik radyodermatit gibi edinsel olarak ortaya çıkan poikiloderma nedenleri ile ayırıcı tanıya girer[60]. Tedavi altında dermisteki lenfositik infiltrasyonun gerilemesine karşın, deride görülen bazı yapısal değişiklikler (epidermal atrofi, telanjiektazi, pigmentasyon) nedeniyle lezyonların klinik görünümünde tam düzelme olmayabilir[37]. Prognozun klasik MF'ye göre kısmen daha iyi olduğu düşünülmektedir[38, 108, 110].

9. Tek lezyonlu (Ünilezyonel) mikozis fungoides

MF çoğunlukla yaygın lezyonlarla seyretse de sınırlı lezyonlara da yol açabilir. Ünilezyonel MF tanımı tanı sırasında %5'lik vücut yüzey alanını aşmayan tek bir alana sınırlı birbiriyle devamlılık gösteren lezyonlar için kullanılır. Bazen hastanın tek bir lezyonu da olabilir[111]. Gerek erişkin ve gerekse çocuk yaş grubunda bu tip lezyonlar nadiren bildirilmiştir[112-114]. Ünilezyonel MF'de lezyonların dağılımı klasik MF ile benzerdir, kalça, aksilla, meme ve uyluk sık görülen yerleşim bölgelerini oluşturur[37]. Sınırlı lezyonlar eritemli-skuamlı, psoriasiform, ekzematöz, poikilodermik, hipopigmente veya folikülotropik karakter gösterebilen farklı klinik prezentasyonlar ile karşımıza çıkabilir[111, 112, 115]. Histopatoloji genellikle klasik MF ile benzerdir. Lezyon karakteri, yerleşim yeri ve histopatolojik özellikler açısından pagetoid retikülozdan farklılık gösterir[115]. Prognozun genel olarak çok iyi olduğu bir MF varyantıdır[112]. Hastaların bir bölümünde sonradan başka bölgelerde nüks olabilir.

10. Purpurik/Pigmente purpurik dermatoz benzeri mikozis fungoides

Purpura, farklı tipten MF lezyonlarına eşlik edebilen bir bulgu olabilir. Hipopigmente MF olgularında da, purpura birlikteliği görülebilir. Pigmente purpurik dermatoz benzeri MF nadir görülen bir varyanttır[116]. Klinik olarak purpurik, hiperpigmente yamasal lezyonlar ile karşımıza çıkar. Pigmente purpurik dermatoz ve MF ilişkisi tam olarak aydınlatılmış bir durum değildir[2, 117-119]. Bazı yayınlar pigmente purpurik dermatoz zemininden MF gelişebileceğini iddia ediyor olmasına karşın, bazı yazarlar bu olguların baştan beri MF olguları olduğunu ve histopatolojik olarak da net ayrım yapılamayabileceğini vurgulamıştır[118, 120]. Bu nedenle PPD tanısı konulan olgular, yakın takip altında tutulmalı ve gerekirse tekrarlayan biyopsiler ile tanı doğrulanmaya çalışılmalıdır.

11. Hiperpigmente mikozis fungoides

Diffüz hiperpigmentasyonla karakterize nadir görülen bir MF varyantıdır[121]. Koyu deri tipine sahip kişilerde daha sık karşılaşılmaktadır[122]. Konvansiyonel MF karakterindeki lezyonlarla veya nadir görülen MF varyantlarıyla birlikte görülebilir[60, 122]. MF eritrodermisinin eritem dışında hiperpigmente bir görünümü olabilir, bu durum melanoeritrodermi olarak tanımlanmıştır[123]. Hiperpigmente MF’de CD8+ hücre pozitifliği klasik MF’ye göre daha sık görülmektedir[122]. Etyopatogenezinde sitotoksik CD8+ hücrelerin bazal keratinosit ve melanositleri etkileyerek bazal tabaka hasarına ve bunun sonucunda melanin inkontinensine yol açtığı öne sürülmüştür[60]. Hiperpigmente MF’nin seyir açısından farklılık yaratıp yaratmadığı net olarak bilinmemekle beraber, prognozun klasik MF’nin erken evresi ile benzer olduğu düşünülmektedir[122].

MF’nin bu iyi bilinen varyantlarına ek olarak az sayıda hastada tanımlanmış, akantozis nigrikans benzeri, iktiyoziform, palmoplantar, papüler, perioral dermatit benzeri, psoriasiform, zosteriform, büllöz, dishidrotik, püstüler, verrüköz/hiperkeratotik, interstisyel, liken sklerozus benzeri ve anetodermik MF gibi klinik veya histolojik varyantları da vardır[37, 60].

12. Pitriazis likenoides ve mikozis fungoides ilişkisi

Pitriazis likenoides (PL), pitriazis likenoides et varioliformis akuta (PLEVA) ve pitriazis likenoides kronika (PLK) spektrumunu kapsayan inflamatuvar deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılır[124, 125]. Sıklıkla çocukluk ve genç erişkinlik dönemlerinde görülür. Olguların

%20'sini pediatrik dönemdeki hastalar oluşturur. Etiyolojisi henüz belirlenememiş olup, enfeksiyöz ajanlara, ilaçlara karşı inflamatuvar reaksiyon veya immün kompleks aracılı bir küçük damar vaskülitisi olabileceğini savunan yazarlar mevcuttur[124]. Bununla birlikte, PL olgularında görece yüksek oranda TCR geninde monoklonal yeniden düzenleme saptanmıştır[126, 127]. PL'nin T hücreli lenfoproliferatif bozukluk spektrumuna ait olduğunu veya T hücre diskrazilerine karşı gelişen sitotoksik yanıtı işaret ettiğini savunan yazarlar da bulunmaktadır[125, 126, 128, 129]. PLEVA, gövde ve ekstremiteler proksimallerinde yerleşen, eritemli maküller, eritemli hemorajik veya nekrotik kurutlu papüllerden oluşan polimorf bir döküntü ile karakterizedir. Lezyonlar gerilerken yerlerinde postinflamatuvar pigmentasyon bozukluğu veya atrofik skar bırakabilir. PLK ise merkezinde gevşek yassı skuamlanma gösteren kırmızı-kahverengi papüler lezyonlar ile karşımıza çıkar. Hastalık ataklar ve remisyonlar ile seyredebilir. Lezyonlar gerilerken sıklıkla yerlerinde hipopigmente makül bırakır. PLEVA ve PLK tanımlamaları, hastalığın morfolojik özellikleri ile ilişkilidir, hastalık süresinden bağımsız tanımlamalardır. Tek bir olguda PLEVA ve PLK'ya ait lezyonlara rastlanabilir. Histopatolojik olarak, PLEVA ve PLK olgularında değişken oranlarda olmak üzere epidermiste parakeratoz, diskeratoz, nekrotik keratinositler, lenfosit ekzositozu, bazal tabakada vakuoler değişiklikler, dermiste ödem, sıklıkla kama şeklinde perivasküler lenfositik infiltrasyon, eritrosit ekstrasvazasyonu gibi bulgular saptanır[125]. PLEVA olgularında, bu tabloya damar duvarlarında inflamatuvar hücre invazyonu, fibrinoid birikimler gibi vaskülitik değişiklikler de eşlik eder.

PL ve MF ilişkisi birkaç açıdan ele alınabilir. Klinik olarak PL'ye benzer özellikler gösteren PL-benzeri MF varyantı tanımlanmıştır[130]. PL-benzeri MF, ilk olarak çocuklarda tanımlanmış olmasına karşın, sonradan erişkin hasta bildirileri de yapılmıştır[130-132]. Klinik olarak PL'nin aylar içerisinde kendiliğinden gerileme göstermesi beklenirken, PL-benzeri MF'de spontan rezolusyon pek beklenmez[131]. Histopatolojik incelemede konvansiyonel MF (Pautrier mikroabsesi, bazal tabakada lenfositlerin tek sıra dizilmesi, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük boyut göstermesi, halolu lenfositler, papiller dermal fibrozis) ve PL'ye (nekrotik keratinositler, eritrosit ekstrasvazasyonu, bazal tabakada vakuoler değişiklikler) ait özellikleri bir arada gösterebilir[131]. Klonalitenin hem PL'de ve hem PL-benzeri MF'de saptanabiliyor olması nedeniyle, bu olguların ayrımında moleküler yöntemlerin faydası sınırlıdır[127, 131]. İyi seyirli ve fototerapi etkinliğinin yüksek olduğu bir MF varyantı olduğu düşünülmektedir[131, 132]. PL ve MF ilişkisinin bir başka yüzü PL-MF birlikteliğidir. Bu

durum MF olgularının takibi sırasında PL gelişimi şeklinde veya PL tanısı almış olgularda bir zaman sonra MF gelişimi şeklinde görülebilir[128, 129, 131, 133]. İstanbul Tıp Fakültesi'nden Demir tarafından hazırlanan tez çalışmasında 505 MF hastasının 7'sinde (%1.4) PL birlikteliği saptanmıştır[40]. Bu olguların 2'sinde PL tanı sırasında mevcut iken, 5 olguda takip sırasında PL gelişimi görülmüştür. Bununla birlikte, takibinde MF gelişen PL olgularının bazılarının, başlangıçta yanlış tanı almış MF olguları olabileceğini iddia eden yazarlar da bulunmaktadır[131]. Yakın zamanda literatüre giren bir kavram ise atipik PL'dir. Klinik ve histopatolojik olarak PL ile uyumlu olmasına karşın immünohistokimyasal incelemede aberan (olağandışı) fenotip gösteren olgular bu şekilde sınıflanmaktadır[134]. Aberan fenotip, T hücre belirteçlerinden CD2, CD3, CD5'ten en az birinin kaybı, CD4 ve CD8'de birlikte pozitiflik veya negatiflik varlığı ya da CD56 veya TCR-gamma ekspresyonu olarak tanımlanmıştır[134]. Borra ve arkadaşlarının çalışmasında, konvansiyonel PL olgularından MF geliştiren olmamışken, atipik PL tanılı 25 olgudan 4'ünde takip sırasında MF gelişimi görülmüştür[134]. Bu nedenle atipik PL olgularının MF gelişme riski açısından uzun dönem takibi önerilmektedir.

F. HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Hastalığın klasik tipi ve varyantları histopatolojik açıdan birbirinden farklı özellikler gösterir.

1. Klasik mikozis fungoides (Alibert-Bazin)

MF'nin evresi ilerledikçe değişen lezyon tipine paralel şekilde histopatolojik özellikler değişir.

a. Yamasal evrede histopatoloji

Erken dönem MF'nin ince yamasal lezyonlarında sıklıkla hafif fibrozis gösteren papiller dermiste yerleşen küçük boyutlu hücrelerden oluşan yamasal likenoid veya ince bir bant deseninde lenfositik infiltrasyon vardır. Epidermis atrofik, normal veya hafif hiperplastik olabilir[135]. Tanısal değeri yüksek olan küçük-orta boyutlu, nukleusları serebriform şekilli ve hiperkromatik, atipi gösteren lenfositler sıklıkla sadece epidermise lokalizedir. Tek tek hücrelerden oluşan epidermotropizmin sıkça görülüyor olmasına karşın, atipik hücrelerin epidermiste kümelenerek oluşturdukları Pautrier mikroabseleri (Darier nestleri/yuvaları) veya pagetoid epidermotropizm bu aşamada (yamasal lezyonlarda) sık görülen bir bulgu

değildir[136]. İntraepidermik yerleşen bu lenfositlerin nukleuslarının çevresinde halo izlenebilir ve bu halolu lenfositler MF için karakteristiktir[137]. Epidermotropizm gösteren hücrelerin nukleuslarının, üst dermiste yerleşen lenfositlerden büyük olması ve epidermotropik lenfositlerin bazal tabaka boyunca dizilmeleri (bazal tabaka epidermotropizmi) MF tanısını destekleyen bir bulgudur[136].

b. Plak evrede histopatoloji

Lezyonların yamasal evreye göre kalınlaştığı plak evresinde, histopatolojik olarak üst dermiste bant şeklinde yoğun lenfositik infiltrasyon gözlenir. İnfiltrasyonda, küçük-orta boy, serebriform nukleuslu atipik lenfositler baskındır. Ayrıca blastik morfolojide hücreler, eozinofiller ya da plazma hücreleri eşlik edebilir. Plak lezyonlarda epidermotropizm genellikle yamasal lezyonlara göre daha belirgindir. MF için oldukça karakteristik olan Pautrier mikroabseleri, yamasal lezyonlara göre daha sık olsa da lezyonların az bir kısmında görülür. Pagetoid epidermotropizm ise nadirdir ve görüldüğünde genelde sitotoksik fenotip ile ilişkilidir. Epidermiste akantoz, rete ridgelerde uzama görülebilir, sponjioz ise genellikle hafiftir ya da hiç görülmez.

c. Tümöral evrede histopatoloji

Tümöral lezyonlar klinik olarak farklı kalınlıklarda olabilir. Dolayısıyla histopatolojik görünümü de değişkenlik gösterir. Genel olarak tümöral evrede, dermise yerleşen nodüler veya diffüz karakterde infiltrasyon izlenir. Yassı tümörlerde, histopatolojik olarak yüzeysel ve orta dermise sınırlı yoğun infiltrasyon izlenirken, kalın tümöral lezyonlarda tam kat dermis ve subkutan yağ dokusu da tutulabilir. Yama ve plak lezyonlardan farklı olarak epidermotropizme rastlanmayabilir. Tümöral/atipik hücrelerin boyutu ve infiltrasyondaki oranı yüksektir, değişken oranlarda serebriform küçük-orta boy veya büyük nukleuslu hücreler izlenir. Eozinofil ve plazma hücreleri gibi reaktif hücrelerin oranı ise azalmıştır.

2. Eritrodermik mikozis fungoides

Histopatolojik tablo klasik MF ile benzerdir fakat tanı için birkaç kez biyopsi alınması gerekebilir. Eritrodermik MF ve SS'nin histopatoloji ile ayrımı sıklıkla mümkün değildir[37].

3. Folikülotropik (Pilotropik, Foliküler) mikozis fungoides ve foliküler müsinöz

FMF kıl foliküllerini çevreleyen ve infiltre eden yoğun lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir[138]. İnterfoliküler epidermis sıklıkla infiltrasyondan korunmuştur. Eşlik eden epidermotropizm literatürdeki serilerdeki olgularda değişen sıklıkta ve yoğunlukta bildirilmiştir[69, 70]. Folikül epitelinde Pautrier mikroabseleri nadiren görülür. FMF'nin karakteristik özelliği olarak kabul edilen ve foliküler müsinöz olarak adlandırılan folikül epitelinde müsin birikimi biyopsilerin yaklaşık %75'inde saptanır. FMF'de foliküler hasara granümatöz reaksiyon eşlik edebilir. Biyopsilerde folikülotropik infiltrasyona %4-33 sıklığında ekrin ter bezlerine yönelik (periekrin) infiltrasyon da eşlik eder. Bu durum siringotropizm olarak adlandırılmaktadır ve siringotropik MF'nin FMF spektrumuna dahil olduğu görüşü mevcuttur[37].

Histopatolojik bulgular, hastalığın tutulum alanında bulunan kıl folikülü sayısı ve bunların yerleşim derinliğine göre de değişiklik gösterebilir. Bu farklılıklar hastalığın seyri konusunda da belirleyici olabilmektedir ve FMF'nin erken/indolen ve agresif iki alt grubunda farklı histopatolojik bulgular gözlenebilmektedir[67]. Baş-boyun bölgesi gibi kıl foliküllerinin subkutan yağ dokusuna kadar uzandığı alanlarda genellikle infiltrasyon daha yoğun ve derin yerleşimlidir[37]. Folikül epitelinde müsin birikimi bu yerleşimde daha sık görülür. Eozinofiller ve plazma hücreleri sıklıkla bu infiltrasyona eşlik eder ve siringotropizm daha sık görülür[67]. Buna karşılık, gövde ve ekstremiteler yerleşimli olan lezyonlarda ise infiltrasyon daha yüzeyseldir, daha az yoğunluktadır ve sıklıkla folikül epitelinin kistik dilatasyonu izlenir. Bu bölge lezyonlarında müsinöz dejenerasyon ise daha nadiren ve daha az miktarda izlenir[37].

4. Pagetoid retiküloz (Woringer-Kolopp)

Neoplastik infiltrasyonun en yüzeysel olduğu MF tipidir. Tipik histopatolojik tablo, hiperplastik epidermiste, Paget hastalığındaki hücelere benzer görünümdeki atipik lenfositlerin infiltrasyonu ile karakterizedir[60]. Atipik hücreler genellikle orta veya büyük boydadır, geniş vakuollü sitoplazmaya ve bazen hiperkromatik veya serebriform nukleusa sahiptirler[37]. Süperfisyel dermiste küçük lenfositlerden oluşan reaktif bir infiltrasyon izlenebilir ancak neoplastik hücre infiltrasyonu nadirdir. Neoplastik hücreler CD4-/CD8+ veya daha az sıklıkla CD4+CD8- ya da CD4-/CD8- fenotip gösterebilir[60].

5. Granüloamatöz gevşek deri

Granüloamatöz gevşek deride diffüz, sıklıkla subkutan dokuya da uzanan, serebriform çekirdekli T lenfositler, makrofajlar ve çok çekirdekli histiositlerden oluşan dermal granüloamatöz infiltrasyon mevcuttur[60]. Histiositik çok çekirdekli dev hücrelerin, atipik T lenfositleri fagosite etmiş olduğu görülebilir. Elastik dokunun yıkımı ve elastofagositoz diğer tipik özelliklerdendir[7]. Epidermiste klasik MF’de olduğu gibi küçük boy, serebriform nukleuslu atipik T hücrelerinin infiltrasyonu görülebilir. Olguların önemli bir kısmında, histopatolojik olarak konvansiyonel granüloamatöz MF ile granüloamatöz gevşek derinin ayrımının yapılması mümkün olmayabilir, bu olgularda klinik özellikler ile tanı konulur[7].

6. Granüloamatöz mikoziis fungoides

EORTC tarafından granüloamatöz MF için histopatolojik kriterler, belirgin granülo oluşumu ya da çok sayıda histiositik dev hücrenin varlığı ya da histiositlerden zengin (infiltrasyonun $>25\%$ ’i) hücrel infiltrasyonun varlığı şeklinde belirlenmiştir[60]. Epiteloid, sarkoidal, tüberküloid, palizatlanan, granülo anülaire benzeri, nekrobiyotik granülo benzeri ya da diffüz granüloamatöz desende granülo oluşumu görülebilir[60]. Granüloamatöz gevşek deride olduğu gibi, elastik liflerde kayıp sık görülen bir bulgudur ancak elastofagositoz nadirdir. Granüloamatöz infiltrasyon atipik lenfoid infiltrasyonu maskeleyebilir veya bazı olgularda epidermotropizm bulunmayabilir[89]. Bu nedenle MF’nin akla gelmesi güçleşir, tanı ve tedavide gecikmelere yol açabilir.

7. Hipopigmente mikoziis fungoides

Histopatolojik tablo, klasik MF ile benzerdir[37]. Atipik lenfoid infiltrasyonda CD8 ekspresyonu gösteren hücreler baskındır fakat CD4 ekspresyonu da gözlenebilir[94]. Epiderminin bazal tabakasında melanosit sayısında azalma vardır, ancak sıklıkla ayırıcı tanıya alınan vitiligodan farklı olarak melanositlerde tam kayıp görülmez.

8. Poikilodermik mikoziis fungoides

Poikilodermik MF’de, epidermiste diğer MF tiplerinden farklı olarak atrofi, rete ridgelerde kayıp gibi değişiklikler görülür[109]. Nekrotik keratinositler saptanabilir[108]. Üst dermiste epidermotropizm gösteren yüzeysel, bant tarzında lenfositik infiltrasyon izlenir ve bu

alandaki yerleşen kapillerlerde dilatasyon mevcuttur[139]. Özellikle klinik olarak da koyu renkli olan lezyonlarda pigment inkontinensi belirgin olabilir[109].

9. Purpurik/Pigmente purpurik dermatoz benzeri mikozis fungoides

Histopatolojik olarak klasik MF bulgularına, dermiste eritrosit ekstrasvazasyonu ve siderofajlar eşlik eder[37, 117].

10. Hiperpigmente mikozis fungoides

Histopatolojisinde, klasik MF bulgularına ek olarak, bazal tabakada yoğun melanin birikimi ve dermiste pigment inkontinensi saptanır[122].

11. Büyük hücre transformasyonu

MF'nin bazı lezyonlarında immunoblastlar, büyük boyutlu pleomorfik hücreler veya büyük anaplastik hücrelerden oluşan, büyük hücre miktarında artış görülebilir. Büyük hücre oranının, lenfoid infiltrasyonun %25'inden fazlasını oluşturması veya büyük hücrelerin mikroskopik nodüller oluşturması büyük hücre transformasyonu (BHT) olarak adlandırılır[140]. BHT gelişimi genellikle ileri evrede görülen bir bulgu olmasına karşın nadiren erken evrelerde de görülebilir. Yama-plak lezyonlarda BHT sıklığı %1.4 olarak bildirilmişken, tümöral evre MF'de yapılan biyopsilerde %50'nin üzerinde sıklıkta BHT tespit edilebilir[141-143]. Özel bir klinik görünümü tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, uzun süredir mevcut olan yama-plak lezyonların üzerinde yeni gelişen soliter bir nodül varlığında veya ani başlangıçlı çok sayıda pembe dağınık papülonodüler lezyon varlığında ya da mevcut olan tümöral lezyonda çap artışı görüldüğünde, BHT'den şüphelenilerek, histopatolojik örneklemeye gidilmesi önerilmiştir[142].

BHT'nin klinik evreden bağımsız olarak, çoğunlukla agresif klinik seyir ve kötü prognoza işaret ettiği düşünülmektedir[141]. BHT saptanan olgularda ise, evrenin ileri olması, erken dönemde transformasyon (tanıdan sonraki ilk 2 yıl içerisinde) gelişmesi, deri dışı bir alanda saptanan transformasyon, beta-2 mikroglobulin ve LDH belirteçlerinde yükseklik olumsuz prognostik faktörler olarak ileri sürülmüştür[62]. Büyük hücre transformasyonuna CD30+ pozitifliği eşlik edebilir ve bu durumun CD30- transformasyona göre olumlu prognostik belirteç olduğu düşünülmektedir[144].

G. İMMÜNFENOTİPİK ÖZELLİKLER

İmmünohistokimyasal yöntemler, lenfoid hücrelerde eksprese edilen antijenleri belirleyebildiğinden lenfomaların tiplendirilmesinde rutin olarak kullanılırlar. MF’de neoplastik hücre infiltrasyonu, bellek tipi T helper (yardımcı) hücre fenotipi ile karakterizedir. Bu hücreler, CD3, CD4, CD5, CD45Ro belirteçleri ile boyanma gösterirken, CD8, TIA-1, TCR γ , TCR δ ile boyanma göstermezler[37]. Olguların az bir kısmında sitoksik T hücre fenotipi görülür; bu olgularda CD4 ile boyanma görülmezken, CD8 ve TIA-1 belirteçleri ile pozitif reaksiyon saptanır[145]. γ/δ tipi T hücre fenotipi de MF’de nadiren görülebilir, bu olgularda CD8, TIA-1, TCR γ ve TCR δ ile boyanma olur[146]. MF hastalarında, infiltrasyonda sitotoksik T hücre veya γ/δ T hücre fenotipinin görülmesinin sıklıkla prognostik bir önemi olmadığı düşünülmektedir[147]. Ancak bu belirteçlerin pozitif olabileceğinin bilinmesi tanı sırasında, klinik korelasyonun sağlanması ve diğer agresif seyirli kutane T hücreli lenfomalardan ayırım açısından önem taşır. Nadiren CD4 ve CD8’in birlikte pozitif veya birlikte negatif olduğu durumlar da söz konusu olabilir[148, 149].

Hastalığın seyri sırasında, bazı T hücre belirteçlerinin kısmi kaybı söz konusu olabilir[11]. Başta CD7 olmak üzere, CD2, CD3, CD5 gibi belirteçlerin kaybı MF tanısını destekleyici bir bulgu olmakla beraber, spesifik değildir ve genellikle hastalığın geç dönemlerinde görülür. T hücre belirteçlerinden birden fazlasında kayıp olması, özgüllüğü arttırmaktadır[150]. T hücre belirteçlerindeki kaybın epidermiste yerleşen lenfositlerle sınırlı olması diskordans olarak adlandırılır ve MF’nin inflamatuvar dermatozlardan ayırımında yardımcı olabilir[151].

Yama ve plak şeklindeki lezyonlardaki neoplastik infiltrasyonda değişen oranlarda CD30 pozitifliği saptanabilir[37]. Yamasal lezyonlarda, nadiren CD30+ odaklar bulunabilir. Büyük hücre transformasyonu göstermeyen olgularda saptanan CD30 pozitifliğinin olumsuz bir prognostik belirteç olduğu düşünülürken, aksine transforme MF’de CD30’un negatif saptanmasının olumsuz seyre işaret ettiği bilinmektedir[144, 152]. Kemokin reseptörü-4 (CCR-4) pozitifliği, yardımcı veya sitotoksik T hücre fenotipi gösteren olguların bir kısmında görülebilir. Bu belirteç ile pozitiflik saptanan olguların son yıllarda bu reseptöre karşı geliştirilmiş olan tedavilerden yarar gördüğü gösterilmiştir[153].

H. MOLEKÜLER BİYOLOJİK YÖNTEMLER

Hücre klonalitesinin moleküler biyolojik yöntemlerle araştırılması (immungenotipleme) yöntemi T hücreli lenfomaların tanısında giderek daha fazla kullanılmakta olup, T hücre reseptör genindeki yeniden düzenleme analizine dayanır[154]. Southern blot ve polimeraz zincir reaksiyonu T hücre klonalitesinin araştırılması için kullanılan yöntemlerdir[11, 155]. MF’de monoklonal T hücre popülasyonu, %40-92.7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir[150, 156, 157]. Erken MF’de klonalite daha düşük oranda saptanır. Bununla beraber, çeşitli inflamatuvar dermatozlarda da değişen oranlarda T hücre klonalitesi saptanabilmektedir[127, 150]. Aynı klonun iki farklı deri lezyonundan alınan biyopsilerde saptanması, ya da periferik kan ve lenf nodunda deridekiyle aynı klonun tespit edilmesi MF tanısını destekleyici bir bulgudur[158, 159]. Aynı zamanda periferik kan ve deride aynı klonun saptanmasının prognostik önemi de bulunabilmektedir[138]. Bununla birlikte bu yöntemin günlük pratikte kullanımı sınırlıdır[160].

I. TANI, EVRELEME VE PROGNOZ

1. TANI

MF tanısı, klinik bulgular, histopatolojik özellikler, immunohistokimyasal ve moleküler biyolojik yöntemlerin bir arada değerlendirilmesi ile konulur. Ancak hastalığın gerek klinik gerekse histopatolojik olarak birçok başka dermatolojik hastalıkla karışabiliyor olması nedeniyle tanıda bazı güçlükler yaşanabilir[60]. Erken dönem MF tanısı için 2005 yılında Uluslararası Kutane Lenfoma Derneği (ISCL) bir algoritma oluşturmuştur (Tablo 2) [11]. Bu algoritma ile klinik, histopatolojik özellikler, immunohistokimyasal bulgular ve klonalite varlığını bir arada değerlendiren bir skoreleme sistemi oluşturulmuştur. Böylelikle erken MF tanısının standardizasyonunun sağlanması amaçlanmıştır. Takip eden dönemde bazı yazarların bu algoritmanın geçerliliğini denetleyen ve algoritmanın duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırmaya yönelik çeşitli önerileri içeren bildirileri olmuştur[150, 160, 161].

Tablo 2: Uluslararası Kutane Lenfoma Derneği (ISCL) erken dönem MF tanı algoritması (11)

Kriterler	Skorlama sistemi
Klinik kriter	
Temel kriter: Persistan ve/veya progresif yama/ince plak Ek kriterler: 1) Güneş görmeyen alanda yerleşim 2) Lezyonların boyut/şekil farklılığı 3) Poikiloderma	Temel kriter + iki ek kriter: 2 puan Temel kriter + bir ek kriter: 1 puan
Histopatolojik kriter	
Temel kriter: Süperfisyal lenfoid infiltrasyon Ek kriterler: 1) Epidermotropizm (sponjiozsuz) 2) Lenfoid atipi*	Temel kriter + iki ek kriter: 2 puan Temel kriter + bir ek kriter: 1 puan
Moleküler biyolojik kriter	
Klonal TCR gen yeniden düzenlenmesi	Klonalite varsa: 1 puan
İmmünopatolojik kriter	
1) <%50 CD2+, CD3+ ve/veya CD5+ T hücre 2) <%10 CD7+ T hücre 3) CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin epidermal/dermal diskordansı[±]	Bir veya daha fazla kriter varsa: 1 puan
Tanı için toplam 4 puan gerekmektedir. * Lenfoid atipi irregüler veya serebriform nükleer kontürlü ve büyük hiperkromatik nükleuslu hücreleri tanımlamaktadır. [±] T hücre antijenlerinde kaybın epidermise sınırlı olması	

2. EVRELEME

Hastalığın yönetimi, tedavi seçimi ve prognozunun öngörülmesinde evreleme büyük önem taşımaktadır. Kutane T hücreli lenfoma kavramının ortaya konulmasıyla birlikte, 1975

yılında Mikozis Fungoides İşbirliği Grubu tarafından kutane T hücreli lenfomaların evrelemesine özgü, tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) durumunu değerlendiren yeni bir evreleme sistemi önerilmiştir[162]. Bu evreleme sistemi ABD National Cancer Institute (Ulusal Kanseri Enstitüsü, NCI) ve Veteran's Administration (Emektarlar Kurulu, VA)'nın katkılarıyla 1979 yılında güncellenmiş ve uzun yıllar boyunca bu şekilde kullanılmıştır[163]. Yıllar içerisinde, belirgin periferik kan tutulumu gösteren olguların, T ve N evresinden bağımsız olarak kötü prognoz gösterdiği dikkati çekmiştir ve bu veriler ışığında MF'nin evreleme sisteminde düzenleme yapılması gereksinimi doğmuştur[164]. 2007 yılında Uluslararası Kutane Lenfoma Derneği (ISCL) ve EORTC ortak çalışması ile MF evreleme sistemi tekrar güncellenmiştir ve halen bu şekliyle kullanılmaktadır (Tablo 3,4) [138]. Bu evreleme sistemi, deri lezyonlarının morfolojisi ve yaygınlığı (T1-4) ile lenf nodu (N0-3), iç organ (M0-1) ve periferik kan tutulumunun (B0-2) bir arada değerlendirmektedir.

Bütüncül fizik muayene ile MF tanısı konulan tüm hastalarda ayrıntılı dermatolojik ve sistemik muayene yapılması gerekmektedir. Muayene sırasında, deri lezyonlarının tipi ve yaygınlığı not edilir, palpe edilebilir lenf nodlarının varlığı ve organomegali olup olmadığı değerlendirilir.

Periferik kanda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, ayrıntılı biyokimyasal incelemeler ve LDH düzeyi ölçümü tüm hastalarda önerilir[138]. Beta-2 mikroglobulin düzeyi ölçümü hastalık progresyon riskini öngörmeye faydalı olabilir[165, 166]. ISCL ve EORTC tarafından tüm olgularda periferik kan yaymasında Sezary hücre sayısı tespiti ve/veya tercihen güncel referans metot olan akım (flow) sitometri ile CD4+/CD7- veya CD4+/CD26- lenfosit oranlarının tespit edilmesi önerilmektedir[138, 167, 168]. Buna karşılık National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı, NCCN) deri evresi T2-T4 olan olgularda veya lenfadenopati dahil ekstrakutan yayılım şüphesi olan tüm olgularda flow sitometri uygulanmasını önermektedir, T1 evredeki olgular için ise uygulamayı opsiyonel bırakmıştır. Periferik kan tutulum şüphesi olan olgularda, klonalite incelemesi yapılabilir ve eğer saptanırsa bu klonun deride saptanan klonlarla ilişkisi değerlendirilir.

Tablo 3: ISCL/EORTC tarafından yapılan MF ve SS'nin revize TNMB sınıflaması (138)

Deri tutulumu (T)
T1 Deri yüzeyinin %10'undan azını kaplayan papül, yama ve/veya plaklar T1a (sadece yama) ve T1b (plak ± yama)
T2 Deri yüzeyinin %10'undan fazlasını kaplayan papül, yama ve/veya plaklar T2a (sadece yama) ve T2b (plak ± yama)
T3 Bir yada daha çok deri tümörü (≥ 1 cm çap)
T4 Eritrodermi (Deri yüzeyinin ≥ 80 'ini kaplayan birleşen eritem)
Lenf nodu tutulumu (N)
N0 Klinik olarak anormal lenf nodu yok, biyopsi gerekli değil
N1 Klinik olarak anormal lenf nodu, histopatoloji Hollanda grade 1 ya da NCI LN0-2 N1a: Klon negatif* N1a: Klon pozitif*
N2 Klinik olarak anormal lenf nodu, histopatoloji Hollanda grade 2 ya da NCI LN3 N2a: Klon negatif* N2b: Klon pozitif*
N3 Klinik olarak anormal lenf nodu, histopatoloji Hollanda grade 3-4 ya da NCI LN4 klon pozitif ya da negatif
NX Klinik olarak anormal lenf nodu, histopatolojik incelemeye başvurulmamış
İç organ tutulumu (M)
M0 İç organ tutulumu yok
M1 İç organ tutulumu var (patolojik olarak kanıtlanmalı ve tutulan organ tanımlanmalı) [‡]
Periferik kan tutulumu (B)
B0 Periferik kanda atipik hücre sayısı %5'in altında B0a: Klon negatif* B0b: Klon pozitif*
B1 Periferik kanda düşük tümör yükü: atipik hücre sayısı %5'in üstünde ancak B2 kriterleri yok B1a: Klon negatif* B1b: Klon pozitif*
B2 Yüksek tümör yükü: $\geq 1000/\mu\text{L}$ Sezary hücresi, klon pozitif*

*T hücre klonu T hücre reseptör genin polimeraz zincir reaksiyonu ya da Southern blot analizi ile tanımlanır. [‡]Karaciğer ve dalak tutulumu radyolojik olarak tanımlanabilir.

Tablo 4: ISCL/EORTC tarafından yapılan MF ve SS'nin revize klinik evrelemesi (138)

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
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Organ sistemlerine yönelik ek yakınması olmayan T1 evre olgularda ve sınırlı deri lezyonu olan seçilmiş T2 evre olgularda radyolojik incelemeler, akciğer grafisi ve periferik lenf nodlarına yönelik ultrasonografi ile sınırlandırılabilir[138]. Bu olgularda yapılan incelemelerde lenfadenopati veya periferik kan tutulumu saptanmazsa daha ileri görüntüleme gerekli değildir. Yaygın lezyonları olan T2 evre veya daha ileri evre (T3, T4) deri lezyonları olan diğer tüm olguların sistemik tutulum yönünden ayrıntılı şekilde tetkik edilmeleri önerilir[138]. Bu amaçla en sık toraks, batin ve pelvis bilgisayarlı tomografisi uygulanır. Tomografiye uygun olmayan hastalarda, manyetik rezonans inceleme tercih edilebilir. Duruma göre FDG-PET incelemesi de yapılabilir.

Şüpheli lenf nodları, 1.5 cm'den büyük çapa sahip ve/veya düzensiz şekilli, kümelenmiş (konglomere) veya zemine fiks lenf nodları olarak tanımlanır ve şüpheli lenf nodlarının eksizyonel biyopsi ile örneklenmesi önerilir. Deri lezyonlarının tutulum alanını drene eden en büyük lenf nodu veya PET-FDG incelemesi yapılmış olgularda en yüksek dereceli (sud max) tutulum gösteren lenf nodunun seçilmesi önerilmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin yönlendirici olmadığı veya birçok lenf nodunun şüpheli bulunduğu durumda ise örnekleme tercihi sırasıyla servikal, aksiller ve inguinal lenf nodları şeklinde olmalıdır[138]. Lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmesinin yorumlanması için NCI/VA sınıflaması ve Hollanda sistemi olmak üzere iki ayrı sistem tanımlanmıştır (Tablo 5). Her iki sistem de atipik hücre varlığı ve lenf nodu yapısının neoplastik infiltrasyon tarafından bozulup/bozulmadığının değerlendirilmesine dayanır ve ISCL/EORTC evrelemesine entegre edilmişlerdir (Tablo 3,4).

Tablo 5: Mikozis fungoideste lenf nodlarının histopatolojik sınıflaması (138)

ISCL/EORTC sınıflaması	Hollanda sistemi	NCI/VA sınıflaması
N1	Grade1: Dermatopatik lenfadenopati	LN0: Atipik lenfosit yok LN1: Nadir ve izole atipik lenfositler (kümelenme yok) LN2: Çok sayıda atipik hücre veya 3-6 hücreli kümelenmeler
N2	Grade 2: Dermatopatik lenfadenopati, erken MF tutulumu (>7,5 µm boyutunda serebriform çekirdek)	LN3: Lenf nodu mimarisi bozulmadan görülen atipik lenfosit agregatları
N3	Grade3: Lenf nodu yapısında kısmi bozulma, çok sayıda atipik serebriform mononükleer hücreler Grade 4: Lenf nodu yapısında tam bozulma	LN4: Atipik lenfositlerle lenf nodu mimarisinin kısmi ya da tam bozulması ya da tipik neoplastik hücreler

Kemik iliği biyopsisinin erken MF’de yeri yoktur ve EORTC tarafından sadece B2 düzeyde periferik kan tutulumu olan ya da açıklanamayan hematolojik anormallikler saptanan olgular için önerilmektedir[138]. NCCN ise kemik iliği biyopsisini açıklanamayan hematolojik anomalileri olan olgularla sınırlandırmıştır[169].

3. PROGNOZ

MF, kutane lenfomalar içinde iyi prognoz gösterenler arasında yer almaktadır. Prognoz hastalığın evresi (deri lezyonlarının yaygınlığı ve tipi, ekstrakutan tutulumun varlığı) ile doğrudan ilişkilidir.

a. Erken evre hastalıkta (evre IA, IB, IIA) prognoz

MF olgularının çoğu hastalığın deriye sınırlı olduğu ve neoplastik lenf nodu veya organ tutulumunun olmadığı erken evrelerde (IA, IB, IIA) tanı almaktadır[39, 164, 170]. Evre IA (T1)

hastalıktaki yaşam beklentisi ile benzer yaş, cinsiyet ve ırktaki kontrol grubununki ile karşılaştırıldığında birbirine yakın bulunmaktadır[38, 164, 171]. Evre IA'da (T1) medyan sürvi 35.5 yıl olup, 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %98 ve %95, hastalık progresyon riski %8 ve %12 olarak bulunmuştur[38]. Kim ve arkadaşları tarafından bildirilen evre IA hastalardan oluşan seride, olguların sadece %9'unda ileri evreye progresyon görülmüş olup, progresyon gösteren olgular diğerlerine kıyasla daha ileri yaşta ve ilk uygulanan tedaviye tam yanıt verme oranı daha düşük olgulardan oluşmaktadır[171]. Evre IB (T2) hastalıkta, medyan sürvi evre IA'ya göre biraz daha kısa (21.5 yıl) olup, 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %89 ve %77, hastalık progresyon riski %21 ve %38 olarak bulunmuştur[38].

Erken evre hastalıkta, lezyon yaygınlığının yanı sıra, lezyon yaygınlığı başta olmak üzere diğer klinik özelliklerin de prognoz üzerine etkisi bulunmaktadır. Yaygın kutane hastalıkta (T2), plak karakterinde lezyonlar gösteren (T2b) hastalarda sağ kalım, sadece yamasal lezyonlar gösteren (T2a) hastalara göre belirgin şekilde daha düşük, hastalık progresyon riski ise daha yüksek olarak saptanmıştır[38]. Sınırlı kutane hastalıkta da sadece yamasal lezyonlar ile seyredenlerde (T1a) sağ kalım sınırlı plaklara (T1b) göre daha yüksektir[38].

Dermatopatik lenfadenopatinin varlığı hastalık evresini IIA'ya yükseltir. Dermatopatik lenfadenopatinin varlığının, hastalığın seyri üzerine olan etkisi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Quaglino ve arkadaşları tarafından yayınlanan seride evre IIA olgular %40.1'lik hastalık progresyon riski göstermiştir[172]. Buna karşılık Kashani-Sabet ve arkadaşları evre IB ve IIA olguların benzer sağkalım gösterdiğini vurgulamışlardır[173]. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da evre IB ve IIA olgular benzer sağkalım gösteriyor olmasına karşın, yazarlar evre IIA olguların daha yüksek oranda nüks gösterdiğini belirtmişlerdir[174]. Agar ve arkadaşları tarafından yayınlanan seride ise evre IIA olgular için medyan sürvi 15.8 yıl olarak tespit edilmiştir[38]. Bu çalışmada evre IIA olgular için hastalık progresyon riski, evre IB olgularla benzer olmasına karşın araştırmacılar dermatopatik lenfadenopati varlığının, hastalığa özgü mortalite riskinde 1.3 katlık artışa ve medyan sürvide 5.5 yıla yakın azalmaya neden olduğuna işaret etmişlerdir.

b. İleri evre hastalıkta (evre IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB) prognoz

Evre IIB ve üzerinde evresi olanlarda hastalıkta progresyon riskinde belirgin artış, sağkalımda ise azalma görülmektedir. Tümörlerin ortaya çıktığı evre IIB'de, ortalama sürvi 4.7 yıla düşmekte olup, 5 ve 10 yıllık sağ kalım sırasıyla %56 ve %42 bulunmuştur[38].

Eritrodermik hastalarda, kan tutulumunun varlığına göre hastalığın seyri etkilenebilmektedir ve bu durum evrelemeye de yansımaktadır. Kan tutulumu göstermeyen eritrodermik olgular (B0) evre IIIA olarak sınıflanırken, düşük düzey kan tutulumu (B1) gösteren eritrodermik olgular evre IIIB olarak sınıflanır[138].

Evre IIIA hastalıkta, ortalama sürvi 4.7 yıl olup, 5 ve 10 yıllık sağ kalım sırasıyla %54 ve %45'tir. Evre IIIB hastalıkta ise ortalama sürvi 3.4 yıla düşmekte olup, 5 ve 10 yıllık sağ kalım sırasıyla %48 ve %45'tir. Ekstrakutanöz tutulum olarak kan (IVA1), lenf nodu (IVA2) ve organ (IVB) tutulumu farklı prognozlara işaret eder, sırasıyla 5 yıllık hastalığa spesifik sağ kalımlar %41, %23 ve %18 olarak bildirilmiştir[38]. Bu hasta gruplarında ortalama sağ kalım ise sırasıyla 3.8, 2.1 ve 1.4 yıl olarak tespit edilmiştir[38].

Mourad ve Gniadecki toplam 6279 MF hastasını içeren 10 geniş kapsamlı retrospektif kohort çalışmanın verilerinden yararlanarak MF'de sağ kalımı konu edinen meta-analiz çalışma yayınlamışlardır[175]. Özellikle ileri evre hastalarda 5 yıllık sağ kalımın seriler arasında belirgin farklılık gösterdiği dikkati çekmektedir. Bu durum MF'de evre dışında ek faktörlerin prognoz üzerinde etkili olabileceğine işaret etmektedir[176]. İleri yaş ve erkek cinsiyet gibi demografik özellikler, hastalığın klinik varyantları, lenfomatoid papülozisle birliktelik, serum biyobelirteçlerde (LDH, beta-2 mikroglobulin) yükseklik, histopatolojide büyük hücre transformasyonu, büyük (>10 lenfosit içeren) Pautrier mikroabselerinin varlığı, yüksek proliferasyon indeksi (Ki-67, MIB-1), B0 hastalarda periferik kan ve deride aynı klonun tespit edilmesi gibi bazı faktörlerin seriler arasında farklılıklar göstermekle birlikte hastalık seyri üzerine etkili olabileceği iddia edilmiştir[38, 165, 168, 177, 178].

Agar ve arkadaşları tarafınca bildirilen MF ve SS olgularından oluşan 1502 hastalık geniş seri ile 2007 yılında revize edilen ISCL-EORTC evreleme sisteminin validasyonunun yapılmasına ek olarak, sağ kalım ve prognoza etki eden faktörler değerlendirilmiştir[38]. Medyan takip süresi 5.9 yıl olan bu seride hastaların %34'ünde hastalık progresyonu görülürken, olguların %26'sı MF yada SS nedeniyle kaybedilmiştir. Evreye ek olarak ileri yaş (60 yaş üzeri), erkek cinsiyet, artmış laktat dehidrogenaz düzeyi ve BHT varlığı sürvide azalma ve hastalık progresyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Hastalık varyantlarıyla ilişki değerlendirildiğinde, hipopigmente MF, poikilodermik MF ve lenfomatoid papülozis ile birliktelik olması hastaların yaşam beklentisi ve hastalık progresyon riski üzerine olumlu etki gösterirken, FMF artmış hastalık progresyon riski ile ilişkili bulunmuştur[38].

MF olgularında hastalık progresyon riskini ve sağ kalımı öngörebilmek amacıyla çeşitli prognostik indeksler geliştirilmeye çalışılmıştır. Benton ve arkadaşları tarafından 2013 yılında Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (CLIPi, Uluslararası Kutane Lenfoma Prognostik İndeksi) ileri sürülmüştür[178]. Erken evre hastalar için, erkek cinsiyet, 60 yaş üzerinde olmak, plak lezyon varlığı (sadece yamasal lezyonlar yerine), folikülotropizm ve N1/Nx lenf nodu tutulumu birer puan olarak değerlendirilmiştir. İleri evre hastalar için, erkek cinsiyet, 60 yaş üzerinde olmak, B1/B2 kan tutulumu, N2/N3 lenf nodu tutulumu ve viseral tutulum belirlenmiş prognostik faktörlerdir. 0-1 puan alan olgular düşük risk, 2 puan alan olgular orta risk, 3-5 puan alan olgular yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmıştır. Erken evre olgular için 10 yıllık sağ kalım düşük, orta ve yüksek risk grubu için sırasıyla %90.3, %76.2 ve %48.9 olarak belirlenmiştir. İleri evre olgulardaysa 10 yıllık sağ kalım sırasıyla %53.2, %19.8 ve %15.0 olarak tespit edilmiştir. Takip eden süreçte, CLIPi indeksindeki prognostik faktörlerin yararlı ya da geçersiz olduğunu savunan çeşitli hasta serileri yayınlanmıştır[179-183].

Cutaneous Lymphoma International Consortium (CLIC, Uluslararası Kutane Lenfoma Birliği) tarafınca, 2015 yılında 29 farklı merkezden 1275 ileri evre MF hastasının verileri geriye dönük olarak değerlendirilerek ileri evre MF hastalarına yönelik bir prognostik indeks geliştirilmiştir[177]. Bu indekste 60 yaş üzeri olmak, serum laktat dehidrogenaz yüksekliği, büyük hücre transformasyonu ve evre IV hastalık prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Beş yıllık sağ kalım 0-1 puan alan düşük riskli olgularda %68, 2 puan alan orta riskli olgularda %44, 3-4 puan alan yüksek riskli olgularda ise %28 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada erkek cinsiyet olumsuz bir prognostik belirteç olarak bulunmazken periferik kan ve deride aynı klonun varlığı indekste yer almamasına rağmen olumsuz bir belirteç olarak tespit edilmiştir[177].

İ. TEDAVİ

MF, tedavi ile tam iyileşmenin nadiren sağlanabildiği kronik seyirli bir hastalıktır. Farklı tedavi seçenekleri ile remisyon sağlanabilse bile nüks sık karşılaşılan bir sorundur. Bu nedenle tedavinin amacı, minimum toksisite ile hastalık kontrolünün sağlanması, hastalısız sağ kalımın uzatılması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır[87, 159]. Tedavi seçimi, deri lezyonlarının tipi, yerleşimi ve hastalığın evresinin yanı sıra hastanın yaşı, genel durumu ve komorbiditelerine göre belirlenir. Aynı zamanda hastanın daha önceden kullanmış olduğu tedaviler, bunlara alınan yanıt ve beklenen olası yan etkiler de bu seçimde etkilidir.

Erken evre MF’de (Evre IA, IB, IIA) öncelikle deriye yönelik tedavi seçenekleri kullanılır fakat yama veya plak şeklinde lezyonlar olması da tedavi seçimini etkiler. Topikal kortikosteroidler, topikal kemoterapötikler (nitrojen mustard/klormetin/mekloretamin, karmustin/BCNU), topikal retinoidler (beksaroten, tazoraten), intralezyonel interferon-alfa, fototerapi (db-UVB, PUVA) ve radyoterapi (bölgesel radyoterapi, tüm vücut elektron bombardımanı) deriye yönelik tedavi seçeneklerini oluşturur[5, 87, 184]. Bu ajanların çoğunda saptanan remisyon oranlarının yüksek olmasına karşın, tedavi kesilmesi sonrası nüks sıktır[184, 185]. Tüm vücut elektron bombardımanı, tedaviye dirençli olgularda ya da hızlı progresif seyir gösteren yaygın plak lezyonları olan olgularda ikinci seçenek tedaviler arasında bulunmaktadır[159, 184]. Deriye yönelik tedaviler kendi içlerinde farklı kombinasyonlar şeklinde kullanılabilir. Deride hastalık yükünün fazla olduğu erken evre olgularda (yaygın plak lezyonları olan hastalar), olumsuz patolojik bulguların (büyük hücre transformasyonu, folikülotropik MF) varlığında ve deriye yönelik tedavilere dirençli veya bu ajanların kullanılamadığı olgularda sistemik tedaviler kullanılabilir[159]. Sistemik retinoidler (beksaroten, asitretin, izotretinoin), interferon-alfa ve metotreksat (düşük doz) kullanılabilecek klasik sistemik tedavi ajanlarını oluşturmaktadır[87]. Bu ajanlar, deriye yönelik tedavilerle kombine edilerek kullanılabilir. Interferon-alfa veya beksarotenin PUVA tedavisiyle birlikte kullanımı, tedavi yanıt oranını arttırmıyor olmasına karşın, elde edilen yanıtın daha uzun süre korunmasında ve kümülatif PUVA dozunun azaltılmasında etkilidir[186].

İleri evre MF’de sistemik tedaviler ön plandadır ve hastalığın agresif ve dirençli seyri nedeniyle sıklıkla, kendi içlerinde veya deriye yönelik tedavi seçenekleriyle kombinasyon şeklinde kullanılırlar. Evre IIB hastalıkta, lezyon sayısı tedavi seçiminde önem taşır. Az sayıda tümöral lezyonu olan olgularda bölgesel RT uygulanabilir[5]. Bölgesel radyoterapi yeni lezyon çıkışını etkilemediğinden genellikle sistemik tedavilerle veya diğer deriye yönelik tedavilerle kombine edilir. Çoklu lezyon durumunda ise sistemik retinoidler ve interferon-alfa birbiriyle veya deriye yönelik tedavi seçenekleri ile kombine edilerek kullanılabilir[5]. Tüm vücut elektron bombardımanı tedavisi yaygın tümörleri olan olgularda başarı oranı yüksek bir tedavi seçeneğidir ve fototerapi, sistemik retinoidler, interferon-alfa, sistemik kemoterapi ve topikal ajanlar ile kombine edilerek kullanılabilir[159]. Tek ajanlı klasik kemoterapötikler (gemsitabin ve pegile lipozomal doksorubisin) ilk basamakta tercih edilebilecek bir başka tedavi seçeneğidir[87]. CD30 karşıtı ajan brentuksimab vedotin de bu evrede kullanılabilir[187]. Polikemoterapi (CHOP rejimi: siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) ve seçilmiş

olgularda allogenik kök hücre transplantasyonu ise bu evrede kullanılabilecek ikinci basamak tedavi seçeneklerindendir fakat kemoterapinin etkisinin kısa sürmesi kullanımını kısıtlar[5, 187].

Evre III (eritrodermik) hastalıkta, ekstrakorporeal fotoforez görece güvenli, yan etkisi sınırlı bir tedavi seçeneği olarak ön plana çıkmaktadır ve ilk basamakta tercih edilebilir[87]. Ekstrakorporeal fotoforez tek başına veya diğer sistemik tedaviler ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Ancak uygulandığı merkezler sınırlıdır. Sistemik tedavi ajanlarından retinoidler, interferon-alfa ve düşük doz metotreksat ve tüm vücut elektron bombardımanı bu aşamada tercih edilebilecek ilk basamak tedavilerdendir[87, 184]. Tek ajanlı klasik kemoterapi ve allogenik kök hücre transplantasyonu seçilmiş olgularda uygulanabilecek ikinci basamak tedavileri oluşturur.

Evre IVA1'den (yüksek düzey periferik kan tutulumu olan) itibaren hastalığa yaklaşım değişir ve giderek hematolojik tedaviler ön plana çıkar. Ekstrakorporeal fotoforez tek başına veya diğer sistemik tedavilerle (interferon alfa ve/veya beksaroten) beraber kullanılabilir[87]. Anti-CD52 ajan olan alemtuzumab ve kemokin reseptörü-4 karşıtı mogamulizumab özellikle B2 düzeyinde kan tutulumunun görüldüğü bu evrede ikinci basamakta tercih edilebilecek seçeneklerdendir[87, 187].

Evre IVA2 (neoplastik lenf nodu tutulumu olan) ve IVB (iç organ tutulumu olan) hastalıkta bir başka deyişle hastalığın en ileri dönemlerinde agresif, yan etki riski yüksek tedavilere başvurmak gerekir. Mono- veya poli-kemoterapi (CHOP veya CHOP-benzeri), brentuksimab vedotin ve genç olgularda allogenik kök hücre transplantasyonu kullanılabilecek tedavi seçeneklerindendir[87, 187]. CHOP'un etkisinin çok kısa süreli olması nedeniyle sadece geçici bir remisyon hedeflenerek kullanılabilir[187]. Bölgesel radyoterapi gerek lokalize periferik nodal hastalıkta gerekse viseral metastazların tedavisinde bir seçenektir[186]. Bölgesel radyoterapi tek başına uygulanabilir veya diğer tedavi seçenekleri ile kombine edilebilir. Merkezi sinir sistemi tutulumunda, palyatif düşük doz, tüm beyin radyoterapisi performans durumu iyi hastalarda kullanılabilmektedir.

Klasik tedavilere dirençli hastalarda yeni tedavi seçenekleri denenmektedir. Histon deasetilaz inhibitörleri (romidepsin ve vorinostat) MF için FDA (Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı bulunmasına karşın, EMA (European Medicines Agency, Avrupa İlaç Ajansı) onayı bulunmayan ilaçlardır[187]. Trombositopeni,

gastrointestinal yan etkiler, QT uzaması ve derin ven trombozu vorinostat ile bildirilmiş ciddi yan etkilerdir[87]. Brentuksimab vedotin CD30 reseptörünü hedef alan bir antikör ve anti-mikrotübül ajan olan monometil auristatin E'nin birleşiminden oluşur[87]. Antikör ile CD30 etkileşimi sonucu, auristatin E internalize edilir. Hücre içine alınan auristatin, mikrotübül polimerizasyonunu, hücre siklunu durdurur ve hücre apoptoza sürüklenir. Başlangıçta CD30 eksprese eden diğer lenfomalarda (nüks etmiş Hodgkin lenfoma ve sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma) etkinliği gösterilmiş ve kullanım onayı almıştır[188]. Metotreksat ya da beksarotenle yapılan karşılaştırmalı faz III çalışmasında, CD30+ MF ve primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarında bu ajanlara göre yanıt oranlarının daha yüksek olduğu ve hastalık progresyonunu daha uzun süre durdurabildiği gösterilmiştir[189]. Farklı düzeylerde CD30 ekspresyonu gösteren 32 MF/SS olgusu ile yapılan bir diğer çalışmada, olguların %70'inde objektif yanıt görülmüştür[190]. Bu çalışmada, immunohistokimyasal incelemede CD30 ekspresyonu %5'in altında olan olgularda yanıt oranı daha düşüktür. Buna karşılık bir başka çalışmada ise düşük (<%10), orta (%10-50) veya yüksek (>%50) düzeyde CD30 ekspresyonu gösteren MF/SS hastalar arasında tedavi yanıtlarında farklılık görülmemiştir[188]. CD30 ekspresyonunun düşük olduğu hatta bulunmadığı durumlarda da brentuksimabın etki gösteriyor olması tümör içerisinde CD30 ekspresyonunun heterojenite göstermesi ya da immunohistokimyasal incelemedeki duyarlılığın düşük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür[191]. Bystander effect (komşuluk etkisi) olarak tanımlanan bir başka açıklama ise tümöral hücreler tarafından brentuksimabın internalizasyonu sonrası, sitotoksik ajan monometil auristatin E'nin tümör milyumuna (mikroçevresine) salınımı ve komşu tümör hücrelerinin lizisinin gerçekleşmesidir. Periferik nöropati başta olmak üzere, nötropeni, bulantı ve alopesi bu ilacın görece sık görülen yan etkileridir[189, 190]. Hem FDA hem EMA tarafından öncesinde sistemik ajan ile tedavi edilmiş CD30+ MF hastalarında onayı bulunmaktadır[187]. Mogamulizumab kemokin reseptörü-4'e karşı geliştirilmiş, humanize monoklonal antikördür. Antikör bağımlı-hücre aracılı sitotoksosite ile tümöral hücrelerin ortadan kaldırılması sağlanır[87]. İleri evre, nüks etmiş/tedaviye dirençli MF/SS hastalarında uygulanan vorinostat ile karşılaştırmalı faz III çalışmasında, daha yüksek tedavi yanıtı gösterdiği ve progresyonsuz sağkalım sağladığı görülmüştür[192]. Tedavi yanıtı özellikle SS hastalarında ve periferik kan tutulumunda daha yüksektir. İnfüzyon reaksiyonu ve ilaç erüpsiyonu sık karşılaşılan yan etkilerdendir. Mogamulizumab tedavisinin otoimmün hastalıklar ve transplant sonrası graft-versus-host-hastalığı gibi başka immün-aracılı komplikasyonlara da yol açabileceği bilinmektedir. En az bir sistemik tedaviye dirençli ya da

tedavi sonrası nüks gösteren MF olgularında FDA ve EMA onayı bulunmaktadır[187]. İleri evre MF tedavisinde umut verici ilaçlar bulunmakla birlikte halen hastaların önemli bölümü hastalığa bağlı kaybedilmektedir.

J. PEDIATRİK DÖNEMDE GÖRÜLEN KUTANE LENFOMALAR

Hodgkin dışı lenfomalar çocukluk dönemindeki malignitelerin yaklaşık %5-6'sını oluşturur ve bunların %25'i ektranodal yerleşimlidir[193]. Primer kutane lenfomaların yaklaşık %5'i çocukluk döneminde tanı alır[194]. Bu yaş grubunda kutane lenfomalar büyük çoğunlukla T hücre kökenlidir, MF ve bunu izleyen CD30+ T hücreli lenfoproliferatif bozukluklar en sık karşılaşılan iki antiteyi oluşturmaktadır[32]. Primer kutane B hücreli lenfomalar ise erişkin dönemle karşılaştırıldığında çocuklarda oldukça nadirdir[194].

1. Primer kutane B hücreli lenfomalar (PKBHL)

Deriden başlangıç gösteren ve evreleme aşamasında ilk ortaya çıktığında ekstrakutan tutulum göstermeyen B hücreli lenfomalar olarak tanımlanırlar. DSÖ tarafından, kutane B hücreli lenfomalar; primer kutane marjinal zon lenfoma (PKMZL), primer kutane folikül merkez lenfoması (PKFML) ve primer kutane diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi olmak üzere 3 ana alt tipte sınıflandırılmıştır[195]. PKMZL ve PKFML, klinik olarak indolen seyir gösteren ve iyi prognozlu B hücreli lenfoma alt tipleridir. Buna karşılık, diffüz büyük B hücreli lenfoma agresif klinik seyir gösterir.

PKBHL'ler 18 yaş altında çok nadir bildirilmiş malignitelerdir. Bu konudaki verilerin büyük çoğunluğu, vaka bildirileri ve serilerinden elde edilmektedir. 2021 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 18 kanser merkezinde 2000-2016 yılları arasında tanı alan ve 'Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)' programına kaydedilen hastaların epidemiyolojik özelliklerine dair veriler paylaşılmıştır[194]. Bu çalışmayla birlikte, pediatrik PKBHL insidansına ait ilk veriler elde edilmiş olup, 20 yaş altındaki popülasyonda insidansı 0.12/1.000.000 olarak tespit edilmiştir. Erişkin dönemle kıyaslandığında bu insidans verisi yaklaşık 40 kat daha düşüktür. Pediatrik dönemde kutane B hücreli lenfoma tanısı sıklıkla adolesan çağda konulmaktadır ve ortalama tanı yaşı 16.5'tir. Bu çalışmada, pediatrik dönemde tanı alan, 48 kutane B hücreli lenfoma olgusunun %77.1'i primer kutane marjinal zon lenfoma (PKMZL) olarak değerlendirilmiş iken, difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) %12.5 ve

primer kutane folikül merkez lenfoması (PKFML) %10.4 sıklıkla görülmüştür[194]. Bildirilen 48 çocuk olgunun, medyan 48 aylık takibinde olguların tamamının hayatta olduğu bildirilmiştir.

1.a. Primer kutane marjinal zon lenfoma

PKMZL erişkin dönemde görece sık bildirilmesine karşılık literatürde günümüze kadar sınırlı sayıda pediatrik olgu yayınlanmıştır[196]. Cinsiyetler arasında görülme sıklığı benzerdir[197, 198]. Olguların çoğunluğu adolesan dönemde tanı almıştır[198]. Hastalık soliter lezyonla karşımıza çıkabileceği gibi olguların üçte birinde multifokal papülonodüler lezyonlar ile de seyredebilir[196, 198, 199]. Üst ekstremitte başta olmak üzere ekstremiteler ve gövde hastalığın en sık yerleşim alanını oluşturur. Pediatrik PKMZL, erişkinde de olduğu gibi indolen seyir ve iyi prognoz gösteren bir tablodur[196]. Pediatrik PKBHL olguları ile ilgili en uzun takip süresine sahip çalışma, ABD ve İsrail'deki iki merkezin verilerinden derlenmiş olup, bu seride 11 PKMZL olgusu bulunmaktadır[196]. Bu 11 hastanın, medyan 5.5 yıllık (0.5-11 yıl, ortalama 7.5 yıl) takibi sırasında hastaların hiçbirinde ekstrakutan yayılım görülmemiştir. Buna karşılık, bu olgulardan sadece 5 tanesinde tam remisyon görülmüş olması, hastalığın inatçı seyrine işaret etmektedir. ABD'den Children's Oncology Group'un (Çocuk Onkolojisi Grubu) nodal ve ektranodal yerleşimli marjinal zon lenfoma olgularını içeren serisinde de marjinal zon lenfoma olgularından hayatını kaybeden olgu bulunmamaktadır[200]. Hastalığın yavaş seyri göz önüne alındığında, tedavi ile ilişkili toksisiteyi önlemek adına kemoterapi ve radyoterapi seçeneklerinden mümkün olduğunca uzak durulması önerilir[196, 201]. Topikal/intralezyonel kortikosteroidler, dirençli olgularda eksizyon ve interferon alfa bu yaş grubunda uygun tedavi seçenekleri olabilir[198, 201]. PKMZL lezyonlarının bazen spontan regresyon gösterebiliyor olması nedeniyle tedavisiz yakın izlem de bir seçenek olarak düşünülebilir[198].

1.b. Primer kutane folikül merkez lenfoması

Çocukluk ve adolesan dönemde çok nadiren bildirilmiş bir lenfoma alt tipidir. Lezyonlar saçlı deri, alın veya sırtta yerleşme eğilimi gösteren, soliter veya küme oluşturan plak veya tümörlerden oluşur. Literatürde 6 tane 20 yaş ve altı pediatrik folikül merkez lenfoması olgusu bulunmaktadır[193, 199, 202-205]. Bildirilen olguların ortalama tanı yaşı 15.5'tir ve cinsiyet ayrımı gözetmemektedir. Olguların yarısında lezyon saçlı deri yerleşimi gösteren endüre nodül ya da plak karakterindedir. Bir olguda yüz yerleşimi bir başka olguda ise üst ekstremitte yerleşimi saptanmıştır. Olguların tamamı bildirildikleri sırada hayattadır ve 4 olguda tam remisyon sağlanmıştır.

2. Primer Kutane T Hücreli Lenfomalar

2.a. CD30+ lenfoproliferatif bozukluklar

Lenfomatoid papülozis, primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma ve bu iki tablo arasında yer alan ara olgulardan oluşur[206].

2.a.1 Lenfomatoid papülozis

Lenfomatoid papülozisin erken çocukluk ve adolesan dönemde ikinci en sık görülen kutane T hücreli lenfoma olduğu düşünülmektedir[80]. Pediatrik kutane lenfoma serilerinde sıklığı %16-47 arasında değişmektedir[193, 207, 208]. Uzak Doğu’da sıklığı daha yüksek olarak tespit edilmiştir[32]. Güney Kore’den yakın zamanlı pediatrik kutane lenfoma olgularının paylaşıldığı bir seride, lenfomatoid papülozis en sık görülen kutane lenfoma olarak karşımıza çıkmaktadır[209]. Benzer şekilde Fransa’dan Boccara ve arkadaşlarının serisinde de %47’lik sıklıkla en sık karşılaşılan pediatrik kutane lenfoma olarak bildirilmiştir ve bu literatürde karşılaşılan en yüksek sıklık verisidir[208]. Geniş lenfomatoid papülozis serilerinde çocuk ve adolesanların oranı %4-11 arasında değişmektedir[80, 210-212]. Literatürdeki 251 çocuk olguyu içeren derlemede ortalama tanı yaşı 9.3 olarak tespit edilmiştir[212]. Erişkin döneme benzer şekilde erkeklerde daha sık görülmekte olup, erkek/kadın oranı 1.4:1’tür[212].

Lezyonlar erişkinde dönem ile ortak olarak spontan regresyon gösteren, eritemli papüller, nodüller, püstüller, plaklar, papüloveziküller ve tümöral lezyonlar şeklinde prezente olur[212]. Spontan regresyon sonrası sıklıkla zeminde sikatris gelişir. Ekstremiteler ve ardından gövde en sık yerleşim alanını oluşturur[212]. Çocuk olguların %21’inde generalize lezyonlar gözlenir. Baş-boyun bölgesinin tutululumu olguların %4-5’inde görülür[212]. Tek anatomik bölgeye sınırlı kalan, bölgesel lenfomatoid papülozise çocuklarda daha sık rastlanır[207]. Lezyonların başlangıcı ve tanı konması arasında ortalama 1 sene kadar gecikme olduğu dikkat çekmektedir[212]. Bu durumun lenfomatoid papülozisin çocuklarda nadir olması, pikür reaksiyonu, PLEVA, hidroa vaksiniforme gibi birçok başka dermatolojik hastalık ile klinik görünümünün karışabilmesi ve hastalığın kendisini sınırlayan doğasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür[198, 212].

Lenfomatoid papülozisin hem erişkinlerde hem çocuklarda uzun dönem prognozu mükemmeldir. Beş yıllık sürvi %100’e yakındır, ancak lenfomatoid papülozis olgularının %10-

30'unda yaşamın farklı dönemlerinde ikincil hematolojik malignite gelişebilmektedir[80]. MF, Hodgkin lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfoma en sık eşlik eden ikincil malignitelerdir[207]. Eşlik eden ikincil malignite oranının çocuklarda daha düşük olduğu düşünülmektedir. Literatürdeki 251 olguluk pediatrik lenfomatoid papülozis olgusundan oluşan derlemede, ikincil malignite sıklığı %5.6 olarak bulunmuştur ve erişkinlerden farklı olarak kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma en sık karşılaşılan ikincil malignite olarak bildirilmiştir[212, 213]. Kliniğimizden yapılan bir çalışmada, lenfomatoid papülozis olgularına eşlik eden ikincil maligniteler değerlendirilmiş olup 47'si (%77.1) erişkin, 14'ü (%22.9) çocuk, toplam 61 lenfomatoid papülozis hastasından, 20 tanesinde büyük çoğunluğu MF olmak üzere hematolojik malignite gelişmiştir ve bu olgulardan sadece biri çocuktur[214]. Miquel ve arkadaşları tarafından bildirilen, 25 olguluk pediatrik lenfomatoid papülozis serisinde ise hiçbir olguda ikincil malignite gelişimine rastlanmamıştır[213]. İlişkili ikincil lenfomaların, lenfomatoid papülozis tanısından 17 yıl sonrasına kadar gelişebildiği bildirilmiş olup, olguların yaşam boyu takibine devam edilmesi önemlidir[80, 215]. Çocuk ve adolesanların tedavi yönetiminde, hastalığın kendisini sınırlayan doğası nedeniyle aşırı tedaviden kaçınılması önerilmektedir[80]. Tedavinin hastalığın doğal seyri üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte semptomatik seyrediyorsa ve kozmetik kaygı yüksekse tedavi önerilebilir. Topikal kortikosteroidler iyileşmeyi hızlandırmak için kullanılabilir. Fototerapi ve düşük doz metotreksat (5-20 mg/hafta) ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir[198].

2.a.2. Primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma

Çocukluk çağında erişkin döneme göre nadir görülen bir antitedir. Yayınlanan serilerde çok farklı oranlarda saptanmıştır. Bir çalışmada çocukluk çağındaki tüm kutane lenfoproliferatif bozuklukların %11'ini oluşturmaktadır[80]. Fink-Puches ve arkadaşları tarafından yayınlanan 69 hastalık kutane lenfoma serisinde MF'nin ardından %19'luk sıklıkla ikinci sırada bildirilmiştir[193]. Buna karşılık Fransa'dan Boccara ve arkadaşları tarafından 15 yaş altında tanı alan kutane lenfomalardan oluşan seride hiç primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma olgusu bulunmamaktadır[208]. International Childhood Registry For Cutaneous Lymphoma (Uluslararası Çocukluk Çağı Kutane Lenfoma Arşivi) verilerinde ise 63 pediatrik kutane lenfoma olgusu arasında bu tipin %3'lük sıklıkta olduğu bildirilmiştir[198]. Fink-Puches tarafından bildirilen çocuk ve adolesanlardan oluşan 13 olguluk primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma serisinde ortalama tanı yaşı 14'tür ve hastaların yaş aralığı 4-19 arasında değişmektedir[193]. Hastalık sıklık açısından cinsiyet ayrımı gözetmemektedir.

Pediyatrik dönemde, hastalığın klinik özellikleri erişkin dönem ile benzerdir[198]. Zamanla ülserasyon gösterebilen kırmızı-kahverengi, büyük, soliter veya değişen sayıda nodüler lezyonlar veya tümörler şeklinde görülür[80]. Kısmi rezolüsyon görülebilmesine karşın, tam rezolüsyonun beklenmemesi lenfomatoid pap lozisten ayırmda yardımcıdır. Pediyatrik dönemde, histopatolojik bulgular erişkin dönem ile benzerdir[198]. Histopatolojide pleomorfik, anaplastik veya immunoblastik tümör hücrelerinden oluşan bir infiltrasyon görülür ve tümöral hücreler >%75'den yüksek oranda CD30 eksprese ederler[198]. Sistemik anaplastik büyük hücreli lenfomadan farklı olarak t(2,5) ve ALK-1 ekspresyonu genellikle negatiftir. Bu belirteçler, birbirinden klinik seyir ve prognoz olarak belirgin farklılık gösteren, primer kutane ve sistemik anaplastik büyük hücreli lenfomanın ayırmda kullanılabilir. Buna karşılık, yakın zamanda Oschlies ve arkadaşları tarafından ALK ekspresyonu gösteren, ancak sistemik tutulumu bulunmayan 6 pediyatrik olgu bildirilmiş ve bu olguların da klasik primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma olgularına benzer klinik görünümde olduğu, sistemik tutulum göstermediği ve iyi prognozlu olduğu vurgulanmıştır[216]. Tedavi yaklaşımında lezyon sayısı önemlidir[80]. Soliter lezyonlar için eksizyon veya radyoterapi tercih edilir. Çoklu lezyon varlığı durumunda tüm vücut elektron bombardımanı tedavisi düşünülebilir. Ekstrakutan yayılım varsa doksorubisin bazlı sitotoksik kemoterapiler kullanılır[198]. Anti-CD30 antikoru brentuximab vedotin'in etkinliği erişkin dönemde gösterilmiş olmasına karşın, henüz pediyatrik dönemde kullanım verisi yoktur. Primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfomanın prognozu gerek  ocuk gerekse erişkin dönemde iyidir. Fink-Puches ve arkadaşları tarafından yayınlanan serideki 13  ocuk olgunun %50'sinin medyan 9.5 aylık takip süresi sonunda lezyonsuz olduğu ve bu sürede hastalıktan kaybedilen olgu bulunmadığı bildirilmiştir. Children's Oncology Group da benzer şekilde, 5 primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma olgusundan hayatını kaybeden olmadığını bildirmiştir[200].

2.b. Primer kutane CD4+ k  k/orta boy lenfoproliferatif bozukluk

Erişkinlerde görülen kutane lenfomaların %2-3' n  oluşturan, sıklıkla 6-7. dekada karşılaşılan bir lenfoproliferatif bozukluktur[217]. Çocukluk  ağında da az sayıda olmakla birlikte olgu bildirileri mevcuttur[218-222]. Bildirilen en genç olgu 6 aylıktır[218]. Erişkin olgularda cinsiyet ayrımı gözetmiyor olmasına karşın, pediyatrik olgularda erkek çocuklarda daha sık bildirilmiştir[217, 221, 222]. Sıklıkla yavaş büyüyen asemptomatik soliter kırmızı-mor renk nodüler ya da tümöral lezyon şeklinde görülür[217, 221]. Bununla birlikte papül ya da plak karakterinde lezyonlar şeklinde de karşımıza çıkabilir[217]. Baş-boyun bölgesi başta

olmak üzere gövde üst yarısı ve üst ekstremiteler sıklıkla yerleşim alanlarını oluşturur[8, 222]. Çocukluk döneminde görülen olgularda da benzer şekilde baş-boyun bölgesi olguların yarısından çoğunda görülen bir yerleşim alanıdır[218-220].

Histopatolojik incelemede dermiste diffüz veya nodüler karakterde küçük orta boy lenfositik infiltrasyon görülür, bazen infiltrasyon subkutan yağ dokusuna kadar uzanabilir[217, 221]. Büyük hücreler infiltrasyonun %30'dan azını oluşturur[217]. MF'den farklı olarak epidermotropizm sık karşılaşılan bir bulgu değildir, olguların %20'sinde görülebilir. İnfiltrasyonu oluşturan neoplastik hücreler CD4+ foliküler yardımcı T hücrelerdir. Germinal merkez B hücrelerine ait bcl-6, CXCL-13, PD-1 gibi belirteçleri eksprese ediyor olmaları nedeniyle bu şekilde adlandırılırlar[217]. Neoplastik hücrelere olguların neredeyse tamamında CD8+ T lenfositler, B lenfositler, plazma hücreleri, histiositler ve çok çekirdekli dev hücreler de reaktif olarak eşlik eder[8, 220].

Hastalığın prognozu konusunda ilk yayınlarda görece kötü seyir (5 yıllık sağkalım %60-80) bildirilmiş olmasına karşın, günümüzde bu olguların yanlış tanı almış periferik T hücreli lenfoma olguları olduğu düşünülmektedir[217, 222]. Yaygın deri lezyonları olan büyük çaplı, hızlı büyüme gösteren tümöral lezyonlar ile başvuran olguların ve histopatolojide yüksek proliferasyon indeksi ve %30'un üzerinde büyük hücre varlığı gösteren olguların bu başlık altında değerlendirilmemesi gerektiği, agresif seyir göstermesi beklenen bu olguların periferik T hücreli lenfoma, başka yerde sınıflandırılmamış olarak gruplanması gerektiği belirtilmiştir[8]. Güncel veriler hastalığın seyrinin indolen ve prognozunun mükemmel olduğuna işaret etmektedir, 5 yıllık sürvi %100 olarak bulunmuştur[8, 217]. Tedavi konusunda standart bir yaklaşım bulunmamakla birlikte lokal eksizyon, radyoterapi, topikal veya intralezyonel kortikosteroid uygulamaları tercih edilebilir[8, 221]. Biyopsi sonrası kendiliğinden iyileşme de görülebilmektedir.

2.c. Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma

Erişkinlerde görülen kutane T hücreli lenfomaların %1'ini oluşturmakta olup, genç-orta yaş grubunda daha sık olarak karşılaşılan bir lenfoma tipidir[198, 223]. Çocuk ve adolesan yaş grubunda da olgu bildirileri mevcuttur[224]. EORTC çalışma grubu tarafından bildirilen 63 subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma (SPBTHL) hastasından 12'si (%19), 20 yaş altında tanı almıştır[223]. Çocuk olgular genellikle puberte civarında (12-16 yaş) tanı almaktadır[207]. Bildirilen en genç SPBTHL olgusu 4 aylıkken tanı almıştır[225]. Erişkin

dönemde kadınlarda daha sık görülmesine karşın pediatrik olgular cinsiyet farklılığı göstermemektedir[207]. Gövde ve ekstremiteler yerleşimi sık görülür. Adolesan yaş grubunda baş-boyun yerleşimi de görülebilmektedir. Genellikle çok sayıda eritemli-mor subkutan nodül, plak yada tümöral lezyonlar şeklinde fark edilir. Olguların yarıya yakınında sistemik semptomlar ya da laboratuvar bozuklukları (sitopeni, transaminaz yüksekliği) gözlenir[207]. Olguların %15'inde hemofagositoz görülür ve bu olgular daha agresif klinik seyir gösterir[207]. Güncel DSÖ sınıflamasında, subkutan dokudaki infiltrasyonu oluşturan neoplastik hücrelerden T hücre reseptöründe sadece alfa/beta zincir eksprese edenler bu sınıflama altında gruplandırılmaktadır[207, 223].

Histopatolojik bulgular, pediatrik ve erişkin grupta benzer karakterdedir. Subkutan yağ dokusu lobüllerine atipik hücre infiltrasyonu görülür ve lobüler pannikülit tablosu oluşturur[207]. Adipositlerin, atipik lenfoid hücreler tarafından çevrelenmesi (rimming) karakteristiktir. Atipik lenfoid hücreler, immunohistokimyasal incelemede, CD4-, CD8+, CD56- fenotip gösterir ve betaF1 ekspresyonu tanısal açıdan en önemli belirteçtir[207, 224]. Huppmann ve arkadaşları tarafından bildirilen 16 çocuk hastadan oluşan pediatrik SPBTHL serisinde, hastalık seyrinin erişkin döneme göre daha iyi olduğuna dikkat çekilmiştir[224]. Olguların çok az bir kısmında hemofagositik sendrom gelişimi, agresif klinik seyir ve ölüm görülmüştür[207]. Literatürdeki olguların çoğu CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin and prednizolon) rejimi ile tedavi edilmiştir[207, 225]. Ancak hastalığın çocukluk çağındaki iyi klinik seyri göz önünde bulundurularak, bu yaş grubunda hastaları sadece izlem altında tutmanın ya da sistemik steroid tedavisinin ilk seçenek olarak düşünülebileceğini savunan yazarlar da mevcuttur[225]. Çocuklarda kendiliğinden iyileşme de görülebilmektedir[198].

2.d. EBV+ lenfoproliferatif bozukluklar

“WHO-EORTC”nin primer kutane lenfoma sınıflamasının 2018 yılı revizyonunda, ‘hidroa vaksiniforme benzeri lenfoproliferatif bozukluk’ ve ‘sinek ısırığına karşı hipersensitivite’ yeni hastalıklar olarak eklenmiştir[8]. Bu iki kavram, kronik EBV enfeksiyonun deri bulguları olarak değerlendirilmektedir[80]. Orta Amerika, Güney Amerika ve Asya kıtasının bazı bölgelerinde daha sıklıkla görülmektedirler[226, 227]. Her ikisiyle de çocuk ve adolesan dönemde, erişkinlere göre daha sık karşılaşılmaktadır ve bazı olguların sistemik EBV+ NK/T hücreli lenfomaya progresyon gösterebileceği bildirilmiştir[80].

2.d.1. Hidroa vaksiniiforme benzeri lenfoproliferatif bozukluk

Hemen her zaman çocuk ve adolesan yaş grubunda görülen kötü prognozlu bir kutane lenfoma tipidir. Olguların büyük çoğunluğu, Latin Amerika ve Asya ülkelerinden bildirilmiştir[80, 226, 227]. Peru'dan bildirilen 16 olguluk seride, ortalama tanı yaşı 10'dur ve cinsiyet ayrımı görülmemiştir[226]. Klinik olarak skar oluşumuna yol açan vezikülobüllöz lezyonlar, ülser ve krutlu papüler lezyonlar ile prezente olur. Yüz ve ekstremiteler gibi güneşe maruz kalan alanlarda ödem görülür[80]. Lezyonlar hidroa vaksiniiformenin döküntüsünden farklı olarak sadece güneş alan alanlarla sınırlı kalmaz, daha şiddetlidir ve skar oluşumu daha belirgindir. Deri bulgularına ek olarak, ateş, lenfadenomegali ve hepatosplenomegali de görülebilir[226, 228]. Histopatolojik incelemede epidermis, dermis ve subkutan yağlı dokuyu invaze eden küçük orta boy, koyu hiperkromatik nükleusa sahip hücrelerden oluşan atipik lenfoid hücreler görülür[80]. İnfiltrasyon damarların çevresinde yoğunlaşıp, anjiotropik veya anjioinvazif karakter gösterir[228]. Tedavi yanıtı düşük, kötü seyirli bir tablodur. Kemoterapi ve radyoterapiye yanıtı zayıf olarak gözlenmiştir[80]. Sepsis ve karaciğer yetmezliği olguların en sık karşılaşılan kaybedilme nedenidir. Peru'dan paylaşılan 16 olguluk seride 2 yıllık sürvi %36'dır[226].

2.d.2 Sinek ısırığına karşı hipersensitivite

Isırık alanlarında ülseratif nekrotik lezyonlar gelişmesiyle karakterize bir hastalıktır[80, 229]. Ateş, lenfadenomegali ve karaciğer disfonksiyonu gibi sistemik bulgular görülebilir. Olguların bir kısmı deriye sınırlı ve kronik seyir gösterirken, bazı olgularda agresif seyirli NK/T hücreli lenfomaya progresyon görülebilir[229].

2.e. Pediatrik dönemde mikozis fungoides

2.e.1 Epidemiyolojik özellikler

MF pediatrik yaş grubunda erişkin döneme göre daha nadir bildirilmektedir ancak bu yaş grubunda da en sık karşılaşılan primer kutane lenfoma olma özelliğini sürdürmektedir[32, 198]. Pediatrik dönem kutane lenfoma serilerinde sıklığı değişmekle beraber %65'e kadar yükselebilmektedir[193, 198, 207, 208]. Bir çalışmada çocukluk çağında MF'nin yıllık insidansı yaklaşık 0.5/milyon kişi olarak belirtilmiştir[33]. Etnik kökene veya coğrafik bölgelere göre pediatrik MF insidansının durumu tam bilinmemektedir[33]. Farklı

toplumlardan yayınlanan MF serilerinde pediatrik olgular değişken oranlarda yer almıştır. Avrupa ve Kuzey Amerika kökenli yayınlarda pediatrik olgular tüm olguların %0.5-5'ini oluşturmaktayken Orta Doğu, Güney Amerika ve Asya ülkelerindeki MF serilerinde, pediatrik olgular çok daha yüksek oranlarda yer bulabilmektedir[32-34, 230-232]. Pediatrik MF oranı, İran'da %5.8, Kuveyt'te %16.6 olarak bildirilmiştir[231, 233]. Singapur'dan yapılan bir çalışmada pediatrik MF oranı %11 olarak tespit edilmiştir[234]. Kolombiya'dan yapılan bir çalışmada pediatrik MF'lerin tüm olgulara oranı %18'e ulaşmakta olup bu oran literatürde bildirilmiş en yüksek sıklık verisidir[34].

Çocukluk çağı MF olguları sıklıkla adolesan dönemde tanı almaktadır[80, 198]. Pediatrik MF tanımı sıklıkla 18 yaş ve altındaki olguları tanımlamak için kullanılsa da seriler arasında pediatrik MF tanımı farklılık gösterebilmektedir. Bazı serilerde 16 yaş[232] ya da 20 yaşın[35, 193, 234, 235] üst sınır olarak belirlendiği dikkati çekmektedir. Bu durum dolaylı olarak hastalığın ortalama tanı yaşı üzerine etki etmektedir. Serilerin tamamı incelendiğinde ortalama tanı yaşı 8.8 ile 15.2 arasında değişmektedir[98, 193, 236, 237]. Yirmi yaş altında tanı alan MF olgularını içeren bir derlemede 566 pediatrik MF hastasının tanı sırasındaki ortalama yaşı 12.2 olarak bulunmuştur[97]. Bununla birlikte eğer pediatrik MF tanımı 18 yaş ve altındaki olgular ile sınırlı tutulursa bildirilmiş en büyük ortalama tanı yaşı 13.8, medyan 14.3' tür[234]. Literatürde en genç yaşta tanı alan MF olgusu 10 aylıktır[32]. Pediatrik olguların ancak %5'i infantil dönemde (ilk 2 yaş) MF tanısı almaktadır[238]. MF olgularının önemli bir kısmında lezyonların başlangıcı ve tanı arasında ortalama 1-5 yıllık bir gecikme dönemi olabilmektedir[33, 80, 97, 98, 236]. Hastalığın başlangıcı ve tanı arasındaki gecikme süresi, olguların yaşı ile negatif korelasyon göstermektedir[238].

Pediatrik MF serilerinde, erişkin serilerinde olduğu gibi, genellikle hafif erkek baskınlığı görülmektedir[32, 198]. Beş yüz yetmiş bir pediatrik MF olgusunu içeren bir derlemede erkek/kadın oranı 1.6 olarak saptanmıştır[97]. Singapur'dan Heng ve arkadaşlarının 46 olgudan oluşan pediatrik MF serisinde 2.3 kat, Amerika Birleşik Devletleri'nden Castano ve arkadaşlarının 69 olguluk serisinde 1.2 kat, İran'dan Nasimi ve arkadaşlarının 30 olguluk serisinde 1.3 kat erkek baskınlığı saptanmıştır[35, 230, 239]. Buna karşılık kız çocuklarının sayıca baskın olduğu seriler de bulunmaktadır. İtalya'dan Quaglino ve arkadaşlarının bildirdiği 7 olguluk pediatrik MF serisinde kadın hakimiyeti (1:2.5) dikkati çekmektedir[240]. Benzer şekilde Arjantin'den Cervini ve arkadaşları tarafından paylaşılan 14 olguluk seride de kadın hakimiyeti (1:1.33) mevcuttur[241].

2.e.2. Klinik özellikler

Çocukluk çağında MF'nin klinik prezantasyonunda erişkin dönemle karşılaştırıldığında bazı farklılıklar mevcuttur. Hastalığın klasik (erişkinlerde en sık görülen) varyantı, birçok seride çocuklarda ikinci en sık karşılaşılan tipi oluşturmaktadır[33, 97]. Buna karşılık, hipopigmente ve folikülotropik tip başta olmak üzere erişkin dönemde daha nadiren görülen tipler, bu dönemde yüksek oranlarda karşımıza çıkmakta ve bazen en sık görülen tip olabilmektedir[35, 96, 98, 209, 232, 235]. Hastalığın atipik varyantlarının (bazı olgularda klasik tiplerle kombine) çocuklarda görülme sıklığı bir derlemede %76.5 olarak bulunmuştur[97]. Öte yandan hastalığın tiplerinin görülme sıklığı da farklı ülkelerden bildirilen seriler arasında belirgin farklılık gösterebilmektedir. Bununla birlikte aynı hastada birden fazla tipten lezyon görülmesi ve bu lezyonların iç içe geçebilmesi dolayısıyla tiplerin gerçek oranlarının belirlenmesi güçleşmektedir.

Hipopigmente mikozis fungoides

Tanısı genel olarak klinik bulgulara dayanan bir MF tipidir. Erişkin dönemde hastalığın klinik tipleri içindeki sıklığı %0.4-22 arasında bildirilen hipopigmente lezyonlarla seyreden MF, birçok çalışmada çocukluk döneminde en sık görülen tipi oluşturmaktadır[35, 38, 73, 97, 166, 182, 230, 234, 241, 242]. Hipopigmente lezyonlar pediatrik serilerde %8.3-100 sıklıkla bildirilmiştir[98, 193, 208, 230-232, 234, 240, 241]. Hipopigmente MF genel olarak koyu deri fototiplerinden insanların yaşadığı bölgelerde daha yüksek sıklıkla bildirilmektedir[36, 73, 240, 242, 243]. Hastalığın mutlak bir şekilde koyu ten rengine olanlarda mı daha sık görüldüğü, yoksa açık tenli ırklarda tanınmadığı veya hiç fark edilmediği konusu tartışmalıdır. Çalışmaların yapıldığı ülkeye göre bu tipin sıklık oranları farklılık gösterebilmektedir. Özellikle Orta Doğu, Asya ve Güney Amerika kaynaklı verilerde hipopigmente MF oranlarının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir[230, 231, 234, 239, 241]. Amerika Birleşik Devletleri'nden Castano ve arkadaşları tarafından bildirilen 69 çocuk hastadan oluşan seride, hipopigmente MF %72.5 gibi geniş bir oranda yer bulmuştur[35]. Yazarlar, bu olguların çoğunun 'Hispanik' veya Afro-Amerikan kökenlerine vurgu yapmıştır. Bu seride paylaşılan 50 hipopigmente MF olgusundan sadece 4'ü beyaz ırktandır ve bu olgularda da deri fototipi 3'tür. Bazı pediatrik MF serilerinde, hipopigmente MF olgularının diğer MF varyantlarına göre ortalama tanı yaşının daha düşük olduğu dikkat çekmektedir[239, 243]. Hipopigmente MF çocukluk çağında sık görülen hipopigmente lezyonlarla seyreden diğer dermatozlar (pitriazis alba, vitiligo, pitriazis

versikolor, postinflamatuvar hipopigmentasyon) ile ayırıcı tanıya girer[241]. Bu durum tanının gecikmesine yol açabilmektedir. Çocukluk çağındaki hipopigmente MF olgularında da erişkin dönemde olduğu gibi, immunhistokimyasal incelemelerde CD8+ T hücre baskınlığı görülmektedir[35, 96, 229, 241, 244]. Castano ve arkadaşlarının 50 hastalık hipopigmente MF serisinde, tüm olgularda CD8 pozitif saptanmıştır ve CD4/CD8 oranı 1:1-1:8 arasında değişmektedir[35]. İmmunhistokimyasal incelemenin uygulandığı birçok seride benzer bulgular gözlenmiştir[97, 241, 244, 245].

Folikülotropik mikozis fungoides

Geniş serilerde erişkinlerdeki FMF sıklığı %9-13 arasında değişmektedir[73]. FMF önceki yıllarda pediatrik dönemde genellikle düşük oranlarda (%0-9) bildirilen bir varyant olmasına karşın, özellikle yakın dönemdeki yayınlarda daha yüksek oranlarda bildirilmektedir[35, 81, 98, 232, 244]. İsrail, Güney Kore ve Kolombiya'dan paylaşılan bazı serilerde yüksek oranda FMF sıklığı dikkati çekmektedir[34, 73, 81, 209]. Kolombiya'dan paylaşılan 23 hastalık bir seride, FMF hipopigmente ve klasik MF'nin ardından %17.4'lük sıklık ile 3. sık görülen klinik varyanttır[34]. İsrail'den Hodak ve arkadaşları tarafından paylaşılan 50 hastadan oluşan çocukluk çağı MF serisinde, folikülotropik MF sıklığı %36 olarak bulunmuştur[73]. Bu seride FMF, hipopigmente MF'den sonra ikinci en sık görülen klinik alt tipi oluşturmakta olup 18 olgudan 14'ünde FMF diğer klinik varyantlara eşlik etmekteydi. Hipopigmente MF, FMF'ye en sık eşlik eden varyantı oluşturmaktaydı. İsrail'den Reiter ve arkadaşlarının, Hodak ve arkadaşlarının serisindeki 41 hastaya yeni tanı alan 30 pediatrik MF olgusunu ekleyerek oluşturdukları 71 olguluk geniş serilerinde ise FMF sıklığı %42 olup bu oran FMF'yle ilgili literatürde bulunan en yüksek sıklık verisidir[81]. Amerika Birleşik Devletleri'nden Castano ve arkadaşları tarafından bildirilen 69 hastalık çocukluk çağı MF serisinde ise, sadece bir FMF olgusu (%1.4) mevcuttur[35].

Erişkindeki FMF'den farklı olarak çocuklarda lezyonlar baş-boyunda değil, gövde ve ekstremitelerde yerleşme eğilimindedir[73]. Bununla birlikte Reiter ve arkadaşları pediatrik MF olgularını kendi içerisinde kıyasladığında FMF olgularının %43'ünde ve FMF-dışı MF olgularının ise %12'sinde baş-boyun bölgesi tutulumu bulunduğu dikkat çekmiştir[81]. Eritemli zeminde küme oluşturan foliküler papüller, kıl kaybı gösteren yama/ince plak lezyonlar, pilar keratoz benzeri lezyonlar bu yaş grubunda hastalığın en sık klinik prezentasyonunu oluşturmaktadır[73]. Hodak ve arkadaşlarının çalışmasındaki olguların

histopatolojik incelemesinde, erişkin FMF olgularına göre, lenfositik infiltrasyon daha düşük yoğunlukta bulunmuştur ve bu durum bir hasta hariç tüm olguların yama/ince plak karakteri gösteriyor olmasıyla ilişkilendirilmiştir[73]. FMF olguları, erişkin dönemde olduğu gibi çoğu zaman CD4+ atipik lenfositik infiltrasyon gösterir[81]. Öte yandan çocuklarda görülen FMF'nin erişkin döneme kıyasla iyi prognozlu olduğu öne sürülmektedir[34, 73]. Hodak ve arkadaşlarının serisinde tek bir FMF olgusunda, saçlı deride yerleşen saç kaybı gösteren infiltrate plak üzerinde tümöral lezyon gelişimi görülmüştür[73]. Reiter ve arkadaşlarının 28 hastalık FMF serisinde ise ortalama 7.5 yıllık takip süresinde 2 olguda ileri evreye progresyon, 1 olguda evre IA'dan IB'ye progresyon görülmüştür[81].

Pagetoid retiküloz

Nadir görülen bir MF tipi olan pagetoid retikülozun Woringer ve Kolopp tarafından tanımlandığı ilk olgu 13 yaşında bir erkek çocuktur[13]. Fink-Puches tarafından bildirilen 24 hastalık pediatrik MF serisinde, 3 olgu pagetoid retiküloz tanısı almıştır[193]. Ancak literatürdeki toplam çocuk olgu sayısı 10'a yakındır[83]. Klinik ve histopatolojik özellikleri erişkin dönemle benzerdir[207]. Takibi bulunan pagetoid retikülozlu çocuk olguların tamamında tam yanıt elde edilmiştir[83].

Granümatöz gevşek deri

Hem çocuk hem erişkin dönemde nadir görülen bir MF varyantıdır. Günümüze kadar sayıca 10'dan az çocukluk çağı granümatöz gevşek deri olgusu bildirilmiştir[80, 207, 246]. Buna karşılık erişkin dönemde bildirilen bazı olguların çocukluk döneminde başlangıç gösterdiği bilinmektedir. Klinik ve histopatolojik özellikleri erişkin dönem ile benzerdir. Erişkin dönemde, tedaviye dirençli ancak yavaş klinik seyir gösteren bir varyant olarak kabul edilmesine karşın, çocukluk çağında agresif klinik seyir gösteren olgu bildirileri mevcuttur[97, 207, 246, 247]. Başlangıçta sistemik kortikosteroid tedavisi ve belirli bölgelere sınırlı gevşek deriye yönelik cerrahi eksizyon ile hastalık kontrolü sağlanan 11 yaşındaki bir olgu, dokuz yıllık takip süresince birkaç nüks sonrası sistemik kemoterapi uygulanmasına karşın 20 yaşında kaybedilmiştir[88, 246]. Bir diğer çocuk olgu tüm vücut elektron bombardımanı, çoklu ajan kemoterapisi, brentuksimab vedotin gibi tedaviler ve son aşamada allogenik kemik iliği transplantasyonu uygulanmasına karşın kaybedilmiştir[247]. Granümatöz gevşek deri Jung ve arkadaşları tarafından bu yaş grubunda büyük hücre transformasyon riskinde artış ve sağ kalım oranında azalma ilişkilendirilmiştir[97].

Granülomatöz mikozis fungoides

Kötü prognoz gösteren bir MF varyantı olarak bilinen granülomatöz MF, çocukluk çağında oldukça nadirdir. Günümüze kadar çocukluk çağında tanı alan sadece 4 tane granülomatöz MF olgusu bildirilmiştir[113, 248-250]. Bununla birlikte çocukluk çağında başlangıç gösteren ancak üçüncü dekad başında tanı alan sınırlı sayıda granülomatöz MF olgusu da mevcuttur[89, 251]. Evans ve arkadaşları tarafından paylaşılan alt ekstremitelerde yerleşimli soliter plak lezyonla başvuran unilezyonel granülomatöz MF olgusu haricinde, diğer olgular çoklu lezyon ile başvurmuşlardır[113, 248-250]. Lewis ve arkadaşları tarafından, evre IB granülomatöz MF tanılı 14 yaş erkek çocukta MF'ye ait kas infiltrasyonu bildirilmiştir ve bu olgu kasa invazyon gösterdiği bilinen tek pediatrik MF olgusudur[248]. Yazarlar sistemik kortikosteroid ve beksaroten jel ile bu lezyonun gerileme gösterdiğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte günümüze kadar bildirilmiş, kas invazyonu gösteren diğer 4 MF hastasından bir diğeri de çocukluk çağında başlangıç gösteren ancak 20 yaşında tanı alan bir granülomatöz MF olgusudur[251]. Bu olguda interferon-alfa, PUVA, lokal radyoterapi ve sistemik izotretinoin tedavilerine rağmen hastalık progresyon göstermiştir. Jung ve arkadaşları tarafından hazırlanan derlemede ise granülomatöz MF ileri evreye progresyon riskinde artış ve sağ kalım oranında azalma ile ilişkilendirilmiştir[97].

Purpurik ve pigmente purpurik dermatoz benzeri mikozis fungoides

Pediatrik MF serilerinde nadir rastlanan bir klinik varyanttır. Literatürde çocukluk çağında bildirilen olguların büyük çoğunluğu Orta Doğu'dandır. Kliniğimizden 2013 yılında Yazganoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çocuk hastalar arasında purpurik MF sıklığı %30 olarak bildirilmiştir ve bu oran literatürde bildirilmiş en yüksek purpurik MF sıklığıdır[98]. Bu olguların çoğunda purpurik lezyonlar hipopigmente veya eritemli-skuamlı klasik tipte lezyonlara eşlik etmekteydi. İran'dan Nasimi ve arkadaşları tarafından paylaşılan 30 olguluk çocuk MF serisinde 4 hasta (%13.3) PPD benzeri MF tanısı almıştır[239]. Hodak ve arkadaşları purpurik ve hiperpigmente lezyonlar ile seyreden bir olgu tanımlamıştır[73]. Singapur'dan 46 hastalık bir seride ise sadece 1 olgu PPD benzeri MF tanısı almıştır[230].

Poikilodermik mikozis fungoides

Poikilodermik MF'nin sıklığı çocukluk çağı MF serilerinde değişkenlik göstermektedir. Kliniğimizden Yazganoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bildiride poikilodermik MF

olgusuna rastlanmamıştır[98]. Buna karşılık Burns, Zackheim ve Wain tarafından bildirilen serilerde poikilodermik MF olguları %8.3-33 sıklığında bildirilmiştir[232, 252, 253]. Ancak bu serilerdeki olguların bazıları çocukluk çağında başlangıç gösterip erişkin dönemde tanı alan olgulardan oluşmaktadır.

Tek lezyonlu (Ünilezyonel) mikozis fungoides

Erişkinlerde nadir görülen bir varyant olmasına karşın, çocukluk çağında görece daha sık karşılaşılan bir varyanttır. Klinik görünümü değişkendir. Eritemli-skuamlı, psoriasiform, ekzematöz, poikilodermik, hipopigmente veya folikülotropik tip ile uyumlu lezyonlar şeklinde görülür[98, 236]. Kliniğimizden bildirilen 20 çocuk olguluk seride ünilezyonel MF ile uyumlu 4 olgu mevcuttur[98]. Bir olgulardan ikisi eritemli-skuamlı plak, biri hipopigmente yama, biri ise hipopigmente ve yer yer purpurik yama ile prezente olmuştur. Ben-Amitai ve arkadaşları tarafından bildirilen 10 çocuktan oluşan seride, biri hipopigmente yama diğeri eritemli skuamlı plak ile prezente olan toplam 2 ünilezyonel MF olgusu vardır[236]. Her iki olguda da tam remisyon sağlandığı bildirilmiş ve 5 yıllık takibi bulunan olguda nüks görülmemiştir. Amitay-Laish ve arkadaşları tarafından paylaşılan 7 olguluk ünilezyonel folikülotropik MF serisinde hastaların ikisi çocuktur[114]. Bu çocuk olgulardan birinde lokal PUVA, diğeri ise eksizyon ile tam remisyon sağlanmıştır.

2.e.3 Pediatrik dönemde mikozis fungoidesin prognozu

Geçmişte çocukluk çağında başlangıç gösteren MF'nin prognozunun iyi olmadığı belirtilse de günümüzde artan geniş serilerle bu durum değişmiştir. 1990 yılı ve öncesinde çocukluk çağında MF ile ilgili ilk verilerin büyük çoğunluğu hasta sayısı 5'i aşmayan olgu serileri ve tek olgu bildirilerinden elde edilmiştir. Bu dönemde yayınlanan kötü prognoz gösteren bazı olgular, hastalığın erken başlangıçlı olduğunda kötü seyir gösterdiği izlenimine neden olmuştur. 1980 yılında Japonya'dan Taniguchi ve arkadaşları 12 yaşında tümöral evre bir MF olgusu paylaşmıştır[254]. Görg ve arkadaşları tarafından 1985 yılında kemik iliği ve merkezi sinir sistemi tutulumu gösteren 17 yaşında bir olgu bildirilmiştir[255]. Peters ve arkadaşları ise 1990 yılında tanı sırasında yaşları 11-18 arasında değişen 5 MF olgusundan oluşan bir seri paylaşmıştır[256]. Bu 5 olgudan 2'sinde MF tanısından 9 ve 14 yıl sonra Hodgkin hastalığı gelişmiştir. 20 aylıkken Langerhans hücreli histiositoz tanısı alıp vinblastinle tedavi edilmiş bir olguda ise 11 yaşında servikal lenfadenopatiye yol açan MF gelişmiştir. Bu

bildiriler erken başlangıçlı MF'nin ekstrakutan yayılım ve diğer hematolojik maligniteler ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur.

1992 yılında Burns ve arkadaşları, 30 yaş ve altında tanı alan 9 MF olgusundan oluşan bir seri paylaşmışlardır[253]. Tümöral evrede tanı alan bir olgu hariç diğer tüm olgular evre IB hastalık ile tanı almıştır. Ortalama 11 yıllık takip süresi sonunda hastaların hiçbirinde ekstrakutan yayılım, ikincil malignite gelişimi ve ölüm bildirilmemiş olup yazarlar erken başlangıçlı MF'nin prognostik bir öneminin olmadığını savunmuşlardır. 1997 yılında Zackheim ve arkadaşları lezyonları ilk kez 20 yaş öncesinde başlangıç gösteren, 24 olguluk geniş bir seri paylaşmışlardır[252]. Bu olgulardan 13 tanesine, 20 yaş öncesinde MF tanısı konulmuştur. Tamamı erken evrede tanı almış olan bu hastaların hiçbirinde 12 yıllık takip süresinde ileri evreye progresyon olmamıştır. 1999 yılında, Quaglino ve arkadaşları, erken başlangıçlı MF'nin prognozunu değerlendirmek amacıyla, o tarihe kadar literatürde bildirilmiş 20 yaş altında MF tanısı alan 42 olgu ve kendi merkezlerinde takip edilen 7 çocuk olguyu, 252 hastadan oluşan 20 yaş üzerinde tanı almış kendi MF hastalarından oluşan seri ile kıyaslamışlardır[240]. Yirmi yaş altında tanı alan olguların %90.5'inin erken evrede (evre IA %34.7, evre IB %36.7, evre IIA %19.1) başvurduğu belirlenmiştir. Hepsi literatürden derlenen olgulardan olmak üzere 4 çocuk olgu (%8.2) tümöral hastalık (evre IIB) evre tanı almıştır. Evre IA hastalıkla prezente olan çocuk olguların oranı (%34.7) erişkin dönemle (%18.6) kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.02$). Yirmi yaş altında tanı alan olguların takibi sırasında ikisi kendi merkezlerinde tanı almış hastalardan olmak üzere toplam 7 olguda (%16.3) evre progresyonu, 6 olguda (%12.2) ekstrakutan yayılım görülmüştür. Yazarlar iki grubu hastalık progresyon oranı, 5 ve 10 yıllık sağ kalım ve hastalıkla ilişkili mortalite açısından kıyaslamışlardır. Veriler çocukluk başlangıçlı hastalığın daha iyi seyir gösterdiğine işaret ediyor olmasına karşın, arada istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır[240]. Bununla birlikte bu çalışma literatürdeki farklı merkezlerden tanı almış, kutane lenfomalar ile ilgili bilgilerin sınırlı olduğu dönemdeki yayınlanmış eski hastaları da içerdiğinden erken başlangıçlı olguların prognozu hakkında ileri yorum yapmak güçtür.

İki binli yıllardan itibaren yapılan çalışmalarda ileri evreye geçiş gösteren ve mortaliteyle ilişkilendirilen pediatrik MF olgusu oranı giderek düşmüştür. Tan ve arkadaşları 2000 yılında 8 tanesi hipopigmente lezyonlarla başvuran, 20 yaş ve altında tanı alan toplam 9 hastalık MF serisi paylaşmışlardır[234]. Üçü evre IA, 6'sı evre IB hastalık döneminde tanı alan bu olguların ortalama 3 yıllık takip süresi sonunda hiçbirinde hastalık progresyonu

görülmemiştir. 2003 yılında İsrailden Ben-Amitai ve arkadaşları 18 yaş öncesinde tanı alan 10 olguluk MF serisi paylaşmıştır[236]. Olguların 5'i tek başına, 2 tanesi diğer varyantlarla birlikte hipopigmente lezyonlar göstermiştir. Altı olgu evre IA, 4 olgu evre IB hastalık ile tanı almış olup, ortalama 3.4 yıllık takip süresinde dermatopatik lenfadenopati gelişerek evre IIA'ya progresyon gösteren bir olgu haricinde progresyon izlenmemiştir. Wain ve arkadaşları 2003 yılında 16 yaş öncesinde başlangıç gösteren, 19 olgunun pediatrik dönemde, 15 olgunun erişkin dönemde MF tanısı tanı almış olduğu toplam 34 olguluk bir seri paylaşmış ve kendi sonuçlarını van Doorn ve arkadaşları tarafından bildirilmiş 309 olguluk seri ile kıyaslamışlardır[232]. Serideki tüm olgular erken evrede (%50'si evre IA, %47'si evre IB, %3'ü evre IIA) tanı almış olup hastalık progresyonu 5 yılda olguların %5'inde, 10 yılda %29'unda görülmüştür. Ortalama 6 yıllık takip süresinde, olguların büyük çoğunluğu (%85'i) evre I'in ilerisine progresyon göstermemiştir. Progresyon gösteren 5 olgudan, 2'sinde tümöral lezyon, 3'ünde eritrodermi gelişimi görülmüştür. Takip sürecinde kaybedilen iki olgudan biri Merkel hücreli kanserden diğeri MF ile ilişkili nedenlerle kaybedilmiştir. Toplam ve hastalığa spesifik sağ kalım, 5 ve 10 yılda sırasıyla %95 ve %93 olarak tespit edilmiştir. Hastalık seyrine etki eden faktörler değerlendirildiğinde, evre IA hastalık döneminde tanı almak, hipopigmente veya poikilodermik varyant ve lenfomatoid papülozisle birliktelik varlığı durumunda hastalığa spesifik sağ kalım daha yüksek, hastalık progresyonu ise daha düşük oranda bulunmuştur[232]. Elde edilen veriler van Doorn ve arkadaşlarının serisiyle kıyaslandığında yazarlar erken başlangıçlı MF'nin prognozunun erişkin döneme benzer olduğu sonucuna ulaşmışlardır[232].

2004 yılında Fink-Puches ve arkadaşları 20 yaş altında MF tanısı almış 24 olguyu paylaştıkları seride 13 olgu evre IA, 10 olgu evre IB, 1 olgu evre IIB aşamasında tanı almıştır ve takibi bulunan 17 olgunun 18 aylık takip süresinde sistemik tutulum veya hastalıktan ölüm görülmemiştir[193]. Kim ve arkadaşları 2009 yılında 20 yaş altında tanı alan 23 olguluk MF serisi paylaşmışlardır. Olguların tamamı evre I hastalık döneminde tanı almıştır. Takibi bulunan 18 olgunun, ortalama 90.4 aylık takibi sonunda deri lezyonlarında artış veya ekstrakutan yayılım gösteren olgu bulunmamaktadır. 2012 yılında Boccara ve arkadaşlarının çocuklardaki kutane hematolojik maligniteleri değerlendirdikleri seride 5 pediatrik MF olgusu bulunmakta olup, bir olgu büyük hücre transformasyonu ve nodal yayılım (evre IVA2) ile tanı almış ve allojenik kemik iliği transplantasyonu sonucu remisyona girmiştir[208]. Bu seride yer alan bir başka olgu ise, granülomatöz gevşek deri tanısı aldıktan 15 yıl sonra büyük hücre transformasyonu ve hastalık progresyonu (evre IV) sonucu kaybedilmiştir. Beş hastalık bu

seride, hastalıktan kaybedilen bu olgu dışında diğer olgularda tam remisyon sağlanmıştır. 2013 yılında Castano ve arkadaşları 50 tanesi hipopigmente MF varyantı ile uyumlu bulunan toplam 69 olguluk pediatrik MF serisinde hipopigmente MF'nin bu yaş grubundaki seyrini araştırmayı amaçlamışlardır[35]. Hipopigmente MF olgularından 35'inin takip verilerinin bulunduğu çalışmada, yamasal lezyonlar ile başvuran hiçbir olgu progresyon göstermemiştir. Yama ve plak lezyon birlikteliği gösteren bir olguda ise takipsiz kaldığı bir dönem sonrasında tümöral lezyon gelişimi izlenmiştir. Yazarlar, olguların çoğunun tedavi altındayken remisyon gösterdiğini, ancak tedaviye ara verildiğinde nüksün sık olduğuna vurgu yapmıştır[35]. 2014 yılında Hodak ve arkadaşları 18'i FMF, 32'si FMF-dışı tiplerden oluşan toplam 50 olguluk geniş bir pediatrik MF serisi sunmuşlardır[73]. Yirmi altı olgu (%52) evre IA, 17 olgu (%37) evre IB, 3 olgu (%6) evre IIA, 1 olgu (%2) evre IIB aşamasında tanı almış, 3 olgu unilezyonel MF olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuç MF'ye çocukluk döneminde klinik tipten bağımsız olarak büyük çoğunlukla erken aşamada tanı konulduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada 30 tane FMF-dışı MF hastasının ortalama 5 yıllık takibi yapıldığında sadece 1 olgu evre IA'dan IIA'ya progrese olmuştur. On dokuz FMF-dışı MF olgusunun (%59) deri lezyonlarında ise tam iyileşme sağlanmıştır. FMF hastalarının ortalama 2.5 yıllık takibi sırasında 1 olgu evre IA'dan IB'ye progresyon göstermiştir. Evre IIB ile tanı alan tek olgu kısmi remisyon göstermiş olup, 10 FMF olgusunda deri lezyonlarında tam iyileşme sağlanmıştır.

2017 yılında Cervini ve arkadaşlarının bildirdiği 14 olguluk pediatrik MF serisinde 2 olgu (%14.5) evre IA, 11 olgu (%78.5) evre IB, 1 olgu ise evre IVA2 hastalık ile tanı almıştır[241]. Olguların medyan 3 yıllık takibi sonunda ekstrakutan yayılım veya hastalıktan ölüm görülmemiştir. Üç olguda deri lezyonlarında artış görülmüştür. 2020 yılında Nasimi ve arkadaşları tarafından paylaşılan 30 olguluk pediatrik MF serisinde, evre IIB hastalık ile tanı alan bir olgu haricinde, tüm olgular evre I döneminde tanı almıştır[239]. Beş yıllık takip süresinin sonunda olguların %56.7'sinde deri lezyonlarında tam veya kısmi silinme sağlanmıştır. Ancak diğer olguların seyri hakkında veri sunulmamıştır. 2020 yılında Valencia Ocampo ve arkadaşları tarafından paylaşılan 23 olguluk seride, olguların %26.1'i evre IA, %73.9'u evre IB hastalık ile tanı almış olup, takibi bulunan olgulardan evre progresyonu gösteren olmamıştır[34].

Reiter ve arkadaşları Hodak ve arkadaşları tarafınca paylaşılan serideki 41 hastaya yeni tanı alan 30 hastanın da verilerini dahil ederek toplam 71 hastalık bir seri paylaşmışlardır[81]. Olguların %42'sinin FMF'ye ait özellikler gösterdiği seride yazarlar pediatrik FMF'nin seyrini

değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Altmış dokuz hastanın erken evre hastalık ile tanı aldığı seride ortalama 9.2 yıllık takip süresinde toplam 4 olguda evre progresyonu gelişmiş olup, ileri evreye progresyon gösteren her iki olgu da FMF varyantına aittir. Yazarlar uzun takip süresine karşın pediatrik MF'nin indolen seyrine ve pediatrik FMF'nin nadiren ileri evre progresyonu gösterebildiğine dikkat çekmişlerdir.

Literatürdeki tüm geniş serilerin sonuçları bir arada değerlendirildiğinde, doğrudan karşılaştırmalı çalışmalar fazla olmasa da pediatrik MF'nin prognozunun erişkin dönemden daha iyi olduğu görülmektedir[97, 193]. İlk yayınlarda bildirilen atipik seyirli pediatrik MF olgularının yanlış tanı almış diğer kutane T hücreli lenfoma grubundan olabileceğini düşünen yazarlar mevcuttur[193]. Sonraki yıllarda yayınlanan geniş seriler hastalığın iyi seyrini destekler niteliktedir. Prognoz en önemli belirleyicisi hastalık evresidir ve son yıllardaki çalışmalarda çocuk hastaların tamamına yakınının erken evrede (evre I ya da IIA) tanı aldığı görülmektedir. Jung ve arkadaşları tarafından hazırlanan derlemede tanı sırasında evre bilgisine ulaşabilen 522 pediatrik MF olgusundan %97.1'inin erken evre hastalık ile tanı aldığı belirtilmiştir[97]. Olguların takibi sırasında tedavi kesimi sonrası nüks sık karşılaşılan bir durum olmakla beraber evre progresyonu sık değildir. Evre progresyonu gösteren çocuk olguların önemli kısmında progresyon deri lezyonlarının yaygınlığının artması veya dermatopatik lenfadenopati gelişimi şeklindedir. Tümöral lezyon veya eritrodermi oluşması ya da ekstrakutan yayılım şeklinde ileri evre hastalık gelişimi pediatrik MF serilerinde az sayıda olguda bildirilmiş bir durumdur. Hodak ve arkadaşları kendi serileri dahil olmak üzere 17 erken evre pediatrik MF serisindeki toplam 241 hastadan sadece 8'inde (%3.3) ileri evreye (evre IIB ve üzeri) progresyon saptandığını belirtmişlerdir[73].

Hastalığın varyantlarının seyir üzerine etkisi incelendiğinde, erişkin dönemle benzer şekilde hipopigmente MF varlığının daha iyi prognozla ilişkili olduğu söylenebilir. İleri evre hastalık gelişimi hipopigmente MF olgularında nadiren bildirilmiş bir durumdur. Wain ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk dönemi başlangıçlı hastalarda görülen hipopigmente MF daha düşük hastalık progresyon riski ve artmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir[232]. Erişkin yaş grubunda iyi klinik seyirle ilişkilendirilmiş olan bir diğer varyant olan poikilodermik MF'nin çocukluk dönemindeki seyri ile ilişkili veriler çelişkilidir. Wain ve arkadaşlarının serisinde poikilodermik varyant iyi prognozla ilişkilendirilmiş olmasına karşın Virmani ve arkadaşlarının serisinde tüm poikilodermik MF olguları progresyon göstermiştir[232, 257]. Pediatrik FMF olguları incelendiğinde bunların tamamına yakınının erken FMF tanımına uyduğu ve erken evre

hastalıkla tanı aldığı görülmektedir[34, 73]. Hodak ve arkadaşlarının geniş serisinde tümöral hastalık gösteren bir FMF olgusu haricinde diğer olgular erken evrede tanı almıştır ve takip sürecinde evre IA'dan IB'ye progresyon gösteren bir olgu haricinde hastalık progresyonu görülmemiştir[73]. Jung ve arkadaşlarının derlemesinde de FMF'nin çocukluk döneminde hastalık progresyonu açısından risk göstergesi olmadığı ve 10 yıllık sağ kalımın diğer varyantlara kıyasla istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği belirtilmiştir[97].

Granülomatöz MF erişkin dönemde kötü prognozla ilişkilendirilmiş bir varyanttır. Çocukluk çağında bildirilmiş sınırlı hasta sayısı nedeniyle kesin yorum yapmak güç olmakla beraber, kas ve sinir invazyonu gösteren bir granülomatöz MF olgusu kaybedilmiştir[248]. Jung ve arkadaşları sağ kalıma etki eden faktörleri değerlendirdiklerinde tanıya kadar geçen zamanın uzun olmasını, granülomatöz gevşek deri, granülomatöz MF varlığı ve evre II hastalık aşamasında tanı almayı sağ kalım üzerine olumsuz belirteçler olarak değerlendirmişlerdir[97].

Büyük hücre transformasyonu

Hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilen özel bir histopatolojik görünüm olan büyük hücre transformasyonu MF'de tüm yaş gruplarında olumsuz prognostik faktörlerden biridir. Erişkin yaş grubuna ait serilerde sıklığı değişkenlik göstermektedir[38, 143, 166, 258]. Talpur ve arkadaşlarının bildirdiği 1263 hastalık seride %8.7, Agar ve arkadaşlarının 1502 hastalık serisinde ise %4.7 sıklıkta tespit edilmiştir[38, 166]. Hastalık evresine göre büyük hücre transformasyonunun görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir. Bir çalışmada erken evre hastalıkta biyopsilerde %1.4, evre IIB ve IV hastalıkta sırasıyla %27 ve %56-67 sıklıkta görülmüştür[143]. Buna karşılık çocukluk çağında bu histopatolojik tablo çok nadiren bildirilmiştir[32]. Literatürde sadece 7 olgu yer almaktadır. Erişkin dönemde büyük hücre transformasyonu gösteren olgulardan, CD30 belirtecinin pozitif saptandığı olguların belirtecin negatif saptandığı olgulara göre daha iyi seyirli olduğunun düşünülmesine karşın, çocukluk dönemindeki olgular için bu konu netlik kazanmış değildir[33]. Literatürde bildirilmiş çocuk olguların çoğu (n=4) klasik MF varyantındadır[259-262]. Buna karşılık büyük hücre transformasyonu gösteren iki olguda granülomatöz gevşek deri, bir olguda ise hipopigmente MF varyantı bulunmaktadır[208, 247, 263]. Jung ve arkadaşları geçmiş literatürü değerlendirdikleri makalalarında granülomatöz gevşek derinin büyük hücre transformasyonu için bir risk faktörü olduğunu öne sürmüşlerdir[97].

Pradhan ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çocuk hipopigmente MF olgusunda fototerapi altında gelişen plak lezyonda CD30- transformasyon saptanmıştır[263]. Bu hastada tedaviye potent topikal kortikosteroid eklenmesiyle tam yanıt elde edilmiştir. Gross ve arkadaşları tarafından paylaşılan transforme-granümatöz gevşek deri olgusu allogenik kemik iliği transplantasyonu sonrası pnömoni nedeniyle, Boccara ve arkadaşları tarafından sunulan transforme-granümatöz gevşek deri olgusu ise hastalık progresyonu nedeniyle kaybedilmiştir[208, 247]. Literatürdeki transformasyon gösteren klasik MF'li diğer 4 çocuk olgudan ikisinde allogenik kemik iliği transplantasyonu tedavisi uygulanmış olup bu olguların tamamının bildiri sırasında hayatta olduğuna dikkat çekilmiştir[260, 262]. Plak tipi lezyonlarında (T2N0) odaksal CD30+ transformasyon gösteren bir çocuk olguda (T2N0) hastalık topikal kortikosteroid ve nitrojen mustard tedavileriyle kısmen kontrol altına alınabilmiştir[261]. Tümöral lezyonlar ile başvuran bir başka çocuk MF'li olguda ise PUVA, interferon-alfa ve lokalize radyoterapi tedavilerinin birlikte kullanılması ile tama yakın yanıt alınmıştır[259].

2.e.4 Pediatrik mikozis fungoideste tedavi

Çocukluk çağında ortaya çıkan MF'nin seyrinin erişkin dönemden farklı olduğu bilinmekle birlikte halen tedavisi için ayrı bir kılavuz bulunmamaktadır. Pediatrik MF hastaları için tedavi yaklaşımı, olgu serilerindeki bilgilerin yanı sıra erişkin kılavuzlarından ve erişkin hastalardaki deneyimlerden elde edilen verilerle şekillendirilmektedir. Daha iyi seyirli olduğu bilinen çocuk hastalarda tedavinin amacı, minimum toksisite ile remisyonu sağlamaktır. Literatürde bildirilmiş pediatrik MF olgularının %95'inden fazlası erken evrededir, bu nedenle deriye yönelik tedaviler en sık kullanılan tedavi seçeneğini oluşturmaktadır[33, 80, 96].

Pediatrik MF'de tedavi konulu bir literatür derlemesinde, fototerapinin bildirilen olguların yaklaşık %68'inde uygulanmış olup, en sık kullanılan tedavi seçeneğini oluşturduğu belirtilmiştir[33]. Fototerapi MF'de başlıca dar-bant UVB, geniş bant-UVB, PUVA, banyo PUVA ve doğal güneş ışığıyla güneşlenme şeklinde uygulanabilir. Dar-bant UVB yaygın lezyonlu çocuklarda en sık ve ilk basamakta seçilen fototerapi yöntemini oluşturmaktadır[237, 244]. Bununla birlikte etkinliği klinik tipe göre değişmektedir. Hipopigmente MF olgularında db-UVB yanıtının iyi olduğuna, buna karşılık FMF'de zayıf olabileceğine dair veriler mevcuttur[33, 81, 244]. PUVA, db-UVB tedavisine yanıtı olmayan olgularda ikinci seçenek olarak veya FMF olgularında ilk basamakta seçilmektedir[33, 81]. Fototerapi MF'de etkinliği yüksek,

iyi tolere edilen ancak tedavi kesimi sonrası nüksün sık olduğu bir tedavi yöntemidir. Literatürdeki fototerapi ile tedavi edilmiş 168 pediatrik MF olgusunun sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada olguların %36'sında tam yanıt şeklinde olmak üzere toplam %77'sinde kısmi veya tam yanıt alındığı görülmüştür[33]. PUVA tedavisi alan olgularda yanıt oranı (%88) db-UVB alan olgularla (%71) kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. Çocukluk çağında fototerapi etkinliğinin değerlendirildiği 28 hastalık bir çalışmada, PUVA ile yanıt oranının daha yüksek, tedavi kesildikten sonra yeni bir kür ihtiyacının daha düşük olduğu ve sonraki fototerapi kürü gerekliliğine kadar gereken sürenin de daha uzun olduğunu tespit edilmiştir[264]. db-UVB alan hasta grubunda olguların %33'ünde tam remisyon, %47'sinde kısmi remisyon saptanırken PUVA hasta grubunda olguların %67'sinde tam remisyon, %33'ünde kısmi remisyon görülmüştür. Dolayısıyla PUVA ile tam remisyon oranı db-UVB'ye göre oldukça yüksek bulunmuştur. Olguların takibi sırasında, başlangıçta iyi yanıt veren db-UVB hastalarının %58'sinde ortalama 4 ay sonra, PUVA hastalarının ise %50'sinde ortalama 45 ay sonra yeni bir fototerapi kürü uygulanması ihtiyacı doğmuştur[264]. Bu açıdan her iki tedavi yönteminin de çocukluk dönemindeki etkisinin uzun süreli olmadığı görülmektedir. Öte yandan fototerapi tipinin seçiminde özellikle lezyonların kalınlığı (yama ya da plak lezyonların baskınlığı) rol oynadığından retrospektif çalışmalar ile iki yöntemin etkinliğini kıyaslamamanın güç olduğu unutulmamalıdır.

PUVA ile tedaviye yanıt oranları daha yüksek ve elde edilen remisyon daha uzun süre korunuyor olmasına karşın, dar-bant UVB daha güvenli yan etki profili nedeniyle özellikle yamasal lezyonların ön planda olduğu pediatrik MF olgularında ilk seçenek olarak tercih edilen tedavidir[96, 237]. PUVA tedavisinin geç dönemde katarakt ve ikincil deri kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir[184, 265]. Bu durum özellikle çocuklar için kritik öneme sahiptir. Buna karşılık db-UVB ile artmış ikincil malignite riski bulunmadığı düşünülmektedir[265]. PUVA tedavisi sonrası 24 saat boyunca UV ışınlarına karşı koruyucu gözlük kullanılması önerilmektedir. İngiliz Fototerapi Grubu, göz korumasına yeterli özenin gösterilemeyeceği gerekçesiyle oral psoralenlerin 10 yaş altında kullanılmasını önermemektedir[266]. Banyo PUVA'nın, pediatrik hasta grubunda daha güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği, ancak literatürde bildirilmiş sınırlı sayıdaki olgudan elde edilen verilerin MF'deki etkinliği konusunda kesin sonuçlar çıkarmak için yeterli olmadığı belirtilmiştir[33, 81].

Topikal ajanlar erken evre pediatrik MF tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Topikal kortikosteroidler bu grupta en sık tercih edilen ilaç olmasına karşın, literatürdeki hastaların

birçoğunda sıklıkla fototerapi ve diğer topikal ajanlarla kombine şekilde kullanılmış olup, sadece %9 oranında monoterapi şeklinde tercih edilmiştir[33]. Tek ilaç olarak uygulanan topikal kortikosteroidlerin monoterapi şeklindeki tedavi etkinliği yaklaşık %60'tır[98]. Bununla birlikte daha çok sınırlı lezyonlu hastalarda kullanıldığı için diğer tedaviler ile kıyaslama yapmak mümkün görünmemektedir. Topikal kortikosteroid tedavisinin sonlandırılması sonrası nüks sık görülen bir durum olup, kliniğimizden yapılan bir çalışmaya göre olguların %43'ünde nüks görülmektedir[98]. Topikal retinoidler (retinoik asit, tazaroten, beksaroten) ve topikal nitrojen mustard çocukluk döneminde diğer kullanılmış tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır[98, 244]. Ancak geçmiş olgu bildirilerinde bu ilaçlar hastaların büyük bir kısmında diğer ajanlarla kombine şekilde kullanılmışlardır. Dolayısıyla etkinlikleri netleşmemiştir. Lokal radyoterapi, sınırlı sayıda çocuk olguda uygulanmış bir yöntem olup, çoğunlukla MF'nin tümöral lezyonlarına yönelik kullanılmıştır[33, 232, 259]. Bir adet unilezyonel MF olgusunda radyoterapi sonrası tam iyileşme sağlanmıştır[267].

Sistemik retinoid tedavisi, erişkin dönemdeki MF hastalarında etkinliği kanıtlanmış ve sık kullanılan bir tedavi seçeneği olmasına karşın, pediatrik dönemde az sayıda olguda uygulanmıştır[97, 241, 268]. İnterferon-alfa tedavisi de çocukluk çağında nadiren kullanılmış bir diğer tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Bildirilen çocuk olguların tamamında interferon-alfa, fototerapi başta olmak üzere diğer ajanlarla kombine edilerek kullanılmıştır[33, 244]. Bir çalışmada interferon tedavisi kullanılan 6 olgudan 4'ünde tam yanıt alınmıştır[244]. Büyük hücre transformasyonu gösteren tümöral evre pediatrik MF olgusunda, interferon-alfa, PUVA ve tümöral lezyonlara yönelik lokalize radyoterapi kombinasyonu ile olumlu yanıt alınmıştır[259]. Brentuksimab vedotininin, çocukluk döneminde Hodgkin lenfoma ve sistemik anaplastik büyük hücreli lenfomada kullanımıyla ilişkili veriler olmasına karşın, bu dönemde sadece bir MF olgusuna uygulanmış olup tedavi sonrası remisyona giren olguya allojenik kemik iliği transplantasyonu uygulanmıştır [247]. Deri lezyonlarında tam remisyon sağlanmış olmasına karşın olgu transplantasyon ilişkili komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir.

Pediatrik MF tedavisi ile ilgili tüm literatür değerlendirildiğinde ana yaklaşımın erişkin dönem ile benzer olduğu görülmektedir. Ancak hastalığın çocukluk döneminde görece daha iyi seyir göstermesi ve bu yaş grubunda bazı tedavilerin yan etkilerinin daha fazla olma olasılığı hastalara yaklaşımı etkilemektedir.

V. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2007-Eylül 2021 tarihleri arasında klinik ve/veya histolojik olarak ilk kez MF tanısı konulan veya daha önce kliniğimizde MF tanısı konulup bu tarihlerde en az bir kez kontrole gelen ardışık hastalar çalışmaya alındı. Klinik olarak MF kuşkusu uyandırmasına karşın tanının histopatolojik olarak doğrulanamadığı hastalar ve Sezary sendromu olarak değerlendirilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 'Mikozis Fungoides takip polikliniği'ndeki tanısı kesinleşmiş tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarında yer alan demografik bilgiler, tanı için geçen süre, sistemik/dermatolojik muayene bulguları, MF'nin belirlenmiş klinik ve histopatolojik tipleri, evreleme durumu gibi ilk muayene sırasındaki bulguları ile birlikte remisyon oranı ve evre değişimi dahil olmak üzere takip bulguları değerlendirildi.

Hastalar lezyonlarının başlangıç dönemindeki ve tanı sırasındaki yaşlarına göre 3 gruba ayrıldı. İki ana grubu şikayetleri pediatrik dönemde (18 yaş ve öncesi) başlayıp bu dönemde MF tanısı alan hastalar ve pediatrik dönemde MF'ye ait deri lezyonlarının başladığı şeklinde öyküsü olan ancak erişkin dönemde (19 yaş ve sonrası) tanı alan hastalar oluşturdu. Her iki grupta Pimpinelli ve arkadaşları tarafından erken MF tanısı için önerilen tanısal algoritma uygulanarak tanının verifiye edilmesi sağlandı[11]. Erişkin dönem başlangıçlı hastalardan oluşan üçüncü grubun verileri kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Hastalardan alınan öyküye göre lezyonların başlangıcı sırasındaki ve tanı sırasındaki yaşları kaydedildi. Lezyonların başlangıcı ve tanı konması arasında geçen süre, tanıda gecikme süresi olarak değerlendirildi ve ay olarak hesaplandı. Lezyonların başlangıç tarihinin sadece yıl olarak kaydedilebildiği olgularda, o yılın Aralık ayında başlangıç göstermiş gibi değerlendirilerek hesaplama yapıldı. Tanı konulduğu sırada MF'nin lezyon yaygınlığı ve lezyonların yerleştiği bölgeler belirlendi. Ayrıca lezyonların temel klinik özellikleri (yama, plak, tümör, eritrodermi), varsa MF tipleri ile ilişkili olabilecek diğer bulgular ve klinik ve/veya histopatolojik olarak hangi alt tipten/tiplerden olduğu kaydedildi. Tanı sırasında birden fazla klinik tipe ait bulgu gösteren olgular veya takibinde yeni bir klinik tipe ait özelliklerin geliştiği olgularda klinik tip bu varyantların birlikteliği şeklinde değerlendirildi. Her hasta grubunda hastalığın her bir klinik tipi için sıklık (frekans) verisi elde edildi. Tüm olgularda tanı sırasındaki evre değerlendirildi. Evreleme için günümüzde güncel ve yaygın olarak

kullanılmakta olan TNMB evreleme sistemi kullanıldı[138]. Evre IA, IB ve IIA erken evre hastalık; IIB, III ve IV geç (ileri) evre hastalık olarak gruplandırıldı.

İlk muayene ile son muayene arasında geçen süre ‘takip süresi’ olarak belirlendi ve ay olarak kaydedildi. Genel evre progresyonu ve ileri evreye progresyon en az 3 ay takibi olan olgularda değerlendirildi. Her üç grupta da erken evrede tanı almış olgular ileri evreye (evre IIB ve üzerine) progresyon yönünden değerlendirildi ve olguların progrese olduğu son evre not edildi. Yine her üç grupta ileri evrede (evre IIB ve üzerinde) tanı almış olgularda eğer evre progresyonu görüldüyse bu durum da ileri evreye progresyon olarak değerlendirildi ve progrese olduğu evre not edildi. Pediatrik MF ve pediatrik başlangıçlı MF hasta serilerindeki erken ya da ileri evrede tanı almış tüm hastalarda tanı sırasındaki evrede herhangi bir ilerleme genel evre progresyonu olarak kabul edilerek sıklığı tespit edildi. Erişkin dönem başlangıçlı hastalarda ise bu değerlendirme yapılmadı.

Pediatrik dönemde tanı alan ve pediatrik başlangıç gösteren MF hastalarından en az 1 aylık takibi bulunanların son kontroldeki lezyon durumu tedaviden bağımsız olarak not edildi. Başvuru sırasındaki lezyon durumu ile karşılaştırılarak, tam remisyon, kısmi remisyon, stabil kalma ve progresif hastalık şeklinde gruplanarak olguların son durumu değerlendirildi[269]. Buradaki değerlendirme hastaların rutin takibinde mSWAT skoru hesaplanmamış olması nedeniyle hastaların dosyalarından edinilen verilere göre kısmen sübjektif bir şekilde gerçekleştirildi[270]. Son kontrolde lezyonlarının tamamında silinme izlenen olgular tam remisyon, lezyonlarında en az %50’lik silinme izlenen olgular parsiyel remisyon olarak değerlendirildi. Lezyonlarında %50’den az miktarda silinme veya %25’e kadar artış izlenen olgular stabil hastalık, lezyonlarında %25’ten fazla artış veya TNMB evre progresyonu gösteren olgular progresif hastalık olarak değerlendirildi.

Her üç gruptaki cinsiyet oranı, hastalık başlangıç yaşı ve tanıda gecikme süresi ile ilgili sonuçlar birbirleriyle kıyaslandı. Hastalığın her bir klinik tipinin görülme sıklığı açısından bu üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunup bulunmadığı değerlendirildi. Üç grup arasında erken ve geç evrede tanı almış hastaların oranları, ileri evreye progresyon oranları ve tüm hastalık süresi boyunca (tanı veya takip sürecinde) ileri evreye geçiş gösteren hasta oranları birbiriyle karşılaştırıldı. Ek olarak pediatrik MF ve pediatrik başlangıçlı MF hasta serileri genel evre progresyonu açısından birbiriyle kıyaslandı. Ayrıca bu iki hasta grubu tam

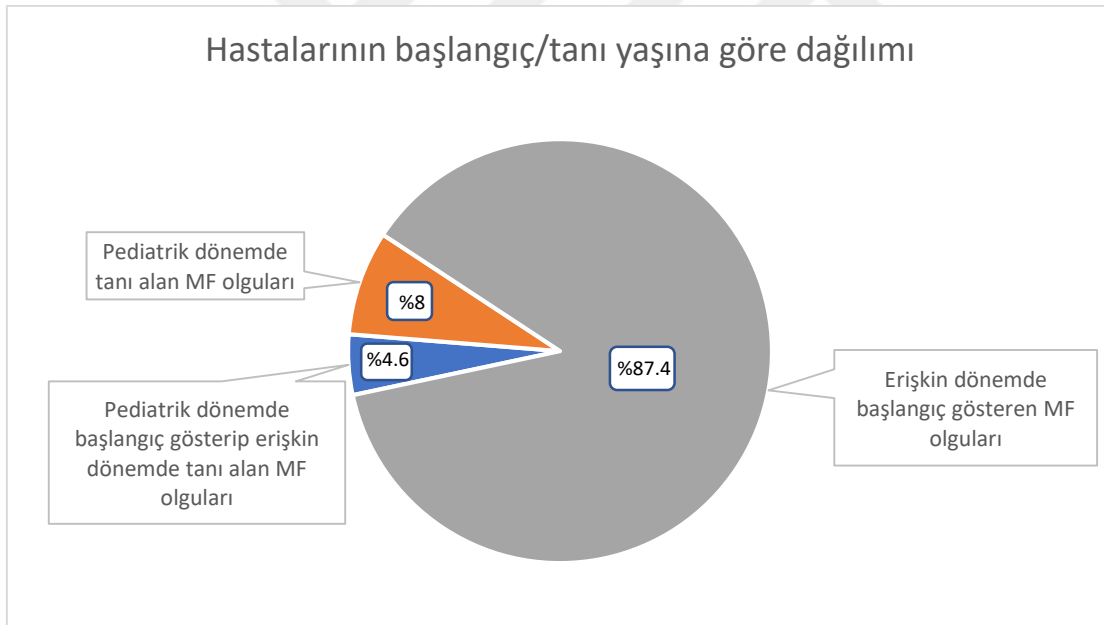
remisyon, parsiyel remisyon, stabil hastalık ve progresif hastalık oranları açısından birbirleriyle kıyaslandı.

Hastaların bulguları “SPSS for Windows” programına kaydedildi ve tanımlayıcı istatistiksel veriler elde edildi. Tanımlayıcı verilerin istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en az-en çok (minimum-maksimum), oran ve frekans değerleri kullanıldı. Tanımlanan üç grubun klinik özellikleri ve hastalık seyrine ait verileri karşılaştırmalı istatistiksel analizler uygulanarak birbirleriyle kıyaslandı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney u testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanıldı. Elde edilen veriler literatür ışığında tartışıldı.

VI. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, ‘Mikozis Fungoides takip polikliniği’nde 2007-2021 yılları arasında izlenen toplam 651 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar içinde pediatrik dönemde (18 yaş ve öncesi) MF tanısı alan 52 hasta bulunmaktaydı. Otuz hastada kesin tanı erişkin dönemde (19 yaş ve sonrasında) konulabilmiş olmasına karşın alınan öyküye göre MF lezyonları çocukluk döneminde başlamıştı. Beş yüz altmış dokuz hastanın ise şikayetleri erişkin dönemde başlangıç göstermişti. Pediatrik MF oranı tanının 18 yaş ve öncesinde kesinleştirilebildiği olgular ile sınırlandırılacak olursa %8 olarak saptandı (Şekil 1). Eğer hastalık bulgularının çocukluk döneminde başladığı ancak tanının erişkin döneme geciktiği olgular da bunlar ile birlikte değerlendirilirse çocukluk döneminde başlayan MF oranı %12.6 olarak bulundu (Şekil 1).

Şekil 1. Serimizdeki MF olgularının hastalık başlangıcı ve tanı yaşına göre dağılımı



MF: Mikozis fungoides

Pediatrik MF hastalarının tanı zamanı 1996 ve 2021 yılları arasındaki 26 yıllık periyodu kapsamaktaydı ve çalışmaya tüm yeni (ardışık) hastaların dahil edildiği 2007-2021 yılları arasında yıllık hasta sayısı 0-7 (tüm hastaların %0-13.5'i) arasında değişiyordu (Şekil 2).

Şekil 2. Pediatrik dönemde tanı alan MF olgularının tanı yılına göre dağılımı



Serimizdeki pediatrik MF olgularında hastalık başlangıç yaşı 1-16 yaş arasında değişmekte olup ortalama başlangıç yaşı 7.5 idi (Tablo 6). Bu grupta hastalık başlangıcı ve tanı arasındaki gecikme süresi 1 ay ile 168 ay arasında değişkenlik gösteriyor olup tanıda ortalama 28.5 aylık gecikme yaşandığı saptandı. Ortalama tanı yaşı 9.8, medyan tanı yaşı 10 idi. Çocuk olguların cinsiyet açısından dağılımı incelendiğinde erkek/kadın oranı 1.36 olarak bulundu.

Tablo 6. Pediatrik dönemde tanı alan MF olgularına ait demografik bilgiler, tanı sırasındaki hastalık evresi ve lezyon dağılımı

Pediatrik MF		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
MF başlangıç yaşı		1.0 - 16.0	7.5	7.5	± 3.3
MF tanı yaşı		2.0 - 18.0	10.0	9.8	± 4.0
Cinsiyet	Kadın			22	%42.3
	Erkek			30	%57.7
Tanı gecikme süresi		1.0 - 168.0	18.0	28.5	± 32.3
Takip süresi		1.0 - 189.0	41.0	60.9	± 52.3
Tanı sırasında evre	IA			34	%65.4
	IB			17	%32.7
	IIA			1	%1.9
Lezyon dağılımı					
Gövde				43	%82.7
Alt ekstremité				37	%71.2
Üst ekstremité				27	%51.9
Baş-boyun				6	%11.5

Min: minimum, Mak: maksimum, Ort: ortalama, ss: standart sapma

Serimizdeki pediatrik MF olgularının tamamı erken evrede (evre IIA ve öncesi) tanı almış olup olguların %65.4'ü evre IA ve %32.7'si evre IB olarak değerlendirilmişti (Tablo 6). Bir olguda ise tanı sırasında dermatopatik lenfadenopati saptanmış ve evre IIA hastalık olarak değerlendirilmişti. Dört olgu (%7.7) ise tek lezyon ile tanı almıştı (ünilezyonel MF). Lezyon dağılımı açısından değerlendirildiğinde gövde (%82.7) ve alt ekstremiteler (%71.9) hastalığın en sık görülen yerleşim alanlarını oluşturdu. Baş-boyun tutulumu ise 6 olguda görüldü (Tablo 6).

Çocuk olgular hastalığın klinik tipleri açısından değerlendirildiğinde klasik MF'ye ait lezyonlar toplam 32'sinde (%61.5'inde) saptandı ve hastalığın en sık karşılaşılan klinik tipini oluşturdu (Tablo 7). Bununla birlikte klasik MF lezyonları sadece 12 olguda (%23.1) tek başına görüldü. Diğer 20 olguda ise klasik MF'ye hipopigmente lezyonlar (n=15, %28.8) başta olmak üzere diğer klinik tipler (folikülotropik, purpurik, hiperpigmente, pigmente purpurik dermatoz-benzeri, pitriazis likenoides-benzeri) eşlik etmekteydi. Klasik MF'ye ait lezyonlar 8 olguda sadece yamasal, 15 olguda yama ve plak, 9 olguda ise sadece plak karakterinde idi (Tablo 7). Serimizdeki 27 olgu (%51.9) tek klinik tipe ait lezyonlar göstermekte iken, toplam 25 olguda (%48.1) birden fazla klinik tipe ait lezyonlar bir arada görüldü.

Tablo 7. Pediatrik dönemde tanı alan MF olgularının klinik tipleri

<i>Pediatrik MF</i>	n	%
<i>Klinik Varyantlar</i>		
Klasik-yama	23	%44.2
Klasik-plak	24	%46.2
Klasik MF	32	%61.5
Hipopigmente	29	%55.8
Folikülotropik	9	%17.3
Purpurik	4	%7.7
Granülomatöz	1	%1.9
Hiperpigmente	1	%1.9
Pigmente purpurik dermatoz benzeri	1	%1.9
Pitriazis likenoides benzeri	1	%1.9

Pediyatrik MF grubunda hipopigmente lezyonlar hastalığın ikinci sık karşılaşılan tipini oluşturdu ve toplam 29 olguda (%55.8) görüldü (Tablo 7). FMF'ye ait lezyonlara toplam 9 çocuk olguda (%17.3) rastlandı, bu olgulardan 4'ünde hipopigmente lezyonlar eşlik etmekteydi. Bu olgularda MF'ye ait lezyonlar sıklıkla hipopigmente zemin üzerinde yerleşen ve kıl kaybı gösteren foliküler papüler lezyonlar şeklindeydi. Bir FMF olgusu alın ve saçlı deride yerleşim gösteren saç kaybına neden olan soliter plak lezyon ile tanı aldı. Diğer olgularda ise foliküler belirginleşme gösteren eritemli yama/ince plak lezyonlar, kıl kaybı gösteren yama/ince plaklar, kümelenen foliküler papüller, keratozis pilaris veya liken spinulozus benzeri lezyonlar ve komedonal lezyonlar FMF'ye ait kaydedilmiş bulguları. Purpurik MF 4 (%7.7) olguda, pigmente purpurik dermatoz-benzeri MF 1 (%1.9) olguda, pitriazis likenoides-benzeri MF 1 (%1.9) olguda, hiperpigmente MF 1 (%1.9) olguda, granümatöz MF 1 (%1.9) olguda görülerek daha nadir karşılaşılan klinik tipleri oluşturdu. Purpurik lezyonlar sadece bir olguda tek başına görülürken, diğer olgularda purpurik görünüm klasik (n=2) ya da hipopigmente (n=1) MF lezyonlarına eşlik etmekteydi. Pigmente purpurik dermatoz-benzeri, pitriazis likenoides-benzeri ve hiperpigmente MF olgularında ise beraberinde başka bölgelerde klasik MF'ye ait lezyonlar bulunmaktaydı. Toplam dört olgu tek lezyon (ünilezyonel MF) ile prezente oldu. Bu olgulardan ikisinde lezyonlar hipopigmente yama karakterindeyken, bir olguda klasik MF ile uyumlu plak lezyon, diğer bir olguda ise FMF ile uyumlu lezyon vardı.

Serimizdeki 52 çocuk olgudan 49'unun takibi yapılmıştı. Bu olguların takip süresi 1-189 ay arasında değişmekteydi ve ortalama takip süresi 60.8 ay olarak saptandı. Üç olgunun ise tanı konulduktan sonra merkezimize başka başvurusu olmamıştı. Takipli olguların son muayenesi sırasında saptanan lezyon yaygınlık durumu, hastaların başlangıçtaki muayene bulgularıyla kıyaslandığında 25 olguda tam remisyon, 16 olguda kısmi remisyon, 5 olguda stabil hastalık olduğu belirlenirken 3 olguda progresif hastalık söz konusuydu (Tablo 8).

İleri evreye progresyon (evre IIB ve üzerine progresyon) ve genel evre progresyonu (tanı sırasındaki evreye kıyasla ilerlemesi) sadece 3 ay ve üzerinde takibi bulunan ve takip süresi 3-189 ay arasında değişen 48 çocuk olguda (ortalama takip süresi 62.10 ay) değerlendirildi. Genel evre progresyonu 2 olguda saptanırken, ileri evreye progresyon hiçbir hastada görülmedi. Evre IA ile tanı alan bir olguda deri lezyonlarının yaygınlaşması sonucu evre IB'ye progresyon izlendi. Evre IB ile tanı alan bir olguda ise takibi sırasında dermatopatik lenfadenopati gelişmesiyle evre IIA'ya progresyon görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Pediatrik dönemde tanı alan MF olgularında seyir ve prognoz

<i>Pediatric MF</i>		n	%
Son kontrolde lezyonsuzluk	(-)	24	%49.0
	(+)	25	%51.0
	<i>Takipsiz</i>	3	
KR/PR/SH/PH	KR	25	%51.0
	PR	16	%32.7
	SH	5	%10.2
	PH	3	%6.1
	<i>Takipsiz</i>	3	
Genel evre ilerlemesi	Yok	46	%95.8
(>3 ay takibi olan hastalarda)	Var	2	%4.2

KR: Komplet remisyon, PR: Parsiyel remisyon, SH: Stabil hastalık, PH: Progresif hastalık

Serimizde toplam 30 hastada (%4.6) MF'ye ait deri lezyonlarının 18 yaş ve öncesinde başladığı öyküsü bulunurken tanıları erişkin dönemde konulabilmişti. Bu pediatrik başlangıçlı erişkin olgularda hastalık başlangıç yaşı 6-18 arasında değişmekteydi ve ortalama başlangıç yaşı 14.2 olarak bulundu (Tablo 9). Hastalık başlangıcı ve tanı konması arasındaki gecikme süresi 24 ile 552 ay arasında değişmekteydi ve bu grupta tanıda ortalama 197.5 aylık gecikme yaşandığı saptandı. Hastalık tanı yaşı ise 19-52 arasında değişkenlik göstermekteydi ve ortalama tanı yaşı 30.7 olarak bulundu. Bu hasta grubunda erkek/kadın oranı 0.88 olarak saptandı.

Çocukluk dönemi başlangıçlı erişkin hastalardan oluşan grupta sekiz olgu (%26.7) evre IA, 18 olgu (%60) evre IB, 3 olgu (%10) ise evre IIA'da olmak üzere hastaların 29'u (%96.7) erken evrede tanı aldı. Bir olgu ileri evrede (eritrodermik MF: evre IIIA) tanı aldı. Olguların büyük çoğunluğunda (%80'inde) MF lezyonları yaygın dağılım gösterdi. Soliter lezyon ile başvuran MF olgusu ise yoktu. Lezyon dağılımı açısından değerlendirildiğinde gövde yerleşimi bir olgu haricinde bu gruptaki olguların tamamında (%96.7) görüldü. Alt ekstremitte (%80) ve üst ekstremitte (%73.3) hastalığın diğer sık görülen yerleşim alanlarını oluşturmaktaydı. Baş-boyun tutulumu ise hastaların %16.7'sinde vardı (Tablo 9).

Tablo 9. Pediatrik başlangıçlı erişkin MF olgularına ilişkin demografik bilgiler, tanı sırasında hastalık evresi ve lezyon dağılımı

<i>Pediatrik Başlangıçlı MF</i>		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Cinsiyet	Kadın			16	%53.3
	Erkek			14	%46.7
MF başlangıç yaşı		6.0 - 18.0	16.0	14.2	± 4.1
MF tanı yaşı		19.0 - 52.0	27.5	30.7	± 10.1
Tanı gecikme süresi		24.0 - 552.0	162.0	197.5	± 141.8
Takip süresi		1.0 - 284.0	58.0	64.9	± 58.9
<i>Lezyon dağılımı</i>					
Gövde				29	%96.7
Alt ekstremité				24	%80.0
Üst ekstremité				22	%73.3
Baş-boyun				5	%16.7
Tanı Sırasında Evre	IA			8	%26.7
	IB			18	%60.0
	IIA			3	%10.0
	IIIA			1	%3.3

Min: minimum, Mak: maksimum, Ort: ortalama, ss: standart sapma

Bu grup MF'nin tipleri açısından değerlendirildiğinde klasik tipten lezyonlar toplam 25 olguda (%83.3'ünde) görüldü ve hastalığın en sık karşılaşılan klinik tipini oluşturdu (Tablo 10). Sekiz olgu sadece yamasal lezyonlar ile, 13 olgu yama ve plak karakterindeki lezyonlar ile, 4 olgu ise sadece plak karakterinde klasik lezyonlar ile tanı almıştı. Klasik MF'ye ait lezyonlar 17 olguda (%56.7) tek başına görülmekteyken, 8 olguda diğer klinik tipler eşlik etmekteydi. Poikilodermik (n=6), hipopigmente (n=2) ve pitriazis-likenoide benzeri (n=1) lezyonlar klasik MF'ye eşlik eden diğer klinik varyantlardı (Tablo 10).

Bu grupta poikilodermik lezyonlar 6 olguda (%20) tespit edildi ve hastalığın ikinci en sık karşılaşılan klinik tipini oluşturdu. Olguların tamamında poikilodermik lezyonlara klasik tipte lezyonlar eşlik etmekteydi, bir olguda ise ek olarak hipopigmente lezyonlar da izlendi. Poikilodermik lezyonlar gösteren hastaların tanıda gecikme süresi göstermeyen olgulara göre daha uzun bulundu. Poikilodermik lezyonları bulunan olgularda başlangıç ile tanı konması arası ortalama gecikme süresi 213.8 ay iken, poikilodermik lezyon olmayan hastalarda bu süre 193.4 ay olarak saptandı. Folikülotropik lezyonlar 3 olguda görüldü. Folikülotropik lezyonlar gösteren bir olgu eritrodermi ile prezente oldu. Folikülotropik MF olgularının hiçbirinde hipopigmente lezyonlar eşlik etmiyordu. Hipopigmente lezyonlar toplam 3 olguda (%10)

saptandı. Pitriazis likenoides-benzeri MF (%3.3) ve granülomatöz MF (%3.3) ise birer olguda saptandı.

Tablo 10. Pediatrik başlangıçlı olup erişkin dönemde tanı alan MF olgularında saptanan klinik tipler

<i>Pediatrik Başlangıçlı MF</i>	n	%
<i>Klinik Varyantlar</i>		
Klasik-yama	21	70.0%
Klasik-plak	17	56.7%
Klasik MF	25	83.3%
Poikilodermik	6	20.0%
Folikülotropik	3	10.0%
Hipopigmente	3	10.0%
Eritrodermik	1	3.3%
Granülomatöz	1	3.3%
Pitriazis likenoides benzeri	1	3.3%

Otuz pediatrik başlangıçlı erişkin MF olgusundan 29'u 1-284 ay arasında takip edilmiş olup ortalama takip süresi 64.9 ay olarak saptandı (Tablo 9). Bu olgulardan 6 tanesinde (%20.7) tam remisyon, 15'inde (%51.7) parsiyel remisyon, 5'inde (%17.2) stabil hastalık, 3'ünde (%10.3) ise progresif hastalık görüldü (Tablo 11).

En az 3 ay takibi bulunan ve ortalama takip süresi 67.25 ay olan 28 olgu değerlendirildiğinde evre IIA'dan evre IIB'ye progresyon şeklinde olmak üzere bir olguda ileri evreye progresyon saptandı. Genel evre ilerlemesi ise bu olgu dışında iki olguda daha görüldü. Evre IA ile tanı alan bir olguda deri lezyonlarının yaygınlaşmasıyla evre IB'ye progresyon, diğer bir olguda ise dermatopatik lenfadenopati gelişmesiyle birlikte evre IB'den evre IIA'ya progresyon görüldü.

Tablo 11. Pediatrik olgular ve pediatrik başlangıçlı erişkin MF olgularının lezyon dağılımı, son kontrolde lezyon durumu ve evre ilerlemesi açısından kıyaslanması

		Pediatrik MF		Pediatrik başlangıçlı MF		p
		n	%	n	%	
Lezyon Dağılımı						
Baş-boyun		6	%11.5	5	%16.7	0.512 X ²
Gövde		43	%82.7	29	%96.7	0.063 X ²
Üst ekstremité		27	%51.9	22	%73.3	0.057 X ²
Alt ekstremité		37	%71.2	24	%80.0	0.377 X ²
Son kontrolde lezyonsuzluk	(-)	24	%49.0	23	%79.3	0.008 X ²
	(+)	25	%51.0	6	%20.7	
	<i>Takipsiz</i>	3		1		
KR/PR/SH/PH	KR	25	%51.0	6	%20.7	0.008 X ²
	PH	3	%6.1	3	%10.3	0.499 X ²
	PR	16	%32.7	15	%51.7	0.096 X ²
	SH	5	%10.2	5	%17.2	0.369 X ²
	<i>Takipsiz</i>	3		1		
Genel evre ilerlemesi	Yok	46	%95.8	25	%89.3	0.351 X ²
(>3 ay takip süresi olanlar)	Var	2	%4.2	3	%10.7	

X² Ki-kare testi (Fischer testi)

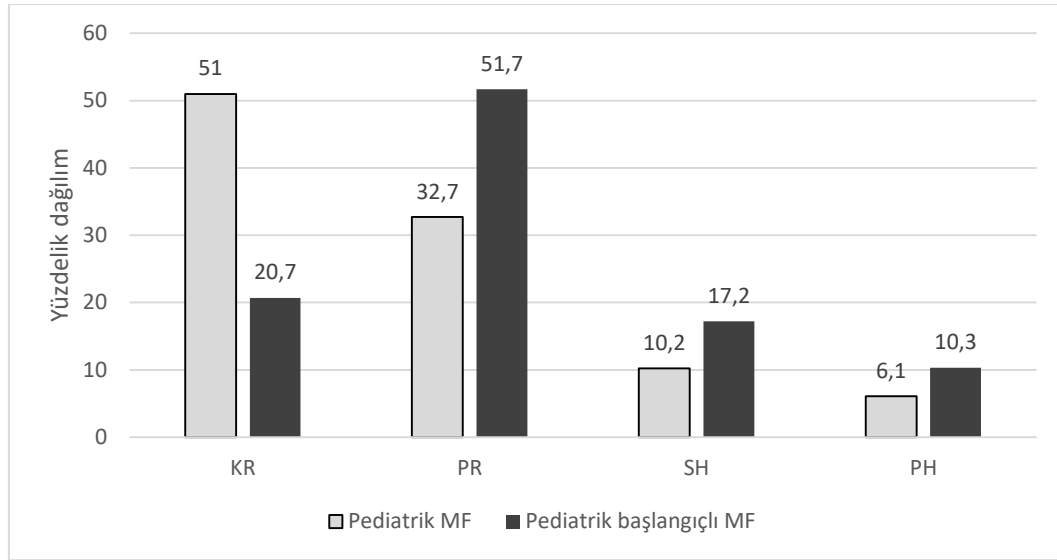
KR: Komplet remisyon, PR: Parsiyel remisyon, SH: Stabil hastalık, PH: Progresif hastalık

Pediatrik dönemde tanı alan ve pediatrik başlangıçlı erişkin MF grupları hastalık başlangıç yaşı açısından kıyaslandığında hastalık başlangıç yaşı pediatrik MF grubunda istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha düşüktü. İki grup vücut bölgelerine göre lezyon dağılımı açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Hastalar son kontrolde lezyonlarının durumu açısından değerlendirildiğinde tam remisyon pediatrik dönemde tanı alan MF grubunda (%51.0) pediatrik başlangıçlı MF grubuna (%20.7) kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı ($p = 0.008$) olarak daha yüksekti. İki grup arasında kısmi remisyon, stabil hastalık ve progresif hastalık oranları ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$) (Tablo 11 ve Şekil 3). İki grup arasında genel evre ilerlemesi

oranları açısından kıyaslama yapıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Şekil 3. Pediatrik olgular ve pediatrik başlangıçlı erişkin MF olgularının hastalık seyri açısından kıyaslanması



Serimizdeki hastaların 569'unun (%87.4) MF'ye ait lezyonları erişkin dönemde başlamıştı. Bu grupta hastalık başlangıç yaşı 19-88 arasında değişmekte olup ortalama başlangıç yaşı 44 idi (Tablo 12). Bu grupta hastalık başlangıcı ve tanı arasındaki gecikme süresi 0-487 ay arasında değişmekte olup tanıda ortalama 48.7 aylık gecikme yaşandığı saptandı. Olguların tanı yaşı 20-92 arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı 48.5 olarak bulundu. Erişkin başlangıçlı MF olgularında sayıca erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu; erkek/kadın oranı 1.68 idi (Tablo 12). Tanı sırasında hastalık evresi incelendiğinde bu erişkin hastaların %92.9'u erken evre hastalık ile tanı almıştı; evre IA'da 155 (%27.2), evre IB'de 357 (%62.7), IIA'da 17 (%3) hasta vardı. Bu gruptaki 40 olgu (%7.1) ise ileri evrede tanı aldı; IIB'de 22 (%3.9), IIIA'da 11 (%1.9), IIIB'de 1 (%0.2) ve IVA'da 6 (%1.1) hasta vardı (Tablo 12). Tanı sırasında tümöral lezyon saptanan 25 olgudan 22 tanesinin evre IIB hastalığı varken diğer 3 olgu evre IVA döneminde tanı almıştı. Bu olgular hastalığın klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde olgulardan 14'ü klasik varyanta ait özellikler göstermekteyken, diğer olguların hastalığın FMF başta olmak üzere klasik dışı varyantlarına sahip olduğu tespit edildi. Eritrodermik MF, 14 olguda tanı sırasında saptanmış, 3 olguda ise takip sırasında gelişmiş olup toplam 17 olguda belirlenen bir klinik görünümdü (Tablo 13). Eritrodermi ile tanı alan bu 14 olgudan 11'i evre IIIA'da, 1'i evre IIIB'de, 2'si ise evre IVA'da tanı almıştı.

Tablo 12. Erişkin MF hastalarına dair demografik bilgiler, tanı sırasında hastalık evresi

<i>Erişkin MF</i>		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Cinsiyet	Kadın			212 %37.3
	Erkek			357 %62.7
MF başlangıç yaşı		19.0 - 88.0	44.0	44.0 ± 14.3
MF tanı yaşı		20.0 - 92.0	49.0	48.5 ± 14.2
Tanı gecikme süresi		0.0 - 487.0	24.0	48.7 ± 68.9
Takip süresi		1.0 - 445.0	30.0	54.7 ± 62.8
Tanı sırasında evre	IA			155 %27.2
	IB			357 %62.7
	IIA			17 %3.0
	IIB			22 %3.9
	IIIA			11 %1.9
	IIIB			1 %0.2
	IVA			6 %1.1

Min: minimum, Mak: maksimum, Ort: ortalama, ss: standart sapma

Erişkin başlangıçlı MF grubundaki hastaların %79.6'sında (n=453) klasik tipe ait lezyonlar izlendi ve klasik tip en sık karşılaşılan klinik tipini oluşturdu. Toplam 64 hastaya (%11.2) dijital parapsoriasis tanısı konulurken, bu hastalardan 10'unda ayrıca klasik MF ile uyumlu yama-plak lezyonlar tanı sırasında mevcuttu ya da takip sırasında gelişti. Poikilodermik lezyonlar toplam 38 (%6.7) hastada görüldü. Poikilodermik lezyonlar 7 olguda tek başına görülürken, diğer 31 hastada klasik MF (n=23) başta olmak üzere diğer klinik varyantlarla birliktelik gösterdi. Folikülotropik lezyonlar 34 (%6), hipopigmente lezyonlar 12 (%2.1) ve hiperpigmente lezyonlar 9 (%1.6) hastada görüldü. Folikülotropik MF'ye en sık olarak klasik tipte lezyonlar (n=14) eşlik etti, olgulardan birinde ise hipopigmente lezyonlarla birliktelik görüldü. Granülomatöz MF ve purpurik MF dörder olguda (%0.7) saptandı. Granülomatöz gevşek deri (n=3, %0.5), interstisyel (n=3, %0.5), pitriazis likenoides-benzeri (n=2, %0.4), büllöz (n=2, %0.4), iktiyoiform (n=1, %0.2) MF varyantları ve pagetoid retiküloz (n=1, %0.2) diğer nadir görülen MF tipleriydi.

Tablo 13. Erişkin MF olgularında saptanan klinik tipler

<i>Erişkin MF</i>	n	%
<i>Klinik Varyantlar</i>		
Dijitat parapsoriasis	64	11.2%
Klasik-yama	338	59.4%
Klasik-plak	233	40.9%
Klasik-tümör	14	2.5%
Klasik MF	453	79.6%
Eritrodermik	17	3.0%
Poikilodermik	38	6.7%
Folikülotropik	34	6.0%
Hipopigmente	12	2.1%
Hiperpigmente	9	1.6%
Papüler	7	1.2%
Siringotropik	6	1.1%
Purpurik	4	0.7%
Granülomatöz	4	0.7%
Granülomatöz gevşek deri	3	0.5%
İnterstisyel	3	0.5%
Pitriazis likenoides benzeri	2	0.4%
Büllöz	2	0.4%
Pagetoid retiküloz	1	0.2%
İktiyoiform	1	0.2%

Beş yüz altmış dokuz erişkin başlangıçlı MF olgusundan 523'ü 1-445 ay arasında değişen sürelerle izlenmiş olup ortalama takip süreleri 54.7 ay olarak saptandı. Üç ay ve üzerinde takibi bulunan 460 olgunun ortalama takip süresi 61.2 ay idi ve bu olgulardan 33'ünde ileri evre progresyonu saptandı; 23 hastada evre IIB'ye, 2 hastada evre IIIA'ya, 1 hastada evre IIIB'ye, 1 hastada evre IVA'ya, 6 hastada ise IVB'ye progresyon görüldü (Tablo 14). İleri evre progresyonu gösteren olgulardan 29'su erken evre hastalıkla tanı alıp ileri evreye (evre IIB) progrese olmuşken, 4 olgu ise tanı sırasında ileri evrede olup takip süresinde bulundukları evreden progrese olmuştur (Tablo 14).

Tablo 14. İleri evreye progresyon gösteren erişkin MF hastalarının tanı sırasındaki evreleri ve progrese oldukları evre

Tanı sırasındaki evre / Progrese olduğu evre					
	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
IB	19	1		1	2
IIA	4	1			1
IIB					2
IIIA			1		
IIIB					
IVA					1

Çalışmamızda yer alan her üç hasta grubu (pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF) birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı ($p>0.05$) farklılık görülmedi (Tablo-15). Pediatrik MF grubunda hastalığın ortalama başlangıç yaşı pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubuna kıyasla anlamlı ($p<0.001$) olarak daha düşüktü (Tablo-15). Pediatrik MF grubunun ortalama tanı yaşı da pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubuna kıyasla anlamlı ($p<0.001$) olarak daha düşük bulundu. (Tablo-15)

Tablo 15. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarının demografik özellikler açısından kıyaslanması

		Pediatrik MF		Pediatrik başlangıçlı erişkin MF		Erişkin MF		p
Cinsiyet	Kadın n-%	22	%42.3	16	%53.3	212	%37.3	0.176 ^{X²}
	Erkek n-%	30	%57.7	14	%46.7	357	%62.7	
MF başlangıç yaşı	Ort.±ss	7.48 ± 3.281		14.23 ± 4.116		44.00 ± 14.281		0.000 ^K
	Medyan	7.50		16.00		44.00		
MF tanı yaşı	Ort.±ss	9.79 ± 4.021		30.70 ± 10.117		48.45 ± 14.206		0.000 ^K
	Medyan	10.00		27.50		49.00		

^K Kruskal-Wallis (Mann-Whitney u test) / ^{X²} Ki-kare testi (Fischer

testi) ss: standart sapma

Pediyatrik başlangıçlı eşişkin MF grubunda tanıda gecikme süresi diğeri iki grup ile kıyaslandığında her iki grup için de istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksek (Tablo 16). Pediyatrik ve eşişkin MF grupları arasında tanıda gecikme süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Üç gruptaki hastalar tanı sırasında erken ve geç evre olmak üzere evre dağılımı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmedi (Tablo 16). Bununla birlikte pediyatrik MF ve eşişkin MF grupları evre dağılımı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlıya yakın ($p = 0.055$) bulundu. Pediyatrik MF grubu pediyatrik başlangıçlı MF grubu ile tanı sırasındaki evre açısından kıyaslandığında aradaki fark ($p = 0.057$) istatistiksel açıdan anlamlıya yakındı. Pediyatrik başlangıçlı MF serisi aynı açıdan eşişkin MF serisi ile kıyaslandığında arada istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$, $p = 0.55$).

Tablo 16. Pediyatrik MF, pediyatrik başlangıçlı eşişkin MF ve eşişkin MF gruplarının tanıda gecikme, takip süresi ve tanı sırasındaki evre açısından kıyaslanması

			Pediyatrik MF	Pediyatrik başlangıçlı eşişkin MF	Eşişkin MF	p
Tanı gecikme süresi	Ort.±ss		28.5 ± 32.3	197.5 ± 141.8	48.7 ± 68.9	0.000 ^K
	Medyan		18.00	162.00	24.00	
Takip süresi	Ort.±ss		60.9 ± 52.3	64.9 ± 58.9	54.7 ± 62.8	0.081 ^K
	Medyan		41.0	58.0	30.0	
Tanı sırasında evre	IA	n-%	34 %65.4	8 %26.7	155 %27.2	$p > 0.05$ ^{X²}
	IB	n-%	17 %32.7	18 %60.0	357 %62.7	
	IIA	n-%	1 %1.9	3 %10.0	17 %3.0	
	IIB	n-%	0 %0.0	0 %0.0	22 %3.9	
	IIIA	n-%	0 %0.0	1 %3.3	11 %1.9	
	IIIB	n-%	0 %0.0	0 %0.0	1 %0.2	
	IVA	n-%	0 %0.0	0 %0.0	6 %1.1	

^K Kruskal-Wallis (Mann-Whitney u test) / ^{X²} Ki-kare testi (Fischer testi)

Çalışmaya dahil edilen üç gruptaki hastalar tanı sırasında tümöral lezyon varlığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo-17).

Tablo 17. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarının tanı sırasında tümöral lezyon varlığı açısından kıyaslanması

	Pediatrik MF		Pediatrik Başlangıçlı MF		Erişkin MF		p
	n	%	n	%	n	%	
Tanı sırasında tümöral lezyon (-)	52	%100.0	30	%100.0	544	%95.6	p>0.05 ^{x²}
lezyon (+)	0	%0.0	0	%0.0	25	%4.4	

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Hastalığın klinik tiplerinin sıklığı her 3 grup arasında bazı farklılıklar gösterdi (Tablo 18). Pediatrik MF grubunda olguların %51.9'unda (27/52) hastalığın tek klinik tipine ilişkin bulgular görülürken, bulgularının erişkin dönemde başladığı hastaların %80.5'inde (458/569) tek klinik tipe dair klinik bulgulara rastlandı. Pediatrik başlangıçlı erişkin MF olgularında ise bu oran %70 (21/30) idi.

Erişkin MF grubunda klasik MF oranı pediatrik MF grubuyla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı (p=0.003) olarak daha yüksekti. Pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubunda da klasik MF oranı pediatrik MF grubuyla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı (p=0.039) olarak daha yüksek bulundu. Erişkin MF ve pediatrik başlangıçlı erişkin MF grupları kendi aralarında kıyaslandığındaysa aralarında anlamlı farklılık bulunmadı (p >0.05) (Tablo 18). Pediatrik MF grubunda hipopigmente MF oranı pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.001) olarak daha yüksekti (Tablo 16). Pediatrik MF grubundaki hipopigmente MF oranı erişkin MF serisiyle kıyaslandığında da istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.001) olarak daha yüksek bulundu. Hastalık bulgularının çocukluk çağında başladığı ancak tanının erişkin yaşta konulduğu olgu grubunda da (%10.0) hipopigmente varyant erişkin MF serisine (%2.1) göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde (p=0.03) daha sık görüldü.

Pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubunda poikilodermik MF oranı pediatrik MF grubundan anlamlı (p=0.001) olarak daha yüksekti. Bu grup erişkin MF grubu ile kıyaslandığında da poikilodermik MF oranı anlamlı (p=0.006) olarak yüksek bulundu. Pediatrik ve erişkin MF grupları arasında ise poikilodermik MF oranı anlamlı (p >0.05) farklılık göstermedi (Tablo-18).

Tablo 18. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarının hastalığın klinik tipleri açısından kıyaslanması

	Pediatrik MF		Pediatrik Başlangıçlı MF		Erişkin MF		p
	n	%	n	%	n	%	
Klinik Varyantlar							
Folikülotropik	9	%17.3	3	%10.0	34	%6.0	0.008 X ²
Hipopigmente	29	%55.8	3	%10.0	12	%2.1	0.000 X ²
Klasik	32	%61.5	25	%83.3	453	%79.6	0.008 X ²
Dijitat parapsoriasis	0	%0.0	0	%0.0	64	%11.2	0.006 X ²
Eritrodermik	0	%0.0	1	%3.3	17	%3.0	p>0.05 X ²
Poikilodermik	0	%0.0	6	%20.0	38	%6.7	0.002 X ²
Purpurik	4	%7.7	0	%0.0	4	%0.7	p<0.05 X ²
Ünilezyonel	4	%7.7	0	%0.0	7	%1.2	p<0.05 X ²
Granülomatöz	1	%1.9	1	%3.3	4	%0.7	p>0.05 X ²
Hiperpigmente	1	%1.9	0	%0.0	9	%1.6	p>0.05 X ²
PPD	1	%1.9	0	%0.0	0	%0.0	p>0.05 X ²
PL Benzeri	1	%1.9	1	%3.3	2	%0.4	p>0.05 X ²
Granülomatöz gevşek deri	0	%0.0	0	%0.0	3	%0.5	p>0.05 X ²
Büllöz	0	%0.0	0	%0.0	2	%0.4	p>0.05 X ²
İnterstisyel	0	%0.0	0	%0.0	3	%0.5	p>0.05 X ²
Pagetoid retiküloz	0	%0.0	0	%0.0	1	%0.2	p>0.05 X ²
Siringotropik	0	%0.0	0	%0.0	6	%1.1	p>0.05 X ²
Papüler	0	%0.0	0	%0.0	7	%1.2	p>0.05 X ²
İktiyoziform	0	%0.0	0	%0.0	1	%0.2	p>0.05 X ²

X² Ki-kare test (Fischer test)

Pediatrik MF grubunda FMF oranı erişkin MF grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı (p=0.002) şekilde daha yüksekti. Pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubunda ise FMF oranı diğer iki grup ile ayrı ayrı kıyaslandığında anlamlı (p >0.05) olarak farklı bulunmadı (Tablo-18). Erişkin MF grubunda dijitat parapsoriasis oranı pediatrik MF grubundan anlamlı (p=0.011) olarak daha yüksek bulundu (Tablo-18). Erişkin MF grubu pediatrik başlangıçlı MF grubu ile kıyaslandığında da dijitat parapsoriasis oranı anlamlı (p=0.05) olarak daha yüksek bulundu (Tablo-18). Pediatrik MF grubunda purpurik MF oranı erişkin MF grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı (p=0.015) şekilde daha yüksekti. Pediatrik başlangıçlı erişkin MF

grubu ise purpurik MF açısından diğer iki hasta grubu ile ayrı ayrı kıyaslandığında arada anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-18).

Ünilezyonel MF oranı pediatrik MF grubunda erişkin MF grubuyla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0.004$) şekilde daha yüksek bulundu. Pediatrik başlangıçlı MF grubunda ise ünilezyonel MF oranı pediatrik MF ve erişkin MF grubundan anlamlı olarak farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo-18).

Hastalığın diğer varyantları açısından yapılan değerlendirmede her üç grup arasında hiperpigmente, pitriazis likenoides-benzeri, büllöz, eritrodermik, granümatöz, interstisyel, iktiyoziform, siringotropik, papüler, pigmente purpurik dermatoz benzeri MF oranları anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo-18).

Her üç grupta en az 3 ay takip edilmiş olguların ortalama takip süresi, pediatrik MF grubu için 62.1 ± 52.1 ay, pediatrik başlangıçlı MF grubu için 67.25 ± 58.6 ay ve erişkin MF grubu için 61.25 ± 63.5 ay idi ve gruplar arasında ortalama takip süresi istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0.05$). Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarında ileri evre progresyon (erken evreden ileri evreye veya ileri evrede hastalık progresyonu) oranları sırasıyla %0, %3.6 ve %7.2 olarak tespit edildi. Özellikle erişkin MF grubu diğerlerinden yüksek oranda ileri evreye geçiş gösterse de gruplar arasında ileri evreye geçiş oranı açısından istatistiksel anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmadı (Tablo-18).

Tablo 20. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarında ileri evreye geçiş oranlarının kıyaslanması

			Pediatrik MF		Pediatrik Başlangıçlı MF		Erişkin MF		p
			n	%	n	%	n	%	
İleri Evreye Geçiş	Yok		48	100.0%	27	96.4%	427	92.8%	0.125 ^{x2}
	Var		0	0.0%	1	3.6%	33	7.2%	
	<3 ay takip		4		2		109		

^{x2} Ki-kare testi (Fischer testi)

Hastalığın pediatrik dönemde başladığı (pediatrik ya da erişkin dönemde tanı almış) hastalar ve erişkin başlangıçlı MF grubundaki hastalar takip sürecinde ileri evre progresyon

oranı açısından kendi aralarında kıyaslandığında ise iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıya yakın ($p=0.052$) bulundu.

Serimizdeki tüm hastalar arasında ($n=651$) hastalığın herhangi bir döneminde (tanı veya takip sürecinde) ileri evreye geçtiği saptanan toplam 71 hasta vardı (Tablo-21). Pediatrik MF grubunda ileri evreye geçen hiç hasta bulunmazken, hastalardan ikisi pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubundandı, kalan 69 hasta ise erişkin dönemde başlangıç gösteren gruptandı. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF hasta grupları için ileri evreye geçen hasta oranları sırasıyla %0, %6.6 ve %12.1 olarak bulundu. Lezyonları çocuklukta başlayan tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde ileri evreye geçen hasta oranı %2.4 olarak saptandı.

Tablo 21. Pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF gruplarında hastalığın herhangi bir döneminde ileri evreye geçiş gösteren hastalar

Hasta grupları ve hasta sayısı (n)	İleri evre hastalıkla tanı alan hasta sayısı	Erken evrede tanı alıp takipte ileri evreye geçen hasta sayısı	İleri evreye ulaşan toplam hasta sayısı
Pediatrik MF (52)	0	0	0
Pediatrik başlangıçlı erişkin MF (30)	1	1	2
Erişkin MF (569)	40	29	69
Tüm seri (651)	41	30	71

Tüm pediatrik başlangıçlı (pediatrik ya da erişkin dönemde tanı almış) hastalar ve erişkin başlangıçlı MF grubundaki hastalar hastalığın herhangi bir döneminde ileri evreye geçme oranı açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık ($p=0.014$) saptandı.

VII. TARTIŞMA

MF deriden başlangıç gösteren bir non-Hodgkin (Hodgkin-dışı) lenfoma alt tipidir ve tüm non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %1'ini oluşturur[20]. Genel anlamda nadir görülen bir hastalık olmasına karşılık derinin en sık görülen lenfomasıdır ve tek başına tüm kutane lenfomaların yaklaşık yarısını oluşturur[4]. Hastalığı oluşturan atipik infiltrasyon T lenfosit kökenlidir, bu nedenle primer kutane T hücreli lenfoma başlığı altında sınıflandırılır[4]. Primer kutane T hücreli lenfomalar arasındaki sıklığı geniş bir seride %53.7, diğer bir seride ise %72 olarak bulunmuştur[2, 6]. Hastaların büyük çoğunluğu erişkin dönemde, sıklıkla orta ileri yaşlarda tanı alır[2, 6]. Çocukluk çağında erişkin yaşa göre daha az görülüyor olmasına karşın birçok seride bu dönemin de en sık karşılaşılan primer kutane lenfomasıdır[32, 198]. Hastalığın klinik bulgu spektrumunun oldukça geniş olmasının ve bazı dermatolojik hastalıklar ile klinik görünümünün benzerlik gösterebilmesinin de aralarında olduğu birçok neden ile tanıda gecikme yaşanması hem erişkin hem de çocuk yaş grubunda karşılaşılan bir problemdir[30, 39]. Hastalığın ilk klinik bulgularının çocukluk döneminde başladığı ancak tanının erişkin yaşta konulabildiği bazı olguların varlığı bilinen bir durumdur[232, 271]. Tanıdaki gecikme nedeniyle pediatrik MF insidansının gerçekte olduğundan düşük hesaplanıyor olduğu öngörülmektedir.

Hastalığın erişkinlerde en sık görülen tipi olan erken dönemde yama ve plakların hakim olduğu klasik MF'nin klinik, histopatolojik özellikleri ve seyri iyi bilinmektedir[4]. Klasik MF dışında kendine özgü klinik ve/veya histopatolojik özellikleri bulunan çok sayıda varyant tanımlanmıştır[37, 60]. Bu varyantların bazılarının klinik seyrinin klasik MF'den farklı olduğu gösterilmiştir[4]. Çocukluk çağında tanı alan olgularda ise hastalığın klasik-dışındaki varyantlarının da sık görüldüğü, hatta bunların birçok seride hastalığın en sık karşılaşılan klinik tipi olabildiği bildirilmektedir[97].

MF hastaları sıklıkla deriye sınırlı yama/plak şeklinde lezyonlar ile erken evrede (evre IA, IB) tanı alırlar ve hastaların önemli bir kısmında ileri evreye geçiş görülmez[38, 166, 172]. Bununla birlikte hastaların bir kısmında tümöral lezyon (evre IIB) veya eritrodermi (evre III) gelişimi ve lenf nodu, periferik kan veya solid organ metastazı eklenmesiyle tablo ileri evreye (evre III, IV) dönüşebilir ve bu olgularda sağ kalım belirgin olarak etkilenir[38]. Hastalığın neden bazı hastalarda daha agresif seyrettiği bilinmemektedir. Çocukluk çağında tanı alan MF hastalarını içeren seriler incelendiğinde olguların çok büyük bir kısmının erken evrede tanı

aldığı ve takip süreleri boyunca ileri evreye progresyon göstermediği görülmektedir[33]. Bununla birlikte geniş bir seride pediatrik ve erişkin dönemde tanı alan MF olgularının klinik özellikler, hastalığın şiddeti ve seyri açısından kıyaslayan bir çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda MF tanısı erişkin döneme geciken pediatrik başlangıçlı MF olgularını pediatrik dönemde tanı alan olgularla kıyaslayan çalışma da bulunmamaktadır.

Başlıca farklı yaş gruplarında MF'nin klinik özelliklerinin ve seyrinin farklı olup olmadığının araştırıldığı tek merkezli çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 'Mikozis Fungoides Takip Polikliniği'ndeki hasta dosyalarından faydalanıldı. Hastalığın erişkin dönemdeki özellikleri ve seyri daha iyi bilindiğinden öncelikle çocuk hastaların veya çocuklukta başlayıp erişkin dönemde tanı alan hastaların özelliklerine odaklanıldı ve bu grupların verileri birbirleriyle ve lezyonları erişkin dönemde başlangıç gösteren hastalar ile kıyaslandı. Tüm olgular uzun yıllar boyunca bu konuda deneyimli tek bir uzman tarafından değerlendirilmiş ve veriler bu hastalığa yönelik oluşturulmuş özel dosyalarda ayrıntılı bir şekilde kaydedilmişti. Bu durum gözlemciler arasında yaşanabilecek yorum farkını ortadan kaldırması açısından önemlidir. Aynı zamanda hastalığın toplumlar ve ırklar arasında klinik özellikler ve hastalık seyri açısından farklılık gösterebildiği bilindiğinden, tek merkezli yapılan bu çalışmada bu farklılıkların en alt düzeye indirilmiş olduğu söylenebilir. Böylelikle gruplar arasındaki farklılıkların başta hastalık başlangıç yaşı ve tanı yaşı olmak üzere az sayıda parametreye indirgenerek tartışılması mümkün olacaktır.

Çocukluk çağında lezyonları başlayan olgular tanının konulma yaşına göre çocukluk çağında (18 yaş ve öncesi) tanı konulanlar ve erişkin dönemde (19 yaş ve sonrası) tanı konulanlar olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Tanı yaşı ve/veya hastalardan alınan öyküye göre, toplam 82 hastada deri lezyonları 18 yaş ve öncesinde başlangıç göstermişti. Bu hastalardan 52 tanesi (%8'i) çocukluk çağında tanı almıştı, 30 hastanın (%4.6) tanısı ise erişkin dönemde konulabilmişti. Lezyonları erişkin dönemde başlayan olguların sayısı ise 569'du (%87.4). Lezyonları çocukluk çağında başlangıç gösteren ancak erişkin dönemde tanı alan olgular bir arada değerlendirilecek olursa çocuklukta başlayan MF oranı %12.6'ya yükselmektedir. Literatürde pediatrik MF tanımı konusunda seriler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Çocukluk çağı ve erişkin dönemi birbirinden ayıran yaş sınırının 16, 18 veya 20 yaş olarak belirlendiği çalışmalar vardır[34, 230, 231, 240]. Ülkemizde pediatri branşının 18 yaş ve altındaki hastaların tanı ve tedavisiyle ilgileniyor olması nedeniyle çalışmamızda da 18 yaş sınır olarak belirlenmiştir. Literatürde MF'ye dair deri lezyonları pediatrik dönemde başlangıç

gösterdiği halde tanının ancak erişkin dönemde konulabildiği olguları spesifik olarak konu edinen yayın bulunmamaktadır. Bununla birlikte çocukluk çağında tanı alan olgular ve çocukluk çağında başlangıç gösterip erişkin çağda tanı alan olguları kapsayan sınırlı sayıda ‘erken başlangıçlı MF’ serisi bulunmaktadır ve bu serilerin tamamı Avrupa veya Kuzey Amerika’dan bildirilmiştir. Bu serilerde erken başlangıçlı MF olgularının tüm olgular içindeki oranı %4-5.3 arasında değişmektedir[232, 244, 252, 271]. Dolayısıyla bizim serimizde saptanan %12.6’lık erken başlangıç oranına göre oldukça düşük oldukları dikkat çekmektedir.

Literatürde geniş serilerdeki pediatrik MF oranları belirgin değişkenlik göstermektedir. Bu oranların bölgesel farklılık göstermesi de dikkat çekicidir. Kuzey Amerika ve Avrupa’dan yapılan birçok bildiride pediatrik MF oranı %5’in altında kalmaktayken, Orta Doğu, Asya ve Güney Amerika’dan yapılan bildirilerde çok daha yüksek oranlar olduğu görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nden Zackheim ve arkadaşlarının 557 hastalık MF serisinde, olguların %4.3’ünde MF’ye ait lezyonlar 20 yaş ve öncesinde başlangıç gösterirken, olguların sadece %2.3’üne 20 yaş ve öncesinde MF tanısı konulmuştur[252]. Amerika Birleşik Devletleri’nden Boulos ve arkadaşlarının 34 hastadan oluşan çalışmasında pediatrik MF oranı %2 olarak bulunmuştur[244]. Çocukluk çağında lezyonları başlamış ancak erişkin dönemde tanı almış olgular da bu orana dahil edildiğinde oran %5’e yükselmektedir. İtalya’dan Quaglino ve arkadaşlarının 259 hastalık serileri içerisinde 7 olgu pediatrik dönemde tanı almış olup, pediatrik MF oranı %2.7 olarak saptanmıştır[240]. Singapur’dan Tan ve arkadaşlarının çalışmasında ise pediatrik MF %11’lik bir sıklık göstermiştir[234]. Kuveyt’ten Nanda ve arkadaşlarının çalışmasında da %16.6’lık bir oran saptanmıştır[231]. Literatürde bildirilmiş en yüksek oran ise %18 ile Kolombiya’dan Valencia-Ocampo ve arkadaşlarının çalışmasına aittir[34]. Bizim çalışmamızda pediatrik MF oranı (%8) Kuzey Amerika ve Avrupa kaynaklı serilere göre daha yüksek saptanmıştır. Buna karşılık Orta Doğu, Asya ve Güney Amerika kökenli bazı bildirilere göre daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. Coğrafik bölgeler arasında görülen bu sıklık farklılığı kısmen ülkelerin genç nüfus oranlarındaki farklılık ile açıklanabilir.

Kliniğimizden Yazganoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan 1997-2011 yılları arasında takip edilmiş 20 çocukluk çağı MF olgusunu konu edinen çalışmada, pediatrik MF sıklığı %5.4 (20/368) olarak tespit edilmiştir[98]. Çalışmamızdaki çocuk hasta oranı (%8) kliniğimizden daha önceden paylaşılan bu veri ile kıyaslandığında, pediatrik MF sıklığının daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamız 2007-2021 yılları arasında MF tanısı alan tüm olguları içermesinin yanı sıra 1996-2006 yılları arasında kliniğimizde tanı alıp 2007’den sonra en az bir

kez kontrole gelen hastaları da içermektedir. Bununla ilişkili olarak hastaların 16'sı Yazganoğlu'nun çalışması ile ortaktır, sadece takibi olmayan 4 hasta serimize dahil edilmemiştir. Çalışmamızdaki olguların 33 tanesine (%63) 2012 ve sonrasında tanı konması dikkat çekicidir. Kliniğimizdekine benzer bir duruma Kanada'dan Laws ve arkadaşlarının serisinde de rastlanılmıştır[264]. 1990-2012 yılları arasındaki 23 yıllık dönemde fototerapi ünitesine yönlendirilen çocuk MF hastalarını inceledikleri serilerinde yazarlar olguların yaklaşık %61'ine son 7 yılda tanı konulduğuna vurgu yapmışlardır. Çocukluk çağı MF sıklığındaki artışın nedenleri tartışmaya açıktır. Hastalığın dermatologlar arasındaki tanınırlığının ve çocukluk çağında da görülebileceğine dair farkındalığın artmasıyla birlikte histopatolojik inceleme için biyopsi eşiğinin düşük tutulması bu artışta sorumlu olabilecek olası nedenlerden birkaçıdır. Çalışmamız açısından bakıldığında kliniğimizin bu konuda bir referans merkez olması nedeniyle dış merkezlerden de gerek MF'den şüphelenilerek gerekse tanısı doğrulanmış hastaların tedavi ve takibinin yapılması amacıyla kliniğimize yönlendirilmesi de sıklıktaki artışı açıklayabilir. Bununla birlikte diğer ülkelerin sonuçlarıyla bir arada değerlendirildiğinde insidanstaki gerçek bir artış olasılığı da yadsınamaz.

Literatürde pediatrik MF konusundaki ilk veriler olgu bildirilerinden elde edilmiştir. Takip eden süreçte giderek daha geniş hasta serilerinin yayınlanması hastalığın klinik özellikleri ve hastalık seyrine dair verilerin artmasını sağlamıştır. Bu konuda en geniş seri İsrail'den Reiter ve arkadaşları tarafından bildirilmiş olup toplam 71 olgu içermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nden Castano ve arkadaşlarının bildirdiği 69 hastalık pediatrik MF serisinde yazarlar hipopigmente MF karakteri gösteren 50 olgunun klinik özellikleri ve hastalık seyrine odaklanmışlardır. Elli iki çocuk olgu içeren serimiz bu iki çalışmanın ardından literatürdeki en fazla sayıda çocuk hasta içeren seri olma özelliğine sahiptir ve bu iki seriden farklı olarak 30 tane çocuk başlangıçlı erişkin hastanın verilerini de içermektedir.

Çalışmamızda pediatrik dönemde tanı alan 52 olgunun, 30'u (%58) erkek, 22'si (%42) kız çocuktu ve erkeklerin 1.36 katlık sayıca baskınlığı söz konusuydu. Literatürdeki pediatrik MF ile ilgili diğer birçok geniş seride de bizim verilerimize benzer şekilde hafif erkek baskınlığı söz konusudur; Heng ve arkadaşlarının serisinde 2.3 kat erkek baskınlığı görülürken, Valencia-Ocampo ve arkadaşlarının serisinde ve Nasimi ve arkadaşlarının serisinde 1.3'er kat, Nanda ve arkadaşlarının serisinde 1.25 kat, Castano ve arkadaşlarının serisinde 1.16 kat, Boulos ve arkadaşlarının serisinde 1.1 kat erkek hakimiyeti olduğu görülmektedir[34, 35, 230, 231, 239, 244]. Bununla birlikte hafif erkek baskınlığı kural olmayıp daha farklı dağılımlara da

rastlanabilmektedir. Laws ve arkadaşlarının serisinde 1.2 kat, Quaglin ve arkadaşlarının serisinde 2.5 kat kadın cinsiyet baskınlığı söz konusudur[240, 264]. Fink-Puches ve arkadaşlarının bildirdiği seride ise cinsiyetler açısından dağılım farkı görülmemiştir[193].

Serimizde şikayetleri pediatrik dönemde başlangıç gösterdiği halde erişkin dönemde tanı alan 30 olgudan ise 14'ü (%46.7) erkek, 16'sı (%53.3) kadın cinsiyete sahiptir ve erkek/kadın oranı 0.88 olarak bulunmuştur. Zackheim ve arkadaşlarının ve Wain ve arkadaşlarının serilerinde ise tanının erişkin döneme geciktiği olgularda bizim serimizden farklı olarak erkek cinsiyet hakimiyeti söz konusudur[232, 252]. Öte yandan serimizdeki lezyonları erişkin dönemde başlayan hastalara bakıldığında erkeklerin 1.68 kat baskın olduğu görüldü. Pediatrik MF'de de bu oranın 1.36 olduğu göz önünde bulundurulduğunda yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü.

Çalışmamızda pediatrik MF olgularının ortalama hastalık başlangıç yaşı 7.5 ± 3.3 (min-maks: 1-16), hastalık tanı yaşı ise 9.8 ± 4 (min-maks: 2-18) olarak bulundu. Hastalık semptomlarının başlangıcıyla tanı arasındaki gecikme süresi ortalama 28.5 ay olarak hesaplandı. Çocuk olgulardaki ortalama tanı yaşı literatürdeki serilerde 8.8 ile 15.2 arasında değişmekte olup ve bizim serimiz bu aralığın alt ucuna yakındır[35, 193, 230, 237, 243, 264]. Serimizdeki çocuk olgularda MF tanısında 2.5 yıla varan bir gecikme olduğu dikkati çekmektedir. Literatürde de pediatrik MF serilerinde 2-5 yıla varan tanıda gecikme söz konusudur[32, 34, 230, 231, 243, 244]. Tanıda yaşanan gecikme birçok faktörle ilişkilendirilebilir. MF'nin çocukluk çağında sık karşılaşılan birçok dermatolojik tablo ile klinik olarak benzerlik göstermesi, hastalığın nadirliği dolayısıyla çocuk yaş grubunda genellikle ilk tanıda düşünülmemesi ve biyopsi alınması konusunda gerek hekimin gerekse ailenin daha çekingen davranması ve hastaların tama yakınının yer aldığı erken evre MF'de histopatolojik olarak tanının doğrulanmasındaki güçlük kesin tanının gecikmesine neden oluyor olabilir. Nanda ve arkadaşlarının çalışmasında olguların sadece %8'inde, Wain ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %15'inde, Boulos ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %29'unda, Heng ve arkadaşlarının çalışmasında ise olguların %41'inde biyopsi alınmadan önce ön tanıda MF'nin düşünülmüş olması, referans merkezlerde dahi MF tanısının çocuk olgularda ilk planda akla gelmeyebileceğine işaret etmektedir[230-232, 244].

Çalışmamızda lezyonların çocuklukta başlamasına karşın tanının erişkin döneme kadar geciktiği olgularda ortalama hastalık başlangıç yaşı 14.2 ± 4.1 (min-maks: 6-18), hastalık tanı

yaşı ise 30.7 ± 10.1 (min-maks: 19-52) olarak bulundu. Hastalık semptomlarının başlangıcıyla tanı arasındaki gecikme süresi ortalama 197.5 ay olarak hesaplandı. Poikilodermik lezyonlar gösteren hastalarda tanıda ortalama gecikme süresi 213.8 ay olarak saptanırken, poikilodermik lezyon göstermeyen olgularda ise bu süre 193.4 aydı. Bu hasta grubu tanının pediatrik dönemde konulabildiği olgularla kıyaslandığında, hem hastalık başlangıç yaşının 7 yıla yakın bir süre daha ileri olmasının hem de yaklaşık 16 yıllık tanıda gecikme süresinin tanı yaşının bu derece ileri olmasında etkili olduğu görülmektedir. Bu grup lezyonların başlangıç süresi açısından hastaların öyküsüne dayanılarak oluşturulmuş olmakla birlikte çocukluk çağında başlayıp uzun yıllar sonra tanı alabilen MF olgularının çok da az olmadığına dikkat çekmesi açısından önemlidir.

MF'nin yama-plak lezyonlarla başlangıç gösteren klasik tipi hastalığın en sık karşılaşılan klinik görünümüdür. Bununla birlikte bu kutane lenfomanın klasik varyant dışında birçok klinik görünümü tanımlanmıştır. Bu klinik tiplerden folikülotropik MF, pagetoid retiküloz ve granülomatöz gevşek deri geçerli "WHO-EORTC" sınıflamasında MF varyantları olarak sınıflandırılmışlardır[4]. "WHO-EORTC" sınıflamasında MF varyantı olarak kabul edilmeyen hipopigmente, hiperpigmente, poikilodermik, vezikülobüllöz, iktiyoziform, hiperkeratotik, papüler, purpurik, pitriazis likenoides veya pigmente purpurik dermatoz benzeri lezyonlar ile prezente olabilen birçok MF varyantı tanımlanmıştır[37, 60]. Genel olarak klasik MF histopatolojik özelliklerini gösteren fakat bazılarının kendine özgü histopatolojik bulguları olan bu varyantlar tek başlarına görülebileceği gibi, klasik tipe ait lezyonlarla veya diğer MF varyantlarıyla birliktelik gösterebilir[37].

MF'nin klinik tiplerinin görülme yaşına göre bazı farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Serimizdeki olgular hastalığın klinik özellikleri ve tipleri açısından incelendiğinde gruplar arasında belirgin farklılıklar olduğu dikkat çekti. Erişkin dönemde tanı alan olgular sıklıkla tek klinik varyant ile prezente olurken, pediatrik dönemde birden fazla klinik varyantın sıkça bir arada olması dikkat çeken bir bulgudur. Bulgularının erişkin dönemde başladığı hastaların %80.5'inde (458/569) tek varyanta dair klinik bulgulara rastlandı. Buna karşılık pediatrik dönemde tanı alan olguların neredeyse yarısında (%48.1) en az 2 klinik varyantın birlikteliği görüldü. Tanının erişkin döneme geciktiği olgularda ise olguların %30'u birden fazla klinik varyant ile prezente oldu. Pediatrik MF olgularının sıkça birden fazla varyant gösterebiliyor olması bizim serimize özgü bir durum değildir. Diğer birçok çalışmada da olguların birden fazla klinik tipe ait lezyonlar ile başvurduğu belirtilmiştir[230, 231, 244]. Boulos ve arkadaşlarının

çalışmasında da çocuk MF'li olguların yaklaşık 1/3'ünde 2 ya da 3 varyantın birlikte olduğu görülmektedir[244]. Bu durum hastalığın klasik dışı varyantlarının bu yaş grubunda daha sık görülüyor olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda pediatrik MF olgularında klasik tip lezyonlar toplam 32 olguda (%61.5'inde) saptanarak hastalığın en sık karşılaşılan klinik tipini oluşturdu. Bununla birlikte sadece 12 olguda klasik tipte lezyonlar tek başına görülürken diğer 20 olguda hipopigmente tip başta olmak üzere diğer varyantlar eşlik etmekteydi. Toplam 29 (%55.8) olguda saptanan hipopigmente tip lezyonlar çocuklarda hastalığın ikinci sık karşılaşılan varyantını oluşturdu. Bu oranın klasik tipe oldukça yakın olması dikkat çekici bulundu. Hipopigmente lezyonlar 9 hastada tek klinik tip olarak bulunmaktaydı. FMF'ye ait lezyonlara ise toplam 9 çocuk olguda (%17.3) rastlandı ve hastalığın 3. en sık karşılaşılan tipini oluşturdu. Bu 9 olgudan 4'ünde hipopigmente lezyonlar foliküler lezyonlara eşlik etmekteydi. Purpurik (n=4, %7.7), PPD-benzeri (n=1, %1.9), PL-benzeri (n=1, %1.9), hiperpigmente (n=1, %1.9) ve granümatöz (n=1, %1.9) tip çocuk olgularımızda karşılaştığımız diğer varyantlardı.

Pediatrik MF'de hastalığın klasik-dışı varyantlarının erişkin döneme göre daha sık görülebildiği bilinen bir durumdur. Öyle ki birçok seride hastalığın klasik dışı varyantları hastalığın en sık görülen klinik tipini oluşturmaktadır[34, 35, 81, 230, 231, 241, 264]. Bununla birlikte seriler arasında hastalık varyantlarının dağılımı önemli değişkenlikler göstermektedir. Bu değişkenlikte serilerin farklı etnik kökene ve coğrafyaya ait toplumlardan bildirilmiş olması etkili olabilir. Hipopigmente varyant Avrupa dışı birçok pediatrik MF serisinde hastalığın en sık görülen varyantıdır ve özellikle Güney Amerika ve Asya'da yapılan çalışmalarda çok yüksek oranlarda bildirilmektedir[34, 230, 234, 241]. Hipopigmente lezyonlar Arjantin'den Cervini ve arkadaşlarının çalışmasında tüm olgularda görülürken, Singapur'dan Koh ve arkadaşlarının çalışmasında yine %100, Singapur'dan Heng ve arkadaşlarının çalışmasında %91, yine Singapur'dan Tan ve arkadaşlarının çalışmasında ise %89 sıklıkta saptanmıştır[230, 234, 237, 241]. Buna karşılık Avrupa ülkelerinden yapılan bildirilerde hipopigmente lezyonlara genellikle daha düşük sıklıklarda rastlanmıştır. Hipopigmente lezyonlar Avusturya'dan Fink-Puches ve arkadaşlarının çalışmasında %8.3, İtalya'dan Quaglino ve arkadaşlarının çalışmasında %14, Almanya'dan Pabsch ve arkadaşlarının 5 olguluk çalışmasında ise %40 sıklıkta görülmüştür[172, 193, 272]. ABD ve Kanada'dan yapılan bildirilerde ise hipopigmente lezyon sıklığı %53-79 arasında değişkenlik göstermektedir[35, 243, 244, 264]. Hipopigmente lezyon oranı ile ilişkili olarak Orta Doğu'dan yapılan bildiriler incelendiğinde İsrail'den Hodak

ve arkadaşlarının çalışmasında %58, İran'dan Nasimi ve arkadaşlarının çalışmasında ise %57, İsrail'den Ben-Amitai ve arkadaşlarının çalışmasında ise %70'lik bir sıklık bildirilmiştir[73, 236, 239]. Bizim serimizde çocuk hastalarda saptanan yaklaşık %56'lık hipopigmente lezyon sıklığının Avrupa ülkelerinde bildirilen oranlardan yüksek, Güney Amerika ve Asya ülkelerinden saptanan oranlardan ise düşük olduğu görülmektedir. Bu durum hipopigmente MF'nin deri fototiplerine göre değişen sıklığı ile ilişkili olabilir. Ülkemizdeki nüfusun deri fototipi sıklıkla III veya IV'tür, uçlardaki fototiplerle nadiren karşılaşmaktadır[273]. Literatürde yer alan bazı serilerde olguların deri fototipi ve klinik varyant arasındaki ilişkiye değinilmiştir. ABD'den Castano-Tardan ve arkadaşlarının %72.5'lik hipopigmente MF sıklığı bildirdikleri çalışmalarında yazarlar hipopigmente lezyonlu hastaların neredeyse tamamının 'Hispanik' veya 'Afro-Amerikan' kökenine vurgu yapmıştır[35]. Kanada'dan Laws ve arkadaşlarının çalışmasında %78.6'lık bir hipopigmente MF sıklığı bildirilmiş olup olguların %88'inin deri fototipi III ve üzerinde olduğuna vurgu yapılmıştır[264]. Singapur'dan Koh ve arkadaşlarının çalışmasında ise olguların tamamı hipopigmente lezyonlar göstermektedir ve olguların tümü deri fototipi IV-VI'ya sahiptir[237]. Bununla birlikte hastalığın koyu ten renginde mutlak olarak daha sık görüldüğünü söylemek güçtür. Koyu ten renginde oluşan kontrast nedeniyle gerek hastanın kendisi veya yakınları gerekse hekim tarafından lezyonlar daha kolay fark ediliyor ve tanınıyor olabilir. Buna karşın açık tenli ırklarda lezyonların kolay fark edilememesi ya da tanınamaması bu formun sıklığındaki düşüklüğün nedeni olabilir. Pope ve arkadaşları Kanada, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'daki 8 merkezden 22 hastayı içeren International Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma (Uluslararası Çocukluk Çağı Kutane Lenfoma Kayıtları) verilerini paylaşmışlardır[243]. Bu seride de diğer serilere benzer şekilde hipopigmente varyant gösteren olguların %77'si deri fototip IV-VI'ya sahiptir. Yazarlar hipopigmente MF olgularında ortalama hastalık başlangıç yaşının ve tanı yaşının hipopigmente-dışı varyantlara göre daha düşük olduğuna dikkat çekmiş ve bu durumu aileler ve doktorlar tarafından daha erken tanınmasıyla ilişkilendirmişlerdir.

Çalışmamızda çocuk hastalarda en sık karşılaşılan klinik tip olan klasik MF literatürdeki seriler arasında sıklık farkı göstermektedir. Quaglino ve arkadaşları (%86), Pabsch ve arkadaşları (%100) ve Ben-Amitai ve arkadaşlarının (%80) serilerinde bizim serimizde (%61.5) olduğu gibi hastalığın en sık bildirilen varyantıdır[236, 240, 272]. Klasik tip diğer birçok seride ise hipopigmente MF'nin ardından ikinci sık karşılaşılan varyantı oluşturmakta olup sıklığı %21-42 arasında değişmektedir[34, 35, 239, 241, 244, 264]. Buna karşılık Heng ve

arkadaşlarının 46 olguluk pediatrik MF serisinde ise sadece 1 klasik MF olgusu saptanmıştır[230].

FMF son yıllardaki pediatrik MF olgu serilerinde giderek daha sık bildirilen bir varyanttır. Hodak ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanan 50 hastadan oluşan seride FMF sıklığını ilk kez %36 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir[73]. Ardından Reiter ve arkadaşları İsrail'deki bir başka merkezin de verilerini bu seriye dahil ederek geniş bir pediatrik MF serisi paylaşmışlardır[81]. Yetmiş bir hastayı içeren bu seride de olguların %42'sinde FMF'ye ait lezyonlar görülmüş olup folikülotropik tip için literatürde bulunan en yüksek sıklık verisidir. Kolombiya'dan Valencia-Ocampo ve arkadaşlarının serisinde %17'lik bir FMF oranı saptanmış olup bu sonuç bizim serimizin sonucu (%17.3) ile benzerdir[34]. Bu MF varyantı diğer geniş serilerde ise %3-9 arasında değişen sıklıkta bildirilmiştir[193, 231, 244, 257]. Serimizdeki FMF olgularının neredeyse yarısına hipopigmente lezyonlar eşlik etmekte idi. Hodak ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde hipopigmente MF, FMF'ye en sık eşlik eden varyanttır[73]. Serimizdeki olgulardaki FMF'ye ait lezyonlar, son yıllarda ortaya atılan 'erken FMF' tanımına [70, 71] uygun şekilde hipopigmente zemin üzerinde yerleşen foliküler papüller, kümelenen foliküler papüller, alopesik yamalar/plaklar veya keratozis pilaris/liklen spinulozus benzeri lezyonlar ile karakterize idi. Bir kız çocukta alın bölgesinde yerleşen kıl kaybı gösteren soliter plak ile seyreden FMF hastalığının nadir bildirilmiş [274] bir başvuru şekliydi. Çalışmamızdaki FMF'li diğer çocuk olgular çoklu lezyon ile başvurmuşlardı.

Purpurik (n=4) ve bazı yayınlarda purpurik tipin altında değerlendirilen pigmente purpurik dermatoz benzeri (n=1) lezyonlar çalışmamızda toplam 5 çocuk olguda (%9.6) tespit edildi. Purpurik varyant sadece bir olguda tek başına görülürken, diğer olgularda MF'nin klasik (n=2) ya da hipopigmente (n=1) tipten lezyonlarına eşlik etmekteydi. Pigmente purpurik dermatoz benzeri MF olgusunda ise beraberinde klasik tipte lezyonlar mevcuttu. Purpurik MF literatürde çocuk hastalarda çok sık bildirilen varyantlar arasında olmamasına karşın, İran'dan Nasimi ve arkadaşlarının serisinde bizim oranımıza yakın şekilde pigmente purpurik dermatoz benzeri lezyonlar %13 oranında bildirilmiştir[239]. Valencia-Ocampo ve arkadaşlarının serisinde bir olguda klasik MF'ye purpurik özellikler eşlik etmekteyken, Heng ve arkadaşlarının serisinde bir olgu pigmente purpurik dermatoz benzeri MF tanısı almıştır[34, 230].

Serimizdeki çocuk olgulardan 4'üne ünilezyonel MF tanısı konuldu. Bu olguların ikisinde soliter lezyon hipopigmente yama karakterinde iken, bir olguda klasik plak diğer bir olguda ise FMF şeklinde idi. Ünilezyonel MF erişkinlerde nadir rastlanan ancak çocukluk çağında görece sık görüldüğü düşünülen bir varyanttır. Nanda ve arkadaşlarının 36 olguluk serisinde %5.6, Hodak ve arkadaşlarının 50 olguluk serisinde ise %6 sıklıkta ünilezyonel tutulum bildirilmiştir ve bu oranlar bizim serimizdekine (%7.7) benzerdir[73, 231]. Nanda ve arkadaşlarının serisindeki her iki ünilezyonel MF olgusu da klasik plak ile uyumlu iken, Hodak ve arkadaşlarının serisinde yer alan üç olgudan birinde ünilezyonel FMF görülmüştür[73, 231]. Pabsch ve arkadaşları tarafından bildirilen 5 çocuk olgu içinde 2'si de klasik plak tipte ünilezyonel MF olguları bulunmaktadır[272]. Heng ve arkadaşlarının 46 olguluk serisinde ise tek bir ünilezyonel MF olgusu bulunmaktadır[230]. Ben-Amitai ve arkadaşlarının serisindeki 10 çocuk olgudan birinde hipopigmente bir diğerinde klasik tipe ait özellikler gösteren toplam iki ünilezyonel MF saptanmıştır[236]. Bir hastamızda saptadığımız ünilezyonel FMF de daha önceden çocukluk çağında bildirilmiştir[274]. Amitay-Laish ve arkadaşlarının ünilezyonel FMF serisindeki 7 hastadan 2 tanesi çocuktur[114].

Pitriazis likenoides benzeri lezyonlar ilk olarak çocukluk çağında tanımlanmış bir MF varyantı olup takip eden süreçte erişkin olgularda da bildirilmiştir. Bizim serimizde tek bir PL benzeri MF olgusu bulunmaktaydı. Diğer serilerde de bu varyantın dağılımı değişkenlik göstermektedir. Birçok seride PL benzeri MF olgusu yer almazken, Kim ve arkadaşlarının serisinde %17, Nanda ve arkadaşlarının serisinde ise %11 sıklıkta görülmektedir[231, 235]. Özellikle çocukluk döneminde pitriazis likenoides ve MF arasındaki histopatolojik ayrımın güç olması serilerin sonuçları arasındaki bu farkın nedeni olabilir.

Hiperpigmente lezyonlar sadece bir olgumuzda görüldü ve bu olguda klasik ve hipopigmente karakterde lezyonlara eşlik etmekteydi. Hiperpigmente MF diğer pediatrik MF serilerinde sık görülen bir varyant olmamasına karşın, Amerika Birleşik Devletleri'nden Boulos ve arkadaşlarının serisinde %29 sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir ve bu literatürdeki en yüksek sıklık verisidir[244]. Bu serideki olguların çoğunda hiperpigmente lezyonlara, bizim tek olgumuzda olduğu gibi hipopigmente, klasik veya poikilodermik lezyonlar eşlik etmekteydi.

Granülomatöz MF sadece bir olgumuzda görülen bir varyanttı. Literatür incelendiğinde geniş pediatrik MF serilerinde bildirilmiş granülomatöz MF bulunmuyor olmasına karşın sınırlı sayıda çocuk olgu bildirisi mevcuttur[248, 249, 251]. Granülomatöz gevşek deri, poikilodermik

varyant ve palmoplantar MF literatürde çocukluk çağında bildirilmiş diğer varyantlar olup bizim serimizdeki çocuk hastalarda bunlara rastlanmamıştır. Poikilodermik varyant çocuklukta tanı alan MF serilerinden Boulos ve arkadaşlarında %12'lik, Nanda ve arkadaşlarının serisinde %5.6'lık sıklıkta saptanmıştır[231, 244]. Poikilodermik varyantın diğer bildirildiği serilerde sıklığı %8-33 arasında değişmektedir ancak bu seriler hastalığın çocukluk döneminde başladığı erişkin dönemde tanı alan olguları da içermektedir[232, 252, 253]. Bizim çalışmamızda da çocuk hastalarda poikilodermik tipe rastlanmazken çocuklukta başlayıp erişkin dönemde tanı alan hastalar arasında bu varyanta görece yüksek (%20) oranında rastlanması dikkat çekici bulunmuştur.

Serimizdeki hastalığın lezyonlarının çocukluk döneminde başlayıp tanının erişkin dönemde konulduğu olgular klinik özellikleri açısından incelendiğinde klasik MF en sık karşılaşılan varyanttı ve klasik MF'ye dair lezyonlar toplam 25 olguda (%83.3'ünde) görüldü. Sekiz olgu sadece yamasal lezyonlar ile, 13 olgu yama ve plak karakterindeki lezyonlar ile, 4 olgu ise sadece plak karakterinde lezyonlar ile prezente oldu. Altı (%20) olguda görülen poikilodermik lezyonlar ikinci en sık görülen tipi oluşturdu. Folikülotropik tip ile uyumlu lezyonlar 3 olguda (%10) görüldü. Folikülotropik histopatolojik bulgular ile tanı alan bir olgu eritrodermi ile prezente oldu. FMF olgularının hiçbirinde hipopigmente lezyonlar eşlik etmiyordu. Hipopigmente lezyonlar toplam 3 olguda (%10) görüldü. PL benzeri MF (%3.3) ve granülomatöz MF (%3.3) ise birer olguda saptandı. Bu grupta ünilezyonel MF olgusu ise bulunmamaktaydı.

Literatürdeki erken başlangıçlı MF olgularında hastalığın klinik görünümü, sadece pediatrik dönemde tanı alan MF olgularını içeren serilerle kıyaslandığında bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Bu durum hastalığın ortalama tanı yaşının bu grupta daha ileri olmasıyla ilişkili olabileceği gibi bu gruba ait serilerin sadece Avrupa ve Kuzey Amerika'dan bildirilmiş olmasıyla da ilişkili olabilir[232, 252]. Poikilodermik lezyonlar bu grupta hastalığın görece sık karşılaşılan bir varyantıdır. Poikilodermik lezyonlar Wain ve arkadaşlarının hastalık bulguları 16 yaş öncesinde başlangıç gösteren 34 olgudan oluşan serisinde %26, Zackheim ve arkadaşlarının hastalık bulgularının 20 yaş öncesinde başladığı 24 olguluk serisinde ise %8 sıklıkta bildirilmiştir[232, 252]. Bizim serimizde pediatrik MF grubunda poikilodermik tipe hiç rastlanmazken çocuklukla başlayıp erişkin dönemde tanı alan grupta %20 oranında bulunması literatürdeki bu seriler ile uyumludur. Serimizde poikilodermik lezyonlar gösteren olgulardaki tanıda gecikme süresi (214 ay) poikilodermik dışı varyantlarla başvuran olgulara göre (193 ay)

daha uzun saptanması uzamış hastalık süresinin poikilodermik lezyonların gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürdü. Hipopigmente lezyonlar bu grupta erişkin döneme göre daha sık görülüyor olmasına karşın pediatrik MF serilerinde görülen kadar yüksek oranlara rastlanılmamaktadır. Hipopigmente lezyonlar Wain ve arkadaşlarının serisinde (%24) ve Zackheim ve arkadaşlarının serisinde (%21) benzer sıklıkta görülmüştür[232, 252]. Hipopigmente lezyonlar pediatrik MF serilerine benzer şekilde koyu deri fototiplerinde daha sık görülmektedir. Wain ve arkadaşlarının serisinde hipopigmente lezyonlar gösteren 8 olgudan sadece biri beyaz ırktan olup, diğer olgular Asyalı ya da Karayipler’de yaşayan Afrika kökenli olgulardır[232]. Zackheim ve arkadaşları da benzer şekilde bir olgu hariç olguların tamamının koyu fototipe sahip olduğuna vurgu yapmıştır[252]. Koch ve arkadaşlarının 20 yaş öncesinde deri lezyonlarının başlangıç gösterdiği 12 olguluk serisinde ise sadece bir olguda hipopigmente lezyonlar bulunmakta olup bu olguda hiperpigmente lezyonlar da eşlik etmektedir[271].

Serimizdeki üç hasta grubu klinik özellikler açısından birbiriyle kıyaslandığında, hastalığın klasik tipi her üç grupta da en sık görülen klinik tipi oluşturdu. Bununla birlikte klasik tip çocukluk çağında tanı alan olgularda, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ($p=0.039$) ve erişkin MF ($p=0.003$) grupları ile kıyaslandığında daha düşük oranda karşımıza çıktı. Erişkin başlangıçlı ve pediatrik başlangıçlı olup erişkin dönemde tanı alan MF hasta grupları arasında ise klasik MF oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemekteydi. Pediatrik olgular grubunda MF’nin diğer varyantlarının sık görülmesinin klasik tipin görece nadir olmasının bir nedeni olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda hipopigmente varyant çocukluk çağında tanı alan olgularda, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ($p<0.001$) ve erişkin MF ($p<0.001$) gruplarına kıyasla daha sık görüldü. Hastalık bulgularının çocukluk çağında başladığı ancak tanının erişkin yaşta konulduğu olgu grubunda da (%10.0) hipopigmente varyanta erişkin başlangıçlı olgulara (%2.1) göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde ($p=0.034$) daha sık olarak rastlandı. Hipopigmente MF’nin çocuk ve genç erişkin yaş grubunda görülme sıklığının yüksek olduğu önceden tanımlanmış olduğundan bu sonuç eski çalışmaları destekleyici olarak değerlendirildi[93, 95]. Poikilodermik varyant hastalık bulgularının çocukluk döneminde başladığı ancak tanının erişkin döneme geciktiği olgularda pediatrik MF ($p=0.001$) ve erişkin MF ($p=0.006$) gruplarına kıyasla daha sık olarak görüldü. Bu hasta grubunda tanı ve tedavide gecikme süresi 16 yılı aşmaktayken, pediatrik MF ve erişkin MF grupları için bu süre sırasıyla 2.5 ve 4 yılı yakındı. Poikilodermanın zaman içinde klasik lezyonlardan dönüşebileceğinin bilinmesi çocukluk başlangıçlı olup erişkin

dönemde tanı alan grupta diğer iki gruba kıyasla daha yüksek oranda görülmesini açıklamaktadır. Pediatrik MF ve erişkin başlangıçlı MF grupları arasında ise poikilodermik MF oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. FMF her üç grupta da hastalığın en sık karşılaşılan üç varyantından biri olarak bulundu. Pediatrik dönemde tanı alan olgularda FMF sıklığı erişkin başlangıçlı olgulara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı ($p = 0.002$) şekilde daha yüksek bulundu. Bu durum çocuklukta ortaya çıkan MF'ler için folikülotropik varyantın özel önemine dikkat çeken serileri destekledi[81]. Pediatrik dönemde hastalık başlangıcı gösterip tanının erişkin döneme geciktiği olgular ile pediatrik MF ve erişkin MF grupları arasında FMF oranı açısından anlamlı farklılık göstermedi ($p < 0.05$).

Çalışmamızda pediatrik MF ve pediatrik başlangıçlı erişkin MF gruplarında dijital parapsoriasis olgusu bulunmazken erişkin dönemde 64 olguya (%11.2) dijital parapsoriasis tanısı konulmuştu ve erişkin olgularda pediatrik MF ($p = 0.011$) ve pediatrik başlangıçlı MF gruplarına ($p = 0.05$) kıyasla daha sık görüldü. Çocuk hastalarda ileri evreye dönüşüm göstermeyen MF olguları büyük çoğunluk oluşturur ve yamasal lezyonlu MF'ye sık rastlanırken, hastalığın bu iyi prognozlu özel formunun sadece erişkin başlangıçlı hastalarda olması dikkat çekici bulundu. Literatürdeki pediatrik MF serilerinde dijital parapsoriasis olgularına sadece 1987 yılında Koch ve arkadaşları tarafından yayınlanan deri lezyonları 20 yaş öncesinde başlangıç gösteren 12 olguluk bir erken başlangıçlı MF serisinde yer verilmiştir[271]. Bu seride 15 yaşında büyük plak parapsoriasis tanısı alan bir olguya takibi sırasında mikozis fungoides tanısı konulmuştur. Yazarlar parapsoriasis'e ait deri lezyonları 12 yaşında başlangıç gösteren ve 23 yaşında dijital parapsoriasis tanısı alan bir başka olguyu daha bildirmişlerdir ancak serilerine dahil etmemişlerdir. Günümüzde halen dijital parapsoriasisin MF'nin bir varyantı veya ayrı bir antite kabul edilmesi konusu tartışmalı olduğundan diğer geniş pediatrik MF serilerinde dahil edilip edilmedikleri bilinmemektedir. Granülomatöz gevşek deri, pagetoid retiküloz, büllöz, interstisyel, siringotropik, papüler ve iktiyoziform MF varyantları pediatrik dönem MF ve pediatrik başlangıçlı MF serilerinde izlenmemiş olmasına karşın erişkin MF olgularında saptanan MF tipleriydi. Ancak bu varyantların erişkin olgularda da az sayıda olguda saptanmış olması nedeniyle arada istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Pediatrik MF serimizdeki olgular lezyonların anatomik bölgelere dağılımı açısından değerlendirildiğinde gövde (%82.7) en sık görülen yerleşim alanı idi, ardından alt ekstremiteler (%71.2) ve üst ekstremiteler (%51.9) diğer sık görülen yerleşim alanlarını oluşturmaktaydı. Baş-

boyun bölgesi ise olguların %11.5'inde görülen görece nadir bir tutulum alanıydı. Bizim serimiz literatürle karşılaştırıldığında bazı benzerlikler ve farklılıklar söz konusudur. Literatürde bizim serimizden farklı olarak alt ekstremiteler en sık yerleşim alanını oluşturmakta olup, gövde ikinci sıklıkta tespit edilmektedir[97, 239, 245]. Baş-boyun yerleşimi ise bizim serimize benzer şekilde en az sıklıkta tutulum gösteren alanı oluşturmaktadır. Reiter ve arkadaşlarının serisinde pediatrik FMF olgularında baş-boyun yerleşimi olguların %42'sinde tespit edilmesine karşın en az sıklıkta görülen yerleşim alanı olmayı sürdürmektedir[81]. Aynı serideki FMF-dışı varyantlara ait olgularda ise baş-boyun yerleşimi olguların sadece %12'sinde görülmüştür. Yazarlar erişkin FMF kadar yüksek oranda olmamakla birlikte pediatrik FMF'nin de diğer varyantlara kıyasla daha yüksek oranda baş-boyun bölgesi tutulumuna yol açtığına dikkat çekmişlerdir. Bizim pediatrik MF serimizde de olguların %11.5'inde baş-boyun bölgesi tutulumu görülmüyorken pediatrik FMF olgularının %33.3'ünde (3/9) bu yerleşimin görülmesi yazarların iddiasını desteklemektedir[81]. Pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubumuzda pediatrik MF grubumuza benzer şekilde lezyonlar en sık (%96.7) gövdede yerleşmekteydi. Alt ekstremit (%80.0), üst ekstremit (%73.3) ve baş-boyun (%16.7) diğer yerleşim alanlarını oluşturmaktaydı. Pediatrik MF ve pediatrik başlangıçlı MF grupları lezyonların yerleşim alanı açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Serimizdeki üç olgu grubu tanı sırasındaki evre açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık bulunduğu dikkati çekti. Pediatrik dönemde tanı alan 52 hastanın tamamı erken evrede (IA-IIA) tanı almış olup %98.1'i evre IA veya IB, %1.9'u ise evre IIA'da idi. Deri lezyonları çocukluk döneminde başladığı halde tanının erişkin döneme geciktiği hastalarda ise sadece 1 olgu (%3.3) ileri evre hastalık ile tanı almıştı. Erişkin başlangıçlı hastalarda ise ileri evre hastalık ile tanı alma oranı %7.1'e yükseldi. Pediatrik MF ve erişkin başlangıçlı MF grubu tanı sırasındaki evre (erken ve geç evre hastalık) açısından kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı düzeye yakın ($p=0.055$) bulundu. Pediatrik MF grubu pediatrik başlangıçlı MF grubu ile tanı sırasındaki evre açısından kıyaslandığında aradaki fark ($p=0.057$) istatistiksel açıdan anlamlıya yakın olduğu görüldü. Pediatrik başlangıçlı MF serisi aynı açıdan erişkin MF serisi ile kıyaslandığında arada istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$, $p=0.55$). Literatürde yer alan sadece pediatrik dönem olguları içeren 22 yayındaki toplam 518 olguyu incelediğimizde (tablo-22) sadece 9 olgunun (%1.7) tanı sırasında ileri evrede olduğunu belirledik. Bizim serimiz de tanı sırasında tüm olguların erken evrede olması açısından bahsi geçen pediatrik MF serileri ile uyumludur. Bununla birlikte literatürdeki serilerin ayrıntısı

incelendiğinde birçok çalışmada olguların sıklıkla evre IB hastalık ile tanı aldığı dikkati çekmektedir. Bizim serimizde ise evre IA olgular (%65.4), evre IB olgulara (%32.7) göre daha fazlaydı. Öte yandan Hodak ve arkadaşlarının, Ben-Amitai ve arkadaşlarının ve Reiter ve arkadaşlarının serilerinde bizim serimize benzer şekilde evre IA olgular daha sık bulunmuştur[73, 81, 236].

Serimizdeki deri bulguları pediatrik dönemde başlayıp, erişkin dönemde tanı alan hasta grubu incelendiğinde, 8 olgunun (%26.7) evre IA, 18 olgunun (%60) evre IB, 3 olgunun (%10) evre IIA, 1 olgunun (%3.3) ise evre IIIA hastalık ile tanı aldığı görüldü. Dolayısıyla bu grubun hastalık süresi uzun olmasına karşın pediatrik MF grubunda olduğu gibi tümöral lezyon, neoplastik lenf nodu tutulumu ve iç organ tutulumuna rastlanmadı. Sadece bir hastada eritrodermi mevcuttu. Erişkin başlangıçlı hastalarda ise tanı sırasında tümöral lezyon oranı yüksek (%4.4) bulundu. Literatürdeki deri lezyonları pediatrik dönemde başlangıç gösteren çocuk ve erişkin hastaları birlikte içeren MF serileri incelendiğinde, tanı sırasında bu olguların da yüksek oranda erken evre hastalık ile başvurduğu dikkati çekmektedir[232, 252, 271]. Hastalığa dair bulguların 20 yaş öncesinde başladığı olguları içeren 12 ve 24 olguluk iki ayrı seride olguların tamamı erken evre hastalık ile tanı almıştır[252, 271]. Wain ve arkadaşlarının 16 yaş öncesinde başlangıç gösteren 34 olguyu içeren serisinde hastaların 19'u pediatrik dönemde, 15'i erişkin dönemde tanı almış olup tüm olgular tanı sırasında erken evrededir[232]. Ancak gerek bizim bu tanıma uyan grubumuzun gerekse literatürde bildirilen olguların sınırlı sayıda olması nedeniyle kesin bir yoruma gidilmesi güçtür.

Pediatrik MF ve deri lezyonları pediatrik dönemde başlayan MF grupları arasında dikkatimizi çeken bir farklılık tanının erişkin döneme geciktiği olguların lezyon yaygınlığı ile ilişkili olarak görece ileri evre (evre IB) ile başvurma oranlarının daha yüksek olmasıydı. Pediatrik MF olgularında evre IB hastaların oranı %32.7 idi. Pediatrik başlangıçlı MF olgularında ise evre IB aşamasında tanı konma oranı %60'a yükseldi. Pediatrik başlangıçlı MF olgularında görülen uzun tanıda gecikme süresinin hastalığın yaygınlaşmasına ve bununla ilişkili olarak hastaların daha yüksek oranda evre IB'de tanı alıyor olmasına neden olabileceği düşünüldü.

Tablo 22. Literatürde 1990-2022 yılları arasında bildirilmiş 5 ve üzerinde pediatrik MF olgusu içeren serileri derleyen tablo

Çalışma Yılı/Ülke	Hasta sayısı	Cinsiyet	Yaş (tanı sırasında)	Evre (n,%)	Klinik tip	Takip süresi	Son durumu
Peters 1990/ABD	5	E: 3, %60 K: 2, %40	14 (ortalama)	I-IIA (4, %80) IVA (1, %20)	Plantar MF %20	Belirsiz	Bir olguda lenf nodu tutulumu (evre IVA'ya progresyon) 2 olguda tanıdan 9 ve 14 yıl sonra Hodgkin lenfoma gelişmiş. 1 olgu Hodgkin nedeniyle exitus
Burns 1992/ABD	^β 9	E: 7, %78 K: 2, %22	^β 22.3 (ortalama)	IB (8, %89) IIB (1, %11)	Poikilodermik %33	11 yıl (ortalama)	İleri evre progresyonu gösteren olgu yok
Hickham 1997/ABD	5	E: 3, %60 K: 2, %40	15.4 (ortalama)	IA (1, %20) IIA (3, %60) IIB (1, %20)	Klasik %80	6.5 yıl (medyan)	1 olguda ileri evreye progresyon ve ekstrakutan yayılım 2 olgu hastalık nedeniyle exitus
Zackheim 1997/ABD	^α 24	E: 12, %50 K: 12, %50	^α 19 (ortalama)	IA (9, %38) IB (12, %50) IIA (3, %13)	Klasik %71 Hipopigmente %21 Poikilodermik %8	12.8 yıl (medyan)	İleri evre progresyonu gösteren olgu yok 6 olguda tam remisyon
Quaglino 1999/İtalya	7	E: 2, %29 K: 5, %71	19 (medyan)	IA (3, %43) IB (1, %14) IIA (3, %43)	Klasik %86 Hipopigmente %14	9 yıl (medyan)	3 olguda tam remisyon 1 olguda evre IIB, 1 olguda IVB'ye progresyon 1 olgu hastalık nedeniyle exitus
Tan 2000/Singapur	9	E: 6, %67 K: 3, %33	14.3 (ortalama)	IA (3, %33) IB (6, %67)	Hipopigmente %89	3 yıl (ortalama)	1 olguda tam remisyon İleri evreye progrese olan olgu yok

Pabsch 2002/Almanya	5	E: 3, %60 K: 2, %40	11.5 (ortalama)	IA (%100)	Hipopigmente %40 Klasik %100 Ünilezyonel %40	3 yıl (ortalama)	Tüm olgularda tam remisyon
Ben-Amitai 2003/İsrail	10	E: 6, %60 K: 4, %40	14.3 (medyan)	IA (6,%60) IB (4,%40)	Klasik %80 Hipopigmente %70 Ünilezyonel %20 *Olguların %50'sinde klasik ve hipopigmente tip birlikte	3.4 yıl (ortalama)	1 olguda evre IIA'ya progresyon ardından komplet remisyon Diğer olgularda progresyon yok 7 olguda tam remisyon
Wain 2004/BK	*34	E: 24, %71 K: 10, %29	*13 ve 23 (ortalama)	IA (17,%50) IB (16,%47) IIA (1,%3)	Klasik %47 Poikilodermik %26 Hipopigmente %24 Folikülotropik %9 *1 olguda hipopigmente ve poikilodermik tip birlikte	6 yıl (ortalama)	Olguların %85'inde evre I'in ilerisine progresyon yok Toplam 5 olguda (2 olguda tümöral lezyon, 3 olguda eritrodermi gelişimi) ileri evre progresyonu Bir olgu progrese hastalık, bir olgu ise Merkel hücreli kanser nedeniyle exitus.
Fink-Puches 2004/Avusturya	24	E: 12, %50 K: 12, %50	15.2 (ortalama)	IA (13,%54) IB (10,%42) IIB (1,%4)	Pagetoid retikülozis %12.5 Hipopigmente %8.3 Folikülotropik %4.2	6.9 yıl (ortalama), 18 ay (medyan) n= 17	Ekstrakutan yayılım gösteren olgu yok 6 olguda tam remisyon
Kim 2009/Güney Kore	23	E: 18, %78 K: 5, %22	11 yaş (ortalama)	IA ya da IB (23, %100)	Klasik %35 Hipopigmente %22 PLK benzeri %17	7 yıl (ortalama) n= 18	Genel evre progresyonu gösteren olgu yok 2 olguda tam remisyon
Pope 2010/Kanada	22	E: 12, %53 K: 10, %47	9.9 (ortalama)	IA (%30) IB (%65) IIA (%5)	Hipopigmente %59	Veri yok	Veri yok

Nanda 2010/Kuveyt	36	E: 20, %56 K: 16, %44	12.9 (ortalama)	IA (%17) IB (%75) IIA (%8)	Hipopigmente %64 Folikülotropik %6 PL-benzeri %11 Poikilodermik % 5.6 Unilezyonel %5.6	Veri yok	Veri yok
Boccara 2012/Fransa	5	E: 4, %80 K: 1, %20	13.1 yaş (medyan)	IA (1,%20) IB (1,%20) IV (1,%20) 2 olgu belirsiz	Hipopigmente %20 GGD %20	Belirsiz	4 olguda tam remisyon. Evre IV ile tanı alan olguda, KİT sonrası tam remisyon GGD tanılı bir olgu evre IV'e progresyon sonucu kaybedilmiştir
Yazganoğlu 2013/Türkiye	20	E: 12, %60 K: 8, %40	9.2 (ortalama)	IA (%60) IB (%35) IIA (%5)	Hipopigmente %45 Klasik %45 Ünilezyonel %20 *Olguların %30'unda hipopigmente ve klasik tip birlikte	3.75 yıl (ortalama) n= 16	Genel evre progresyonu gösteren olgu yok 7 olguda tam remisyon
Castano 2013/ABD	69	E: 37, %54 K: 32, %46	13.6 (ortalama)	Belirsiz	Hipopigmente %72.5 Klasik %25 GGD %1 Folikülotropik %1	3.8 yıl (ortalama) n= 35 hipopigmente MF	Yamasal lezyonlarla başvuran hiçbir olguda genel evre progresyonu yok. Yama ve plak lezyonlar gösteren bir olguda tümöral evreye IIB progresyon
Boulos 2014/ABD	34	E: 18, %53 K: 16, %47	14 (medyan)	IA (%41) IB (%56) IIB (%3)	Hipopigmente %53 Klasik %41 Hiperpigmente %29 Poikilodermik %12 Folikülotropik %3 *Olguların yaklaşık 1/3'ünde en az iki klinik tip birlikte	2 yıl (medyan) n=28	Hastalıktan kaybedilen olgu yok 7 olguda (25%) tam remisyon 13 olguda (46%) kısmi remisyon Toplam 3 olguda genel evre progresyonu görülmüş (2 olguda IA—IB'ye, 1 olguda IIB—IVB'ye) Evre IVB'ye progrese olan olgunun takibinde tam remisyon sağlanmış

Laws 2014/Kanada	28	E: 13, %46 K: 15, %54	11.6 (ortalama)	IA veya IB (%100)	Hipopigmente %79 Klasik %21	3.6 yıl (medyan)	Evre IB'nin ilerisine progresyon gösteren olgu yok
Hodak 2014/İsrail	50	E: 30, %60 K: 20, %40	11.4 (ortalama)	IA (%58) IB (%34) IIA (%6) IIB (%2)	Hipopigmente %58 Folikülotropik %36 Psöriaziform %20 Saf klasik %16 Ünilezyonel %6 *Klasik tip hariç diğer tiplerin kombinasyonların içindeki sıklığı verilmiş	FMF-dışı: 5 yıl (ortalama) n= 30 FMF: 2.5 yıl (ortalama) n= 18	FMF-dışı: 1 olguda evre IA'dan IIA'ya progresyon 19 (%59) olguda tam remisyon FMF: 1 olguda evre IA'dan IB'ye progresyon Evre IIB ile tanı alan olguda parsiyel remisyon 10 olguda tam remisyon
Heng 2014/Singapur	46	E: 32, %70 K: 14, %30	10.3 (ortalama)	IA (%39) IB (%59) IIA (%2)	Hipopigmente %91 PL benzeri %2 PPD benzeri %2 Klasik %2 Ünilezyonel %2	5.9 yıl (ortalama)	Ekstrakutan yayılım veya hastalıktan ölüm yok 3. senede takibi bulunan 22 olgudan 14'ünde (%64) tam remisyon sağlanmış
Cervini 2017/Arjantin	14	E: 6, %43 K: 8, %57	11.2 (ortalama)	IA (%14) IB (%79) IVA2 (%7)	Hipopigmente %100 Klasik %42	3 yıl (medyan)	Ekstrakutan yayılım veya hastalıktan ölüm yok 3 olguda deri lezyonlarında artış 3 olguda tam yanıt
Virmani 2017/ABD	¥23	E: 12, %52 K: 11, %48	25.5 (ortalama)	IA veya IB (%100)	Hipopigmente %65 Klasik %26 Folikülotropik %9	2 yıl (medyan)	Olguların %13'ünde hastalık progresyonu
Nasimi 2020/İran	30	E: 17, %57 K: 13, %43	10.9 (ortalama)	IA veya IB (%97) IIB (%3)	Hipopigmente %57 Klasik %20 PPD benzeri %13	5 yıl (ortalama)	Olguların %56.7'sinde tam veya kısmi remisyon Evre progresyonu belirtilmemiş

Valencia Ocampo 2020/Kolombiya	23	E: 13, %57 K: 10, %43	11 (medyan)	IA (%26) IB (%74)	Hipopigmente %52 Klasik %30 Folikülotropik %17	En uzun takip süresi 10 yıl (ortalama belirtilmemiş)	Genel evre progresyonu gösteren yok Olguların %35'inde tam yanıt
Reiter 2022/İsrail	71	E: 45, %63 K: 26, %37	11 (ortalama)	IA (%70) IB (%22.5) IIA (%4.5) IIB (%3)	Hipopigmente %55 Folikülotropik %42 Klasik %39 Psoriasiform %12.5 Ünilezyonel %3 Purpurik %1.5	FMF-dışı: 10.4 yıl (ortalama) n= 41 FMF: 7.5 yıl (ortalama) n= 28	FMF-dışı: Bir olguda evre IA'dan IB'ye progresyon FMF: Bir olguda evre IA'dan IB'ye progresyon İki olguda erken evreden ileri evreye (bir olguda tümöral lezyon diğerinde eritrodermi şeklinde) progresyon

PL benzeri, pitriazis likenoides benzeri; **PPD benzeri**, pigmente purpurik dermatoz benzeri; **GGD**, granüloamatöz gevşek deri; **KİT**, kemik iliği transplantasyonu

^β30 yaş ve öncesinde tanı alan 9 olgudan oluşan seride, 7 olgu 20 yaş ve öncesinde deri lezyonları başlangıç göstermiş.

^α20 yaş öncesi başlangıç gösteren 24 olgudan oluşan seride, 13 olguya 20 yaş öncesinde, 11 olguya 20 yaş sonrası dönemde tanı konulmuş.

[†]16 yaş öncesi başlangıç gösteren 34 olgudan oluşan seride, pediatrik dönemde tanı almış 19 olgunun (%56) ortalama tanı yaşı 13, erişkin dönemde tanı almış 15 olgunun (%44) ortalama tanı yaşı 23'tür.

[¥]30 yaş öncesinde MF tanısı almış 74 olguluk seride, 23 olgu (%31) 20 yaş ve öncesinde, 51 olgu (%69) 21-30 yaş aralığında MF tanısı almıştır. Bu tabloda 20 yaş ve öncesinde tanı almış olgulara ilişkin veriler paylaşılmıştır.

Literatürdeki geniş MF serileri incelendiğinde erişkin hastaların da sıklıkla erken evre hastalık ile tanı aldıkları görülmektedir[30, 38, 166, 172, 275]. Bununla birlikte diğer geniş seriler ile kıyaslandığında erişkin MF grubumuzda erken evre hastalık ile tanı alan hasta oranının daha yüksek olduğu belirlendi. Bizim serimizdeki erişkin erişkin dönem başlangıçlı olgular tanı sırasındaki evre açısından değerlendirildiğinde evre IA'da 155 (%27.2), evre IB'de 357 (%62.7), IIA'da 17 (%3), IIB'de 22 (%3.9), IIIA'da 11 (%1.9), IIIB'de 1 (%0.2) ve IVA'da 6 (%1.1) hasta vardı ve olguların %92.9'u erken evre hastalık ile tanı almıştı. İngiltere'den Agar ve arkadaşlarının bildirdiği 1502 hastalık MF/SS serisinde olguların %71'i, Amerika Birleşik Devletlerinden Desai ve arkadaşlarının bildirdiği 393 MF/SS hastasını içeren çalışmada ise olguların %78.3'ü erken evre hastalık ile tanı almıştır[38, 275]. Amerika Birleşik Devletleri'nden Talpur ve arkadaşlarının 1263 MF/SS olgusundan oluşan serilerinde olguların %71.5'inin erken evre hastalık ile tanı aldığı bildirilmiştir[166]. İtalya'dan Quaglino ve arkadaşlarının 1422 olguluk MF serisinde olguların %86.5'i erken evre hastalık ile tanı almıştır[172]. Ankara'dan Anadolu ve arkadaşları tarafından bildirilen çocuk hasta sayısı/oranı belirtilmeyen 113 hastalık MF/SS serisinde ise olguların %89.4'ü tanı sırasında erken evrededir[30]. Bizim serimizdeki erken evrede tanı alan olguların diğer serilere kıyasla neden daha yüksek oranda saptandığına dair farklı yorumlar yapılabilir. Öncelikle çalışma gruplarının tanımlanmasındaki farklılıklar seriler arasındaki farklılığı kısmen açıklayabilir. Kliniğimizin MF ile ilgili bir referans merkez olması erken tanı açısından önem taşısa da geniş serilerin yayınlandığı çalışmalar için de benzer bir durum söz konusudur. Ayrıca, literatürdeki birçok seriden farklı olarak geçmişte yüksek düzey periferik kan ve neoplastik lenf nodu tutulumu nedeniyle ileri evre MF (evre IVA) olarak değerlendirilen Sezary sendromu yeni sınıflamalarda ayrı hastalık olarak kabul edildiğinden bu tanıyı alan olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir. İkinci olarak dijital parapsoriasis hastaları da erken evre MF olarak değerlendirilerek çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu nedenlerden bağımsız olarak seriler arasındaki erken evre MF oranlarında mutlak bir farklılık olasılığı da yadsınamaz. Öncelikle serilerin yayınlandığı ülkeler arasında da belirgin farklılık olabildiği dikkati çekmektedir. Ülkemizden Anadolu ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yayınlanan daha eski çalışmada ve bir başka Akdeniz ülkesi olan İtalya'dan Quaglino ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmadaki erken evre hastalık oranları Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı diğer çalışmalara kıyasla bizim verimize daha yakındır. Güneşli iklim koşulları dolayısıyla aralıklı UV maruziyeti MF olgularının ileri evrelere progresyonunu geciktiriyor, böylelikle erken evre hastalıkla tanı

almalarına neden oluyor olabilir. Ek olarak ırksal farklılıklar ve sağlık hizmetlerine kolay ulaşma düzeyi etkili olabilir.

Çalışmaya alınan gruplar takip sürecinde ileri evreye progresyon (evre IIB ve üzeri) açısından birbiriyle karşılaştırıldığında aralarında önemli farklılıklar olduğu dikkati çekti. Pediatrik dönemde tanı alan olgulardan hiçbirinde ileri evreye progresyon görülmezken, erişkin dönem başlangıçlı olguların %7.2'sinde (n=33) ileri evreye progresyon görüldü. Deri lezyonları pediatrik dönemde başlayıp erişkin dönemde tanı alan hasta grubunda ise 1 olguda (%3.6) ileri evreye progresyon görüldü. Pediatrik MF grubu ayrıntılı olarak incelendiğinde, evre IA hastalık ile tanı alan 34 olgudan sadece bir tanesinde takip sırasında deri lezyonlarının yaygınlığında artış ve evre IB'ye progresyon izlendi. Evre IB hastalık ile tanı alan bir çocuk olguda ise evre IIA'ya progresyon görüldü. Bununla birlikte birçok geniş seri çalışmasına göre uzun olan 62.1 aylık takip sürecinde hiçbir olguda evre IIB ve üzerine evre ilerlemesi görülmedi. Dolayısıyla çocukluk döneminde tanı alan olguların hiçbirinde ciddi komplikasyonlar beklenen evrelere geçiş olmadı, hatta hastalık istisna kabul edilebilecek iki olgu dışında evrelerinde de ilerleme göstermedi. Tanının erişkin döneme geciktiği pediatrik olgularda ise 67.25 aylık takip sürecinde ileri evreye (evre IIB ve üzeri) progresyon 1 olguda evre IIA hastalıktan evre IIB'ye progresyon şeklinde olmak üzere saptandı. Evre IA hastalık ile tanı alan bir olguda evre IB'ye progresyon, evre IB hastalık ile tanı alan bir olguda ise evre IIA'ya progresyon görüldü. Bu grupta da hastalığın yaşamsal riskin olduğu ileri evrelere geçiş oranının düşük olduğu görüldü. Erişkin dönem başlangıçlı olgularda ise 33 hastada (%7.2) 61.25 aylık takip sürecinde ileri evreye progresyon görüldü. Bu hastalardan 29'u erken evrede tanı almış olup takipleri sırasında ileri evreye progresyon göstermişti. İleri evrede tanı almış 4 olguda daha takip sırasında tanı aldıkları evreden daha ileri bir evreye progresyon görüldü. Evre IA'da tanı alan hiçbir hasta ileri evreye progresyon göstermedi. Evre IB'de tanı alan toplam 24 olgu, evre IIB (n=19), evre IIIA (n=1), evre IVA (n=2) ve evre IVB'ye (n=2) olmak üzere ileri evreye progresyon gösterdi. Evre IIA'da tanı alan 6 olguda ileri evreye progresyon 4 olguda evre IIB'ye, 1 olguda evre IIIA'ya ve 1 olguda evre IVB'ye olacak şekilde gerçekleşti. Evre IIB'de tanı alan 2 hasta evre IVB'ye progrese oldu. Ayrıca evre IIIA ile tanı alan bir olgu evre IIIB'ye progresyon gösterdi. Ortalama takip süreleri birbirine yakın üç grup ile ilgili olan bu sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde erişkin başlangıçlı hastalarda takip sırasında ileri evreye progresyon diğer iki gruba kıyasla daha yüksek oranda görüldü. Bununla birlikte gruplar kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel farklılık saptanmadı. Bunun erişkin grubu dışında kalan iki grubun

oransal olarak az sayıda hastadan oluşmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Hasta serimiz pediatrik başlangıçlı (pediatrik ya da erişkin dönemde tanı almış) ve erişkin başlangıçlı MF olarak iki gruba ayrıldığında da erişkin başlangıçlı MF grubunda takip sırasında ileri evreye progresyon oranının daha yüksek olduğu görüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıya yakın ($p=0.052$) bulundu.

Serimizdeki tüm olgular hastalığın herhangi bir döneminde ileri evreye (evre IIB ve üzerine) geçme oranları açısından da değerlendirildi. Pediatrik MF olgularının tamamı ($n=52$) erken evrede tanı almıştı ve hiçbir olgu ileri evreye progresyon göstermedi. Otuz hastadan oluşan pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubunda bir olgu ileri evrede tanı almıştı ve takip süresinde bir olguda daha ileri evreye progresyon görüldü. Beş yüz altmış dokuz hasta içeren erişkin MF grubunda ise 40 hastada tanı sırasında ileri evre hastalık tespit edilmişti ve hastaların takibi sırasında 29 olguda daha erken evreden ileri evreye progresyon görüldü. Evre progresyonu gösteren diğer 4 olgu ise başlangıçta ileri evre hastalıkla tanı almış olduğu için bu sayıya dahil edilmedi. Böylelikle ileri evreye ulaşan hasta oranı pediatrik MF serisinde %0, pediatrik başlangıçlı erişkin MF serisinde %6.6 ($n=2$) ve erişkin MF serisinde %12.1 ($n=69$) olarak bulundu. Aynı verileri başka bir açıdan değerlendirecek olursak, serimizdeki tüm hastalar arasında ileri evreye geçmiş toplam 71 hasta bulunurken bunlar arasında pediatrik MF grubundan hasta yoktu. Hastalardan sadece 2'si (%2.8) pediatrik dönem başlangıçlı hasta grubuna aitti, kalan 69 (%97.2) hasta ise erişkin MF grubundandı. Hasta serimiz tanı yaşından bağımsız olarak hastalık başlangıç yaşına göre (pediatrik başlangıçlı ve erişkin başlangıçlı MF) iki gruba ayrıldığında ileri evreye geçme oranı erişkin başlangıçlı grupta (%12.1) diğer gruba kıyasla (%2.4) istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0.014$) şekilde daha yüksek bulundu.

Hastalık progresyonu açısından literatürdeki diğer geniş serilerle erişkin başlangıçlı MF serimiz kıyaslandığında evre progresyon oranının bizim serimizde daha düşük olduğu görülmektedir. İngiltere'den Agar ve arkadaşlarının 1502 hastalık çoğunluğu erişkin hastalardan oluşan MF/SS serisinde, medyan 5.9 yıllık takip süresi sırasında 517 hastada (%34) hastalık progresyonu görülmüştür[38]. Amerika Birleşik Devletleri'nden Talpur ve arkadaşlarının yaptıkları 1263 erişkin hakimiyeti gösteren MF/SS hastası içeren çalışmalarında evre progresyonu hastaların %11.6'sında bulunmaktadır[166]. İtalya'dan Quaglini ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli 1422 MF hastasını içeren çalışmada medyan 14.5 yıllık takip sırasında evre progresyonu olguların %29.7'sinde tespit edilmiştir[172]. Ülkemizden Anadolu ve arkadaşlarının çoğu erişkin 113 MF/SS hastasını ortalama 3 yıla yakın süreyle takip

ettikleri çalışmalarında hastaların %8.8'inde genel evre progresyonu görülmüştür[30]. Bizim serimizde evre progresyonunun görece daha düşük oranda saptanmasında birkaç olası faktör söz konusudur. İlk olarak MF hastalarında evre progresyonunun ileri evrede tanı alan olgularda daha yüksek oranda görülebildiği bilinmektedir ve bizim serimiz diğerlerine kıyasla erken evrede tanı alan hasta oranının en yüksek olduğu seridir[38]. Hastalığın erken evrede tanı almasına neden olan coğrafik ve ırksal faktörler, benzer şekilde hastalığın ileri evreye progrese olmasını da önleyebilir. Ek olarak takip süresinin diğer bazı geniş serilere kıyasla daha kısa olması da [38, 166, 172] bu oranın düşük saptanmasında rol oynamış olabilir.

Pediyatrik MF'nin prognozu konusunda bildirilen ilk veriler hastalığın çocukluk döneminde başladığında agresif klinik seyir gösterdiğine işaret etmekteyken ilerleyen dönemde yayınlanan geniş serilerle birlikte bu durum değişmiş hatta tersine dönmüştür. Sırasıyla 1980 ve 1985 yıllarında, Taniguchi ve arkadaşları tümöral evreye ilerleyen 12 yaşında bir olgu ve Görg ve arkadaşları ise merkezi sinir sistemi tutulumu sonucu kaybedilen 17 yaşında atipik seyirli bir çocuk MF olgusu paylaşmışlardır[254, 255]. Peters ve arkadaşları tarafından 1990 yılında bildirilen 5 olguluk seride MF'nin Langerhans hücreli histiositoz ile birliktelik gösterdiği bir hastada nodal tutulum gelişmiş, 2 olguda Hodgkin lenfoma ile birliktelik görülmüştür ve bu olgulardan biri Hodgkin lenfoma nedeniyle kaybedilmiştir[256]. Bu bildiriler o yıllarda erken başlangıçlı MF'nin agresif klinik seyir ve diğer hematolojik malignitelerle birliktelikle ilişkilendirilmesine neden olmuştur. Takip eden süreçte bazı yazarlar tarafından geçmişte yayınlanmış olan bazı pediyatrik MF olgularının MF-dışı kutane lenfoma olguları olabileceği, bununla ilişkili olarak prognozun gerçekte olduğundan kötü değerlendirilmiş olabileceği iddia edilmiştir[193]. İtalya'dan Quaglino ve arkadaşları 1999 yılında erken başlangıçlı MF'nin seyrini değerlendirmek amacıyla kendi merkezlerinde tanı almış olan 7 pediyatrik MF hastası ile o zamana kadar literatürde bildirilmiş 42 hastayı içeren bir pediyatrik MF serisini, kendi merkezlerinden 252 hastalık erişkin MF serisiyle kıyaslamışlardır[172]. Gerek 5 ve 10 yıllık sürvi gerekse hastalık progresyon oranı pediyatrik MF grubunda daha olumlu bir seyre işaret ediyor gibi gözükmesine karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte bu seri literatürdeki eski çocuk olguları da içerdiği için sonuçları tartışmaya açıktır.

MF'nin klinik tiplerinin prognoza etkisi iyi bilinmektedir ve bu durum pediyatrik MF için de çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nden Castano ve arkadaşları 69 pediyatrik MF olgusundan hipopigmente varyantından olan 50 olguyu ayrıntılı

değerlendirerek hipopigmente MF'nin çocukluk çağındaki seyrini araştırmayı amaçlamışlardır[35]. Bu gruptan takibi yapılabilen 35 hipopigmente MF olgusunun ortalama 3.8 yıllık izlem sürecinde yamasal lezyon ile tanı alan hiçbir hipopigmente MF olgusunda hastalık progresyonu görülmemiştir. Buna karşılık yama ve plak lezyonlar gösteren bir hipopigmente MF olgusunda ise hastalık tümöral evreye progrese olmuştur. Arjantin'den Cervini ve arkadaşlarının tamamında hipopigmente lezyonlar görülen 14 hastalık bildirilerinde olguların %42'sine beraberinde klasik tipte lezyonlar da eşlik etmekte olup evre IVA2'de tanı alan bir olgu haricinde tamamı erken evrede tanı almıştı[241]. Bu hastalardan hiçbirinde sonradan ekstrakutan yayılım gelişmedi veya hastalıktan kaybedilen olgu olmadı. Hipopigmente MF olgularının geniş bir yer (%91) kapladığı bir başka yayın ise Singapur'dan Heng ve arkadaşları tarafından paylaşılmıştır[230]. Tümünün erken evrede tanı aldığı 46 hastalık bu seride ortalama 5.9 yıllık takip süresinde hiçbir olguda ekstrakutan yayılım ve hastalıktan ölüm görülmemiştir. Kanada'dan Laws ve arkadaşlarının bildirdiği %79'u hipopigmente tip hastalardan oluşan ve tamamı evre I hastalıkla tanı almış olan 28 olguluk seride medyan 2.6 yıllık takip sırasında olguların hiçbirinde evre I'in ötesine progresyon saptanmamıştır[264]. Bizim serimizde de hipopigmente lezyonları olan 29 (%55.8) pediatrik MF olgusundan sadece birinde evre IA'dan IB'ye olmak üzere genel evre progresyonu görüldü. Bu olguda beraberinde folikülotropik varyanta ait özellikler de izlenmekteydi. Pediatrik başlangıçlı MF olgularında da hipopigmente varyant iyi seyirle ilişkilendirilmiştir. Wain ve arkadaşlarının hastalık bulgularının 16 yaş öncesinde başlangıç gösterdiği çocuk ve erişkin hastaları içeren serilerindeki 34 olgudan 8'inde hipopigmente MF görülmüştür[232]. Yazarlar hipopigmente MF olgularının hiçbirinin evre I'in ötesine progresyon göstermediğine işaret etmişlerdir. Virmani ve arkadaşları 30 yaşından önce MF tanısı alan olgularda hastalık seyrini ve prognoza etki eden faktörleri tanımlamayı amaçlayan çalışmalarında %88'i (65 olgu) erken evrede tanı almış olan hastaların ortalama 3.5 yıllık takip süresinde %26 oranında hastalık progresyonu saptamışlardır[257]. Hipopigmente varyanttan olan tüm olgular evre I hastalık ile tanı almış olup, indolen seyir göstermişlerdir ve hastalık progresyon oranı (%11) diğer varyantlara (%34) göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p = 0.03$). Çalışmamızda pediatrik başlangıçlı MF serisinde bulunan 3 hipopigmente MF olgusunda da evre I'in ötesine progresyon saptanmamıştır. Hipopigmente MF'nin erişkin dönemindeki seyrini inceleyecek olursak bu yaş grubunda da klasik MF'ye kıyasla iyi prognoz ile ilişkilendirildiği dikkati çeker. Amerika Birleşik Devletleri'nden Rodney ve arkadaşlarının bildirdiği 20 olguluk çocuk ve erişkin hastaları içeren hipopigmente MF serisinde ortalama tanı

yaşı 32.2 olup takibi bulunan olguların hiçbirinde ileri evreye hastalık progresyonu görülmemiştir[93]. Singapur'dan Tan ve arkadaşlarının paylaştığı 47 hipopigmente MF olgusunu içeren toplam 131 çocuk ve erişkin hastadan oluşan MF/SS serisinde de yazarlar hipopigmente MF olgularının diğer olgulara kıyasla daha genç yaşta ve daha erken evrede tanı aldığına dikkati çekmişlerdir[95]. Agar ve arkadaşlarının 1502 çocuk ve erişkin hastadan oluşan MF/SS serisinde hipopigmente varyant sağ kalımda oranında artış ve hastalık progresyon riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir[38]. Bizim serimiz ve literatür verileri bir arada değerlendirildiğinde hipopigmente MF'nin her yaş grubunda iyi seyir gösteren bir klinik varyant olduğu sonucuna varılabilir.

Folikülotropik varyantın pediatrik dönemde hastalık seyri üzerine olan etkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmakta olup İsrail'den Reiter ve arkadaşları tarafından bildirilen 71 hastalık seri, literatürdeki en geniş pediatrik MF serisi olmasının yanı sıra en yüksek FMF'li olgu oranına (%42) sahip seridir[81]. Yazarlar pediatrik FMF'nin klinik özelliklerini ve seyrini değerlendirebilmek amacıyla olguları FMF ve FMF-dışı olmak üzere iki gruba ayırarak değerlendirmişlerdir. İki olgu haricinde olguların tamamının erken evrede tanı aldığı seride ortalama 9.2 yıllık (1-24 yıl) takip süresinde, iki olguda (ikisi de FMF'li) ileri evreye olmak üzere toplam 4 olguda evre progresyonu görülmüştür[81]. FMF ve FMF dışı pediatrik MF grupları evre progresyonu yönünden birbiriyle kıyaslandığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamamıştır. Yazarlar pediatrik FMF'nin nadiren ileri evreye progresyon gösterebiliyor olmasına karşın pediatrik MF'nin indolen seyrine vurgu yapmıştır. İsrail'den Hodak ve arkadaşları tarafından bildirilen 18'i FMF'li olmak üzere 50 hastadan oluşan MF serisinde de hastalık seyri FMF ve diğer varyantlardan oluşan iki ayrı grup için kıyaslanarak değerlendirilmiştir[73]. FMF dışı varyantlardan 32 MF olgusunun tamamı erken evre hastalıkla tanı almış olup takibi yapılabilen olgulardan (n=30) ortalama 5 yıllık takip sırasında sadece birinde evre IA'dan IIA'ya olmak üzere progresyon görülmüştür. On sekiz FMF olgusunun ortalama 2.5 yıllık takibi sırasında da sadece bir olguda evre IA'dan IB'ye olmak üzere hastalık progresyonu görülmüştür. Evre IIB'de tanı alan tek bir olguda ise parsiyel remisyon izlenmiştir. İsrail'deki bu iki geniş seriden elde edilen veriler ile FMF'nin pediatrik yaş grubunda sıklıkla iyi seyir gösterdiğine dikkat çekilmiştir [73, 81]. Jung ve arkadaşları pediatrik MF ile ilgili literatürü değerlendirdiklerinde FMF'nin çocukluk döneminde hastalık progresyonu açısından ek risk taşımadığını tespit etmişler ve 10 yıllık sağ kalımın diğer varyantlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediğine vurgu yapmışlardır[97].

Bizim serimizdeki 9 pediatrik FMF hastasının tamamı erken evrede tanı almış olup sadece bir olguda lezyonların yaygınlaşmasıyla birlikte evre IA'dan IB'ye progresyon görülmüştür. Diğer olgularda ise hastalık progresyonuna rastlanmamıştır. Üç olguda tam, üç olguda ise parsiyel olmak üzere toplam 6 olgumuzda (%67) remisyon saptanmış olması pediatrik FMF'nin iyi seyrini desteklemektedir. Buna karşılık Virmani ve arkadaşlarının 30 yaş öncesinde MF tanısı alan 71 hastayı inceledikleri çalışmalarında FMF varlığı yazarlar tarafından hastalık seyri üzerine olumsuz bir belirteç olarak değerlendirilmiştir[257]. FMF sıklığı evre progresyonu saptanan (%15.8) hastalarda, evre progresyonu göstermeyen (%7.3) hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuş fakat iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p=0.25$). Bu durum Virmani ve arkadaşlarının çalışmasındaki hasta grubunun tanımlanmasındaki farklılık (21-30 yaş arasında tanı alan FMF olgularını da içeriyor olması) ile ilişkilendirilebilir. Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde FMF'nin hastalık seyrine olan etkisinin tanı yaşıyla ilişkili olduğu, artan hasta yaşıyla birlikte olumsuz hastalık seyrine yol açtığı iddia edilebilir. Pediatrik başlangıçlı üç erişkin FMF olgumuzdan birinin eritrodermi ile evre IIIA'da tanı alması da az sayıdaki hasta sayımıza rağmen bu ilişkiyi desteklemektedir.

Poikilodermik MF'nin pediatrik dönemdeki prognostik önemi konusunda farklı görüşler vardır. İngiltere'den Wain ve arkadaşlarının MF'ye ait hastalık bulgularının 16 yaş öncesi başlangıç gösterdiği 34 olgudan oluşan seride, 19 olgunun (%56) tanısı pediatrik dönemde konulmuştur. Yazarlar poikilodermik varyantı daha yüksek oranda hastalığa ilişkin sağ kalım ve daha düşük oranda hastalık progresyonu ile ilişkilendirmişlerdir. Buna zıt olarak Virmani ve arkadaşlarının 30 yaş altında MF tanısı alan hastaları içeren çalışmalarında tüm poikilodermik MF hastalarının ($n=4$) progresyon gösterdiğine dikkat çekilmiştir[257]. Bizim pediatrik MF serimizde poikilodermik MF olgusu bulunmamakta idi, bu nedenle bu konuda ileri yorum yapmamız mümkün değildir. Buna karşılık pediatrik başlangıçlı erişkin MF serimizde poikilodermik MF yüksek oranda (%20) tespit edilmiştir. Bu olguların tamamı erken evrede tanı almıştı. Takip sırasında bir olguda evre IIA'dan tümöral evreye progresyon görülmüştür. Tek bir evre progresyonu gösteren olgunun varlığı, pediatrik başlangıçlı erişkin MF serimizin az sayıda olgu içeriyor olması nedeniyle poikilodermik MF olgularında yüksek oranda progresyona işaret etmiştir. Daha geniş serilerde bu hasta grubunda poikilodermik MF olgularının seyrinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonuçları ve literatür verileri bir arada değerlendirildiğinde çocukluk çağında MF'nin neden iyi seyir gösterdiği konusunda bazı yorumlarda bulunmak mümkündür.

İlk olarak çocukluk çağında hipopigmente varyantın sık görülmesiyle iyi klinik seyir ilişkilendirilebilir. Daha genç popülasyonda daha sık görüldüğü iyi bilinen hipopigmente MF klasik MF ile kıyaslandığında daha düşük oranda hastalık progresyonu göstermesi ile ayrışır[93, 106, 276]. Hipopigmente MF'nin diğer varyantlara göre neden daha iyi seyir gösterdiği konusunda da bazı görüşler ileri sürülmüştür. Hipopigmente varyant klasik MF'ye kıyasla çok daha sık bir şekilde CD8+ (sitotoksik) fenotip göstermektedir [94, 106]. Martinez Villarreal ve arkadaşları MF'de hipopigmentasyonun CD8+ fenotip gösteren reaktif antitümör immün yanıt nedeniyle meydana geldiğini iddia etmişlerdir[106]. Sitotoksik CD8+ lenfositler T-helper 1 baskın bir immün ortam yaratmakta ve aktivasyon durumunda sitoplazmalarında bulunan granülizin ve granzim B gibi toksik mediatörleri salgılamaktadır. Yazarlar hipopigmente MF'nin çocukluk ve adolesan çağda sık görülüyor olmasını bu yaş grubunda immün sistemin daha aktif/güçlü olmasıyla ilişkilendirmişlerdir. Bununla birlikte literatürdeki hipopigmente MF olgularından sadece CD4+ ya da CD4+/CD8+ fenotip gösterenlerin de iyi seyir gösterdikleri görülmektedir. Bu nedenle tek başına immünofenotipleme profili hipopigmente MF'nin neden daha iyi seyir gösterdiğini açıklamada yetersiz kalıyor gibi gözükmektedir[93, 106, 276]. Hastaların biyopsilerinin immünohistokimyasal değerlendirilmesi çalışmamızın kapsamı dışında olduğundan bu konuda daha ileri yorum yapılamamıştır.

Çocukluk çağı ve erişkin MF hasta serileri kıyaslandığında sitotoksik fenotip çocukluk çağında genel olarak daha yüksek oranda tespit edilmektedir. Erişkin hastaları içeren serilerde sitotoksik fenotip %5'in altında görülmekte iken [106, 277], çocukluk çağında özellikle hipopigmente varyantın baskın olduğu serilerde yüksek oranlar bildirilmiştir[35, 243-245]. Castano ve arkadaşları tarafından bildirilen 50 hipopigmente MF olgusunun tamamında CD8 ile pozitif boyanma görülmüş olup, CD4:CD8 oranı 1:1 ile 1:8 arasında değişmektedir[35]. Boulos ve arkadaşlarının 34 olguluk serisinde hastaların %39'unda CD8+ immünofenotip tespit edilmiş olup, CD8+ saptanan hastaların 2/3'ünde hipopigmente, 1/3'ünde ise hiperpigmente MF lezyonları tespit edilmiştir[244]. Sitotoksik fenotipin hastalık seyri üzerine etkisi tartışmalıdır. Massone ve arkadaşları tarafından yapılan 68 erken MF hastasını içeren çalışmada yazarlar sitotoksik fenotipin erken MF'de prognostik bir önemi olmadığı kanaatine varmışlardır[147]. Martinez Escala ve arkadaşlarının kendi merkezlerindeki 67 CD8+ MF hastasını literatürden iki geniş CD4+ baskın seri ile kıyasladıkları çalışmalarında sitotoksik fenotip gösteren olguların daha sık olarak erken evrede tanı aldıklarına ve daha düşük oranda

hastalık progresyonu gösterdiklerine işaret etmişlerdir [145]. Eğer ilerleyen dönemde bu immünohistokimyasal bulgunun hastalık seyri üzerine olumlu etkisi kesinleştirilecek olursa çocukluk çağı serilerinde de sitotoksik fenotipin yüksek oranlarda görülmesi hastalığın görece selim seyri ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte sitotoksik fenotipin sıklıkla hipopigmente ve poikilodermik MF gibi görece iyi seyir gösteren klinik tiplerle birliktelik göstermesi sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

MF’de prognoz ile ilişkilendirilen ana faktörlerden birisi hastanın yaşıdır. Tanı sırasında ileri yaş birçok geniş çalışmada bağımsız olumsuz risk faktörü olarak tespit edilmiştir [38, 166, 258]. İleri yaş kavramı için belirlenen sınır Talpur ve arkadaşlarının çalışmasında 66 iken Diamandidou ve arkadaşlarının çalışmasında 60 olarak belirlenmiştir[166, 258]. Agar ve arkadaşları ise çalışmadaki hastaları yaşlarına göre alt gruplara ayırmıştır ve artan yaş istatistiksel açıdan anlamlı şekilde hastalık progresyon riskinde artışla ve gerek hastalık ilişkili gerekse hastalıktan bağımsız sağ kalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir[38]. Bununla birlikte çocukluk döneminde tanı almanın ya da hastalığın çocukluk döneminde başlamasının hastalık seyri üzerine etkisini erişkin serileri ile kıyaslayarak inceleyen sınırlı çalışma bulunmaktadır. Quaglino ve arkadaşları geniş bir seride çocuk ve erişkin hastaların seyirlerini kıyasladıkları çalışmada 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları ve hastalık progresyon oranının çocuklukta tanı alan hastalarda daha iyi bir sağ kalıma işaret ediyor olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulmamıştır. Bununla birlikte yazarların pediatrik gruba geçmiş literatürdeki olguları da dahil etmiş olması bu olguların bazılarının günümüzde MF olmayıp agresif seyirli kutane lenfoma spektrumuna ait olabileceği görüşü ile birleştirildiğinde sonucun önemi azalmaktadır[240]. Buna ek olarak merkezler arasında MF olgularının seyrinin kısmen farklılık gösterebildiği bilindiğinden farklı merkezlerden bildirilmiş olguların tek bir merkezden oluşturulmuş erişkin MF serisi ile kıyaslanması da sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. İngiltere’den Wain ve arkadaşları hastalığa ait bulguları 16 yaş ve öncesinde başlamış, 19’u pediatrik dönemde, 15’i erişkin dönemde tanı almış toplam 34 hastalık serilerindeki sağkalım ve hastalık progresyon oranlarını Hollanda’dan van Doorn ve arkadaşları tarafından yayınlanmış sadece 2 çocuk hasta içeren 309 hastalık seri ile kıyaslamışlardır[232]. Her iki seride evre IA hastalar için 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım ve hastalık progresyon oranları benzer bulunurken, evre IB hastalar için hastalığa özgü sağ kalım oranı Wain ve arkadaşlarının serisinde daha düşük bulunmuştur. Yazarlar bu durumla ilişkili olarak kendi serilerindeki hasta sayısının düşük olması nedeniyle tek bir olgunun kaybının mortalite oranı

üzerinde belirgin etkisi olduğu yorumunu getirmişler ve juvenil başlangıçlı MF'nin prognozunun erişkin başlangıçlı MF'den kötü olmadığı kanaatine varmışlardır. Ancak bu çalışmanın özellikle çocuk hasta sayısının kısıtlı olması ve kontrol grubunun farklı ülkedeki bir merkezden seçilmiş olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Çalışmamız ise bu yönüyle yukarıda değinilen kontrollü çalışmalardan ayrılmaktadır. Her 3 hasta grubunun da aynı merkezdeki hastalardan seçilmiş olması ve gözlemciler arası değerlendirme farkına yer bırakmayacak şekilde tüm olguların klinik açıdan aynı hekim tarafından değerlendirilmiş olması çalışmamızın üstün yönlerinden biriydi.

Çalışmamızda pediatrik MF grubunda hiçbir hastada ileri evre progresyonu görülmemekle birlikte ortalama takip süresi 60.9 (>3 ay takibi olanlarda 62.1) aydır. Literatürdeki pediatrik MF serilerinde hastaların medyan ya da ortalama takip süresi çoğunlukla 5 yılın altında kalmaktadır. Dolayısıyla büyük çoğunluğu erken evrede tanı alan pediatrik MF olgularında beklenen uzun yaşam süresi boyunca hastalığın daha ileri evrelere geçiş gösterip göstermeyeceğini güvenli bir şekilde söylemek için daha uzun takip sürelerine sahip geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır. Öte yandan remisyon sağlanan MF hastaları bir süre sonra rutin kontrollerini aksatmaya başlamakta bu da uzun takipli çalışmaları güçleştirmektedir. Bununla birlikte bizim serimizdeki takip sırasında ileri evreye geçiş gösteren toplam 34 hasta içerisinde çocuklukta başlangıç öyküsü olan sadece bir hasta olması da çocuklukta başlayan hastalığın iyi prognozlu olduğunu destekleyici bir bulgu olarak kabul edildi.

VIII. SONUÇLAR

1. Tek bir merkezden takip edilen 651 ardışık MF hastasının verilerinin incelendiği çalışmamız çocukluk çağında tanı alan (pediatrik MF), pediatrik başlangıçlı olup erişkin dönemde tanı konan ve lezyonları erişkin dönemde başlayan MF hasta gruplarının klinik özellikler ve seyir açısından kıyaslandığı ilk çalışma olma özelliğine sahiptir.
2. Çalışmamızda saptadığımız %8'lik pediatrik MF oranı, Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinden bildirilen serilere göre yüksek, Orta Doğu, Asya ve Güney Amerika kaynaklı bazı bildirilere göre daha düşüktür. Bulguların çocukluk çağında başlangıç gösterdiği ancak erişkin dönemde tanı alan hastalar da bu orana dahil edildiğinde çocukluk dönemi başlangıçlı MF oranı %12.6'lık daha yüksek bir orana ulaştı.
3. Klasik tip lezyonlar her yaş grubunda hastalığın en sık tipini oluştururken, pediatrik dönemde diğer gruplara göre hastalığın klasik dışı varyantları ile daha yüksek oranda karşılaşıldı ve olguların yaklaşık yarısında (%48.1) birden fazla klinik tipin birlikteliğinin olduğu dikkati çekti.
4. Hipopigmente tip, hastalığın pediatrik dönemde klasik tipten sonra ikinci sık karşılaşılan (%55.8) klinik tipini oluşturdu ve diğer iki gruba kıyasla çok daha yüksek oranlarda görüldü. Folikülotropik ve ünilezyonel MF de pediatrik MF grubunda diğer iki gruba kıyasla daha sık görülen klinik tipler olup tüm bu sonuçlar literatür ile benzerlik gösterdi. Buna karşılık serimiz purpurik MF'nin çocuk hastalarda yüksek oranda görülmesiyle diğer pediatrik serilerden ayrıştı.
5. Pediatrik grupta folikülotropik tip sık görülen (%17.3) tipler arasında yer almakta olup olguların tamamı lezyonların klinik özellikleri açısından son yıllarda yapılmış olan 'erken folikülotropik MF' tanımına uymaktaydı ve takip süresi boyunca hiçbirinde ileri evreye progresyon görülmemesi erişkin dönemde kötü prognozla ilişkilendirilmiş bu varyantın çocuk yaş grubunda böyle bir ilişki göstermediğini düşündürdü.
6. Çocuk hastalarda poikilodermik MF'ye hiç rastlanmazken pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubunda %20 oranında saptanmasının, bu gruptaki 16 yılı aşan tanıda gecikme süresi ile dolayısıyla tedavisiz hastalık süresinin uzun olmasıyla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlandı.

7. Pediatrik MF serisindeki hastaların %32.7'sinin evre IB'de tanı almasına karşın, pediatrik başlangıçlı erişkin MF serisindeki hastaların %60'ının evre IB'de tanı almasının uzun hastalık sürecinin lezyonların yaygınlaşmasına neden olduğu şeklinde değerlendirildi.

8. Pediatrik MF olgularının tamamının erken evrede tanı alması ve yaklaşık 5 yıllık takip süresinde hiçbir olgunun ileri evreye (IIB ve üzerine) progresyon göstermemesi dikkat çekici bulundu. Erişkin MF serisinde ise ileri evre hastalık ile tanı alma oranı %7.1 idi. Takip sürecinde erken evrede tanı almış 29 olguda hastalık ileri evreye taşındı. Ek olarak ileri evrede tanı almış 4 olguda daha evre progresyonu görülmüş olup, bu olgular bir arada değerlendirildiğinde ileri evreye progresyon gösterme oranı %7.2 olarak bulundu. Bu durum hastalığın erişkin dönemden farklı olarak çocukluk çağında hemen her zaman erken evrede kaldığına işaret etti.

9. Lezyonların başlangıcı ile tanı arasında yaklaşık 16 yıl süre olan pediatrik başlangıçlı erişkin MF grubunda sadece bir olgunun ileri evrede tanı alması ve sonraki dönemde 5 yıla yakın takip sürecinde tek bir olgunun daha ileri evreye progresyon göstermesi, bu hasta grubu az sayıda hastadan oluşsa da MF'nin erken başlangıçlı olduğunda uzun hastalık süresinde bile selim seyir gösterdiğini destekleyici bir bulgu olarak değerlendirildi.

10. Serimizdeki tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde hastalığın herhangi bir döneminde (tanı veya takip sırasında) ileri evreye geçmiş toplam 71 hasta bulunurken bunlar arasında pediatrik MF grubundan hasta yoktu. Hastalardan sadece 2'si (%2.8) pediatrik dönem başlangıçlı erişkin hasta grubuna aitken, kalan 69 (%97.2) hasta erişkin MF grubundandı. Her üç grup kendi içlerinde ileri evreye ulaşan hasta oranları açısından değerlendirildiğinde bu oranlar pediatrik MF, pediatrik başlangıçlı erişkin MF ve erişkin MF hasta grupları için sırasıyla %0, %6.6 ve %12.1 oranları bulunmaktaydı. Hasta serimiz tanı yaşından bağımsız olarak hastalık başlangıç yaşına göre (pediatrik başlangıçlı ve erişkin başlangıçlı MF) iki gruba ayrıldığında ileri evreye geçme oranı erişkin başlangıçlı grupta (%12.1) diğer gruba (%2.4) kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0.014$) şekilde daha yüksek bulundu. Bu sonuçlar hastalığın çocukluk döneminde başlangıç gösterdiğinde erişkin başlangıçlı olanlara göre çok daha az oranda ileri evreye geçtiğine dolayısıyla daha iyi seyirli olduğuna işaret etti. Bununla birlikte hastaların ortalama takip süresi çok uzun olmadığından çocuk olguların gelecekte ileri evreye geçiş göstermeyeceği konusunda kesin bir yorum yapmak mümkün olmadı.

IX. KAYNAKÇA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International agency for research on cancer Lyon, France. 2008.
2. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113: 5064-5073.
3. Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, Marques SA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol*. 2012;87: 817-830.
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105: 3768-3785.
5. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29: 30-40.
6. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007;143: 854-859.
7. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO classification of skin tumours. International Agency for Research on Cancer. 2018.
8. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133: 1703-1714.
9. Cerroni L. Past, present and future of cutaneous lymphomas. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34: 3-14.
10. Besnier E, Hallopeau H. On the erythrodermia of mycôsis fungoides. *J Cutan Genitourin Dis*. 1892;10: 453.
11. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53: 1053-1063.
12. Sézary A. Erythrodermie avec presence de cellules monstreuses dans derme et sang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syph*. 1938;45: 254-260.
13. Woringer F. Lésion érythématosquameuse polycyclique de l'avant bras évoluant depuis 6 ans chez un garconnet de 13 ans. Histologiquement infiltrat intraépidermique d'apparence tumorale. *Ann Dermatol Venereol*. 1939;10: 945-958.

14. Lutzner MA, Jordan HW. The ultrastructure of an abnormal cell in Sézary's syndrome. *Blood*. 1968;31: 719-726.
15. Graciansky PD, Guislaine J. Mycosis fungoides. *Ann Med Interne (Paris)*. 1975;126: 161-169.
16. Lutzner M, Edelson R, Schein P, Green I, Kirkpatrick C, Ahmed A. Cutaneous T-cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Ann Intern Med*. 1975;83: 534-552.
17. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 1997;90: 354-371.
18. Jaffe ES. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International agency for research on cancer. 2001.
19. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127: 2375-2390.
20. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016;66: 443-459.
21. Saunes M, Nilsen TI, Johannesen TB. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway. *Br J Dermatol*. 2009;160: 376-379.
22. Ottevanger R, de Bruin DT, Willemze R, Jansen PM, Bekkenk MW, et al. Incidence of mycosis fungoides and Sézary syndrome in the Netherlands between 2000 and 2020. *Br J Dermatol*. 2021;185: 434-435.
23. Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health*. 1999;89: 1240-1244.
24. Salehi M, Azimi Z, Fatemi F, Rajabi P, Kazemi M, Amini G. Incidence rate of mycosis fungoides in Isfahan (Iran). *J Dermatol*. 2010;37: 703-707.
25. Maguire A, Puelles J, Raboisson P, Chavda R, Gabriel S, Thornton S. Early-stage mycosis fungoides: epidemiology and prognosis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100: adv00013.
26. Morales Suárez-Varela MM, Llopis González A, Marquina Vila A, Bell J. Mycosis fungoides: review of epidemiological observations. *Dermatology*. 2000;201: 21-28.

27. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149: 1295-1299.
28. Hinds GA, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma in skin of color. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60: 359-375.
29. Zampella JG, Hinds GA. Racial differences in mycosis fungoides: a retrospective study with a focus on eosinophilia. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68: 967-971.
30. Anadolu RY, Birol A, Sanli H, Erdem C, Türsen U. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int J Dermatol.* 2005;44: 559-565.
31. Baykal Selcuk L, Aksu Arica D, Yayli S, Seyman Ü, Bahadır S. Mycosis Fungoides: A 10-year Turkish Experience. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2019;27: 153-158.
32. Ferenczi K, Makkar HS. Cutaneous lymphoma: Kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2016;34: 749-759.
33. Wu JH, Cohen BA, Sweren RJ. Mycosis fungoides in pediatric patients: Clinical features, diagnostic challenges, and advances in therapeutic management. *Pediatr Dermatol.* 2020;37: 18-28.
34. Valencia Ocampo OJ, Julio L, Zapata V, Correra LA, Vasco C, et al. Mycosis fungoides in children and adolescents: A Series of 23 Cases. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111: 149-156.
35. Castano E, Glick S, Wolgast L, Wolgast L, Naeem R, et al. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: a long-term retrospective study. *J Cutan Pathol.* 2013;40: 924-934.
36. Garzon MC. Cutaneous T cell lymphoma in children. *Semin Cutan Med Surg.* 1999;18: 226-232.
37. Cerroni L. *Skin lymphoma: the illustrated guide.* John Wiley & Sons. 2020.
38. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol.* 2010;28: 4730-4739.
39. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts M-L, Heule F et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol.* 2000;136: 504-510.

40. Demir Ö. Geniş bir hasta serisinde mikozis fungoides alt tiplerinin sıklığının araştırılması ve alt tiplere göre hastalık seyrinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi (2017), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
41. Hodak E, Klein T, Gabay B, Ben-Amitai D, Bergman R et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52: 393-402.
42. Hodak E, Friedman E. Familial mycosis fungoides: model of genetic susceptibility. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2010;10; S67-S69.
43. Cameron OJ. Mycosis fungoides in mother and in daughter. *Arch Derm Syphilol.* 1933;27: 232-236.
44. Schneider B, Christian M, Hess C, Williams M. Familial occurrence of cutaneous T cell lymphoma: a case report of monozygotic twin sisters. *Leukemia.* 1995;9: 1979-1981.
45. Baykal C, Büyükbabani N, Kaymaz R. Familial mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2002;146: 1108-1109.
46. Odum N, Lindahl L, Wod M, Krejsgaard T, Skytthe A, et al. Investigating heredity in cutaneous T-cell lymphoma in a unique cohort of Danish twins. *Blood Cancer J.* 2017;7: e517-e517.
47. Brazzelli V, Rivetti N, Badulli C, Carugno A, Cananzi R, et al. Mycosis fungoides: association of KIR ligands and HLA-DQB1*05 with bad prognosis of the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30: 266-269.
48. Hodak E, Lapidoth M, Kohn Y, David M, Brautbar C, et al. Mycosis fungoides: HLA class II associations among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jewish patients. *Br J Dermatol.* 2001;145: 974-980.
49. Brazzelli V, Rivetti N, Badulli C, Carugno A, Grasso V, et al. Immunogenetic factors in mycosis fungoides: can the HLA system influence the susceptibility and prognosis of the disease? Long-term follow-up study of 46 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28: 1732-1737.
50. Jackow CM, McHam JB, Friss A, Alvear J, Reveille JR, Duvic M. HLA-DR5 and DQB1*03 class II alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 1996;107: 373-376.

51. Kaymaz R. Mikozis fungoidesli hastalarda HLA-DRB1* ve HLA-DQB1* allellerinin sıklığının araştırılması. Uzmanlık tezi (2003), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
52. Emadi S, Shiri M, Shiri Z, Emadi S, Mortazavi H, et al. Mycosis fungoides two decades after exposure to sulphur mustard: a follow-up of 1100 victims. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31: 432-437.
53. Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sezary syndrome: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014: 98-105.
54. Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJ. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64: 423-431.
55. Li G, Vowels BR, Benoit BM, Rook AH, Lessin SR. Failure to detect human T-lymphotropic virus type-I proviral DNA in cell lines and tissues from patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 1996;107: 308-313.
56. Du-Thanh A, Dereure O, Guillot B, Foulongne V. Merkel cell polyomavirus: its putative involvement in a particular subset of cutaneous lymphoma with possibly unfavorable outcome. *Journal of Clinical Virology.* 2014;61: 161-165.
57. Amitay-Laish I, Sarid R, Ben-Amitai D, et al. Human herpesvirus 8 is not detectable in lesions of large plaque parapsoriasis, and in early-stage sporadic, familial, and juvenile cases of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66: 46-50.
58. Cerroni L. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37: 2-10.
59. Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Clinicopathologic variants of mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108: 192-208.
60. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2019;37: 255-267.
61. Willemze R. Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37: 11-17.
62. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70: 205.e201-216; quiz 221-202.

63. Scarisbrick JJ. Infections in mycosis fungoides and Sezary syndrome are a frequent cause of morbidity and contribute to mortality. What can be done? *Br J Dermatol.* 2018;179: 1243-1244.
64. Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T-cell lymphomas-An update 2021. *Hematol Oncol.* 2021;39 Suppl 1: 46-51.
65. Zinzani PL, Ferreri AJ, Cerroni L. Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;65: 172-182.
66. Baykal C, Atci T, Ozturk Sari S, Polat Ekinci A, Buyukbabani N. Underrecognized clinical features of folliculotropic mycosis fungoides: a large clinical series. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15: 289-299.
67. Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16: 543-557.
68. Demirkesen C, Esirgen G, Engin B, Songur A, Oğuz O. The clinical features and histopathologic patterns of folliculotropic mycosis fungoides in a series of 38 cases. *J Cutan Pathol.* 2015;42: 22-31.
69. Marschalkó M, Erős N, Kontár O, Hidvegi B, Telek J, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological analysis of 17 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29: 964-972.
70. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H, Yanichkin N, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): a single-center experience. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75: 347-355.
71. van Santen S, Roach RE, van Doorn R, et al. Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2016;152: 992-1000.
72. Wang RF, Sokumbi O, Chiu YE. Folliculotropic mycosis fungoides in a pediatric patient mimicking black dot tinea capitis. *Pediatr Dermatol.* 2019;36: 386-387.
73. Hodak E, Amitay-Laish I, Feinmesser M, et al. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70: 993-1001.
74. Errichetti E, Chiacchio R, Piccirillo A. Folliculotropic mycosis fungoides presenting as non-inflammatory scarring scalp alopecia associated with comedo-like lesions. *Int J Dermatol.* 2016;55: e40-41.

75. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol.* 2002;138: 191-198.
76. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2008;144: 738-746.
77. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62: 418-426.
78. Tomasini C, Kempf W, Novelli M, et al. Spiky follicular mycosis fungoides: a clinicopathologic study of 8 cases. *J Cutan Pathol.* 2015;42: 164-172.
79. van Santen S, Jansen PM, Quint KD, Vermeer MH, Willemze R. Plaque stage folliculotropic mycosis fungoides: a clinicopathologic study of 40 cases. *J Cutan Pathol.* 2015;42: 164-172.
80. Wohlmuth-Wieser I. Primary cutaneous T-cell lymphomas in childhood and adolescence. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19: 563-581.
81. Reiter O, Amitay-Laish I, Oren-Shabtai M, Feinmesser M, Ben-Amitai D, Hodak E. Pediatric folliculotropic mycosis fungoides – characteristics, management and outcomes with particular focus on the folliculotropic variant. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2022;10.1111/jdv.17971.
82. Martin SJ, Cohen PR, Cho-Vega JH, Tschen JA. CD8+ pagetoid reticulosis presenting as a solitary foot plaque in a young woman. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3: 46.
83. Corbeddu M, Ferrelli C, Pilloni L, Faa G, Cerroni L, Rongioletti F. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease) in a 2-year-old girl—Case report and review of the literature. *JAAD case reports.* 2019;5: 104.
84. Larson K, Wick MR. Pagetoid reticulosis: report of two cases and review of the literature. *Dermatopathology.* 2016;3: 8-12.
85. Steffen C. Ketron-Goodman disease, Woringer-Kolopp disease, and pagetoid reticulosis. *Am J Dermatopathol.* 2005;27: 68-85.
86. Su O, Dizman D, Onsun N, Bahali AG, et al. Treatment of localized pagetoid reticulosis with imiquimod: a case report and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30: 324-326.

87. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77: 57-74.
88. Camacho FM, Burg G, Moreno JC, Campora RG, Villar JL. Granulomatous slack skin in childhood. *Pediatr Dermatol*. 1997;14: 204-208.
89. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, 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). *Arch Dermatol*. 2008;144: 1609-1617.
90. Kahn LB, Gordon W, Camp R. Florid sarcoid reaction associated with lymphoma of the skin. *Cancer*. 1974;33: 1117-1122.
91. Ruiz-de-Casas A, Carrizosa-Esquivel A, Herrera-Saval A, Rios-Martín JJ, Camacho F. Sézary syndrome associated with granulomatous lesions during treatment with bexarotene. *Br J Dermatol*. 2006;154: 372-374.
92. Ryan EA, Sanderson KV, Barták P, Samman PD. Can mycosis fungoides begin in the epidermis? A hypothesis. *Br J Dermatol*. 1973;88: 419-429.
93. Rodney IJ, Kindred C, Angra K, Qutub ON, Villanueva AR, Halder RM. Hypopigmented mycosis fungoides: a retrospective clinicohistopathologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31: 808-814.
94. El-Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LJ, McCalmont TH. Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8+ T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2002;26: 450-457.
95. Tan ES, Tang MB, Tan SH. Retrospective 5-year review of 131 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome seen at the National Skin Centre, Singapore. *Australas J Dermatol*. 2006;47: 248-252.
96. Kothari R, Szepletowski JC, Bagot M, Sandhu S, Patil A, et al. Mycosis fungoides in pediatric population: comprehensive review on epidemiology, clinical presentation, and management. *Int J Dermatol*. 2022;10.1111/ijd.16098.
97. Jung JM, Lim DJ, Won CH, Chang SE, Lee MW, Lee WJ. Mycosis fungoides in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Dermatol*. 2021;157: 431-438.
98. Yazganoglu KD, Topkarci Z, Buyukbabani N, Baykal C. Childhood mycosis fungoides: a report of 20 cases from Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27: 295-300.

99. Furlan FC, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides: a review of its clinical features and pathophysiology. *An Bras Dermatol*. 2013;88: 954-960.
100. Ardigo M, Borroni G, Muscardin L, Kerl H, Cerroni L. Hypopigmented mycosis fungoides in Caucasian patients: a clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49: 264-270.
101. Furlan FC, Pereira BA, Sotto MN, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides versus mycosis fungoides with concomitant hypopigmented lesions: same disease or different variants of mycosis fungoides? *Dermatology*. 2014;229: 271-274.
102. Goldberg DJ, Schinella RS, Kechijian P. Hypopigmented mycosis fungoides. Speculations about the mechanism of hypopigmentation. *Am J Dermatopathol*. 1986;8: 326-330.
103. Breathnach SM, McKee PH, Smith NP. Hypopigmented mycosis fungoides: report of five cases with ultrastructural observations. *Br J Dermatol*. 1982;106: 643-649.
104. Abdel-Halim M, El-Nabarawy E, El Nemr R, Hassan AM. Frequency of hypopigmented mycosis fungoides in Egyptian patients presenting with hypopigmented lesions of the trunk. *Am J Dermatopathol*. 2015;37: 834-840.
105. Singh ZN, Tretiakova MS, Shea CR, Petronic-Rosic VM. Decreased CD117 expression in hypopigmented mycosis fungoides correlates with hypomelanosis: lessons learned from vitiligo. *Mod Pathol*. 2006;19: 1255-1260.
106. Martinez Villareal A, Gantchev J, Lagace F, Barolet A, Sassaville D, et al. Hypopigmented mycosis fungoides: loss of pigmentation reflects antitumor immune response in young patients. *Cancers*. 2020;12: 2007.
107. Stone ML, Styles AR, Cockerell CJ, Pandya AG. Hypopigmented mycosis fungoides: a report of 7 cases and review of the literature. *Cutis*. 2001;67: 133-138.
108. Abbott RA, Sahni D, Robson A, Agar N, Whittaker S, Scarisbrick JJ. Poikilodermatous mycosis fungoides: a study of its clinicopathological, immunophenotypic, and prognostic features. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65: 313-319.
109. Vasconcelos Berg R, Valente NYS, Fanelli C, et al. Poikilodermatous mycosis fungoides: Comparative study of clinical, histopathological and immunohistochemical features. *Dermatology*. 2020;236: 117-122.
110. Bloom B, Marchbein S, Fischer M, Kamino H, Patel R, Latkowski JA. Poikilodermatous mycosis fungoides. *Dermatol Online J*. 2012;18: 4.

111. Magro CM, Telang GH, Momtahan S. Unilesional follicular mycosis fungoides: Report of 6 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2018;40: 329-336.
112. Hodak E, Phenig E, Amichai B, Feinmesser M, Kuten A, Maron L, et al. Unilesional mycosis fungoides: a study of seven cases. *Dermatology*. 2000;201: 300-306.
113. Evans MS, Burkhart CN, Bowers EV, Culpepper KS, Googe PB, Magro CM. Solitary plaque on the leg of a child: A report of two cases and a brief review of acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children and unilesional mycosis fungoides. *Pediatr Dermatol*. 2019;36: e1-e5.
114. Amitay-Laish I, Feinmesser M, Ben-Amitai D, Fenig E, Sorin D, Hodak E. Unilesional folliculotropic mycosis fungoides: a unique variant of cutaneous lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30: 25-29.
115. Otero Rivas MM, Sánchez Sambucety P, Valladares Narganes LM, Rodríguez Prieto M. Unilesional mycosis fungoides: 3 different clinical presentations. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105: 420-424.
116. Ameen M, Darva A, Black M, McGibbon D, Russell-Jones R. CD8-positive mycosis fungoides presenting as capillaritis. *Br J Dermatol*. 2000;142: 564-567.
117. Viseux V, Schoenlaub P, Cnudde F, Le Roux P, Leroy J, Plantin P. Pigmented purpuric dermatitis preceding the diagnosis of mycosis fungoides by 24 years. *Dermatology*. 2003;207: 331-332.
118. 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: 108-118.
119. Barnhill RL, Braverman IM. Progression of pigmented purpura-like eruptions to mycosis fungoides: report of three cases. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19: 25
120. Ackerman AB. *Differential diagnosis in dermatopathology II*, 2nd edition, Ardor Scribendi, Ltd., 2001.
121. David M, Shanon A, Hazaz B, Sandbank M. Diffuse, progressive hyperpigmentation: an unusual skin manifestation of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16: 257-260.
122. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67: 69-75.

123. Balić A, Jerković Gulin S, Čević R, Ilić I, Radoš J. Hyperpigmented mycosis fungoides - a rare entity. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2019;27: 131-132.
124. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. A systematic review of treatments for pityriasis lichenoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33: 2039-2049.
125. Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its subtypes. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55: 557-572: quiz 573-556.
126. Magro C, Crowson AN, Kovatich A, Burns F. Pityriasis lichenoides: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Hum Pathol*. 2002;33: 788-795.
127. Dereure O, Levi E, Kadin ME. T-cell clonality in pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a heteroduplex analysis of 20 cases. *Arch Dermatol*. 2000;136: 1483-1486.
128. Kempf W, Kutzner H, Kettelhack N, Palmedo G, Burg G. Paraneoplastic pityriasis lichenoides in cutaneous lymphoma: case report and review of the literature on paraneoplastic reactions of the skin in lymphoma and leukaemia. *Br J Dermatol*. 2005;152: 1327-1331.
129. Magro CM, Crowson AN, Morrison C, Li J. Pityriasis lichenoides chronica: stratification by molecular and phenotypic profile. *Hum Pathol*. 2007;38: 479-490.
130. Ko JW, Seong JY, Suh KS, Kim ST. Pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides in children. *Br J Dermatol*. 2000;142: 347-352.
131. Jang MS, Kang DY, Park JB, Kim JH, Park KA, Rim H, et al. Pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides: clinical and histologic features and response to phototherapy. *Ann Dermatol*. 2016;28: 540-547.
132. 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. *Int J Dermatol*. 2014;53: 1331-1338.
133. Rivers J, Samman P, Spittle M, Smith N. Pityriasis lichenoides-like lesions associated with poikiloderma: a precursor of mycosis-fungoides. *Br J Dermatol*. 1986;115: 17.
134. Borra T, Custrin A, Saggini A, et al. Pityriasis lichenoides, atypical pityriasis lichenoides, and related conditions: A study of 66 cases. *Am J Surg Pathol*. 2018;42: 1101-1112.
135. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2000;24: 40-50.

136. Nickoloff BJ. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1988;10: 469-477.
137. Tebeică T, Andrei R, Zurac S, Stăniceanu F. Practical aspects regarding the histopathological diagnosis of early mycosis fungoides. *Rom J Intern Med*. 2016;54: 3-10.
138. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary 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;110: 1713-1722.
139. Mckee H. Pathology of the skin with clinical correlations. Elsevier Mosby. 2005;12: 1599-1601.
140. Salhany K, Cousar J, Greer J, Casey T, Fields J, Collins R. Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study. *Am J Pathol*. 1988;132: 265.
141. Cerroni L, Rieger E, Hödl S, Kerl H. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1992;16: 543-552.
142. Herrmann JL, Hughey LC. Recognizing large-cell transformation of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67: 665-672.
143. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, Lade S, Ryan GF, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood*. 2008;112: 3082-3087.
144. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood*. 2012;119: 1643-1649.
145. Martinez-Escala ME, Kantor RW, Cices A, et al. CD8+ mycosis fungoides: a low-grade lymphoproliferative disorder. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77: 489-496.
146. Rodríguez-Pinilla SM, Ortiz-Romero PL, Monsalvez V, Tomás IE, Almagro M, Sevilla A, et al. TCR- γ expression in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37: 375-384.
147. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol*. 2008;159: 881-886.

148. Tournier E, Laurent C, Thomas M, Meyer N, Viraben R, Brousset P, et al. Double-positive CD4/CD8 mycosis fungoides: a rarely reported immunohistochemical profile. *J Cutan Pathol*. 2014;41: 58-62.
149. Kempf W, Kazakov DV, Cipolat C, Kutzner H, Roncador G, Tomasini D. CD4/CD8 double negative mycosis fungoides with PD-1 (CD279) expression—a disease of follicular helper T-cells? *Am J Dermatopathol*. 2012;34: 757-761.
150. Vandergriff T, Nezafati KA, Susa J, Karai L, Sanguinetti A, Hynan LS, et al. Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Cutan Pathol*. 2015;42: 318-328.
151. Michie SA, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA, Wood GS. Discordant expression of antigens between intraepidermal and intradermal T cells in mycosis fungoides. *Am J Pathol*. 1990;137: 1447-1451.
152. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in non-transformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 2009;33: 1860.
153. Jour G, Aung PP, Merrill ED, Curry JL, Tetzlaff MT et al. Differential expression of CCR4 in primary cutaneous gamma/delta (γ/δ) T cell lymphomas and mycosis fungoides: Significance for diagnosis and therapy. *J Dermatol Sci*. 2018;89: 88-91.
154. Yawalkar N, Ferenczi K, Jones DA, Yamanaka K, Suh K-Y, Sadat S, et al. Profound loss of T-cell receptor repertoire complexity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2003;102: 4059-4066.
155. Woody GS. Analysis of clonality in cutaneous T cell lymphoma and associated diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;941: 26-30.
156. Ponti R, Quaglino P, Novelli M, et al. T-cell receptor γ gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunophenotypical findings. *Br J Dermatol*. 2005;153: 565-573.
157. Ashton-Key M, Diss TC, Du MQ, Kirkham N, Wotherspoon A, Isaacson PG. The value of the polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous T-cell infiltrates. *Am J Surg Pathol*. 1997;21: 743-747.
158. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, Schrijver I, Zehnder J, Kohler S. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the

- diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57: 782-790.
159. Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, et al. NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18: 522-536.
 160. 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. *J Cutan Pathol.* 2008;35: 549-553.
 161. 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;10: 2758.
 162. Lamberg S, Diamond E, Lorincz A, Caro W, Rappaport H, Varriakolis D. Mycosis fungoides cooperative study. *Arch Dermatol.* 1975;111: 457-459.
 163. Bunn PA, Jr., Lamberg SI. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1979;63: 725-728.
 164. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003;139: 857-866.
 165. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, Wood GS, Vermeer MH, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol.* 2014;170: 1226-1236.
 166. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res.* 2012;18: 5051-5060.
 167. Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, et al. Developments in the understanding of blood involvement and stage in mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer.* 2018;101: 278-280.
 168. Vermeer MH, Nicolay JP, Scarisbrick JJ, Zinzani PL. The importance of assessing blood tumour burden in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2021;185: 19-25.
 169. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Primary Cutaneous Lymphoma. Version 1.2022.

170. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40: 418-425.
171. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A, Hoppe RT. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol.* 1996;132: 1309-1313.
172. Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Calzavara-Pinton P, Alfonso Lombardo G, et al. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer.* 2012;118: 5830-5839.
173. Kashani-Sabet M, McMillan A, Zackheim HS. A modified staging classification for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45: 700-706.
174. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1999;135: 26-32.
175. Mourad A, Gniadecki R. Overall survival in mycosis fungoides: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2020;140: 495-497.e495.
176. Scarisbrick JJ. Survival in mycosis fungoides and sezary syndrome: how can we predict outcome? *J Invest Dermatol.* 2020;140: 281-283.
177. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol.* 2015;33: 3766-3773.
178. Benton EC, Crichton S, Talpur R, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer.* 2013;49: 2859-2868.
179. Amorim GM, Corbellini JPN, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos ESM. Evaluation of the Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index in patients with early stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol.* 2018;93: 680-685.
180. Wernham AG, Shah F, Amel-Kashipaz R, Cobbold M, Scarisbrick J. Stage I mycosis fungoides: frequent association with a favourable prognosis but disease progression and disease-specific mortality may occur. *Br J Dermatol.* 2015;173: 1295-1297.

181. Danish HH, Liu S, Jhaveri J, Flowers CR, Lechowicz MJ, Esiashvili N, et al. Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2016;57: 2813-2819.
182. Nikolaou V, Papadavid E, Patsatsi A, Siakantaris M, Economidi A, Marinos L, et al. Prognostic indicators for mycosis fungoides in a Greek population. *Br J Dermatol*. 2017;176: 1321-1330.
183. Sanz-Bueno J, Lora D, Monsálvez V, et al. The new Cutaneous Lymphoma International Prognostic index (CLIPi) for early mycosis fungoides failed to identify prognostic groups in a cohort of Spanish patients. *Br J Dermatol*. 2016;175: 794-796.
184. Lovgren ML, Scarisbrick JJ. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. *Chin Clin Oncol*. 2019;8: 7.
185. Larocca C, Kupper T. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: An update. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33: 103-120.
186. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180: 496-526.
187. Sanches JA, Cury-Martins J, Abreu RM, Miyashiro D, Pereira J. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: focus on the current treatment scenario. *An Bras Dermatol*. 2021;96: 458-471.
188. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33: 3759-3765.
189. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390: 555-566.
190. Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: A multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol*. 2015;33: 3750-3758.
191. Sun J, Wang Y. Brentuximab vedotin: unexpectedly good response in CD30(-) mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2019;180: 1300-1301.

192. Lewis DJ, Rook AH. Mogamulizumab in the treatment of advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020;20: 447-452.
193. Fink-Puches R, Chott A, Ardigó M, Simonitsch I, Ferrara G, Kerl H, et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol.* 2004;21: 525-533.
194. Bomze D, Sprecher E, Goldberg I, Samuelov L, Geller S. Primary cutaneous B-cell lymphomas in children and adolescents: A SEER Population-Based Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21: e1000-e1005.
195. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117: 5019-5032.
196. Amitay-Laish I, Tavallaee M, Kim J, Hoppe RT, Million L et al. Paediatric primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: does it differ from its adult counterpart? *Br J Dermatol.* 2017;176: 1010-1020.
197. Kempf W, Kazakov DV, Buechner SA, Graf M, Zettl A, Zimmermann DR, et al. Primary cutaneous marginal zone lymphoma in children: a report of 3 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2014;36: 661-666.
198. Ceppi F, Pope E, Ngan B, Ablu O. Primary cutaneous lymphomas in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63: 1886-1894.
199. Amitay-Laish I, Feinmesser M, Ben-Amitai D, David M, Manor Y, et al. Juvenile onset of primary low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2009;161: 140-147.
200. O'Suoi C, Welch JJ, Perkins SL, et al. Rare Pediatric Non-Hodgkin lymphomas: A report from children's oncology group study ANHL 04B1. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63: 794-800.
201. Kempf W. Cutaneous lymphomas in childhood and adolescence: much needed new data. *Br J Dermatol.* 2017;176: 857-858.
202. Edmonds N, Hernández-Pérez M, Holsinger M, Gru AA. Primary cutaneous follicle center lymphoma in a 16-year-old girl. *J Cutan Pathol.* 2021;48: 663-668.
203. Condarco T, Sagatys E, Prakash AV, Rezanian D, Cualing H. Primary cutaneous B-cell lymphoma in a child. *Fetal Pediatr Pathol.* 2008;27: 206-214.

204. Ghislanzoni M, Gambini D, Perrone T, Alessi E, Berti E. Primary cutaneous follicular center cell lymphoma of the nose with maxillary sinus involvement in a pediatric patient. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52: S73-75.
205. Sayej WN, Isakoff MS, DiGiuseppe JA, et al. Primary cutaneous follicle center lymphoma in a 16-year-old boy with Crohn disease exposed to infliximab and methotrexate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70: e49-e50.
206. Wieser I, Tetzlaff MT, Torres Cabala CA, Duvic M. Primary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14: 767-782.
207. Kempf W, Kazakov DV, Belousova IE, Mitteldorf C, Kerl K. Paediatric cutaneous lymphomas: a review and comparison with adult counterparts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29: 1696-1709.
208. Boccara O, Blanche S, de Prost Y, Brousse N, Bodemer C, Fraitag S. Cutaneous hematologic disorders in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58: 226-232.
209. Moon HR, Lee WJ, Won CH, et al. Paediatric cutaneous lymphoma in Korea: a retrospective study at a single institution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28: 1798-1804.
210. de Souza A, Camilleri MJ, Wada DA, Appert DL, Gibson LE, el-Azhary RA. Clinical, histopathologic, and immunophenotypic features of lymphomatoid papulosis with CD8 predominance in 14 pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61: 993-1000.
211. Georges C, Magro C. Lymphomatoid papulosis in children and adolescents: A clinical and histopathologic retrospective cohort. *Ann Diagn Pathol*. 2020;46: 151486.
212. Wieser I, Wohlmuth C, Nunez CA, Duvic M. Lymphomatoid papulosis in children and adolescents: a systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17: 319-327.
213. Miquel J, Fraitag S, Hamel-Teillac D, et al. Lymphomatoid papulosis in children: a series of 25 cases. *Br J Dermatol*. 2014;171: 1138-1146.
214. Baykal C, Kılıç Sayar S, Yazganoğlu KD, Büyükbabani N. Evaluation of associated lymphomas and their risk factors in patients with lymphomatoid papulosis: A retrospective single-center study from Turkey. *Turk J Haematol*. 2021;38: 49-56.
215. Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol*. 2004;140: 306-312.
216. Oschlies I, Lisfeld J, Lamant L, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of 6 pediatric cases. A report from the ALCL99 study. *Haematologica*. 2013;98: 50-56.

- 217.Gru AA, Wick MR, Eid M. Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37: 39-48.
- 218.Li D, Guo B, Li D, Chang C, Lu Q. Primary cutaneous CD4+ small-to-medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a rare case report of infant. *J Clin Pathol*. 2015;68: 855-858.
- 219.Volks N, Oschlies I, Cario G, Weichenthal M, Fölster-Holst R. Primary cutaneous CD4+ small to medium-size pleomorphic T-cell lymphoma in a 12-year-old girl. *Pediatr Dermatol*. 2013;30: 595-599.
- 220.Baum CL, Link BK, Neppalli VT, Swick BL, Liu V. Reappraisal of the provisional entity primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma: a series of 10 adult and pediatric patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65: 739-748.
- 221.Leinweber B, Beltraminelli H, Kerl H, Cerroni L. Solitary small- to medium-sized pleomorphic T-cell nodules of undetermined significance: clinical, histopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 26 cases. *Dermatology*. 2009;219: 42-47.
- 222.Grogg KL, Jung S, Erickson LA, McClure RF, Dogan A. Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Mod Pathol*. 2008;21: 708-715.
- 223.Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*. 2008;111: 838-845.
- 224.Huppmann AR, Xi L, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in the pediatric age group: a lymphoma of low malignant potential. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60: 1165-1170.
- 225.Acree SC, Tovar JP, Pattengale PK, Wang LL, Church JA, et al. Subcutaneous Panniculitis-like T-cell lymphoma in two pediatric patients: an HIV-positive adolescent and a 4-month-old infant. *Fetal Pediatr Pathol*. 2013;32: 175-183.
- 226.Barrionuevo C, Anderson VM, Zevallos-Giampietri E, Zaharia M, Misad O, et al. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002;10: 7-14.

227. Zhang X, Wang T, Wang L. Hydroa vacciniforme-like lymphoma in Tibetan children: 2 cases and a literature review. *Am J Dermatopathol*. 2018;40: 358-361.
228. Magaña M, Sangüeza P, Gil-Beristain J, Sánchez-Sosa S, Salgado A, et al. Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): a distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38: 574-579.
229. Gru AA, Dehner LP. Cutaneous hematolymphoid and histiocytic proliferations in children. *Pediatr Dev Pathol*. 2018;21: 208-251.
230. Heng YK, Koh MJ, Giam YC, Tang MB, Chong WS, Tan SH. Pediatric mycosis fungoides in Singapore: a series of 46 children. *Pediatr Dermatol*. 2014;31: 477-482.
231. Nanda A, AlSaleh QA, Al-Ajmi H, et al. Mycosis fungoides in Arab children and adolescents: a report of 36 patients from Kuwait. *Pediatr Dermatol*. 2010;27: 607-613.
232. Wain EM, Orchard GE, Whittaker SJ, Spittle MSMF, Russell-Jones R. Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. *Cancer*. 2003;98: 2282-2290.
233. Fatemi Naeini F, Abtahi-Naeini B, Sadeghiyan H, Nilforoushzadeh MA, Najafian J, Pourazizi M. Mycosis fungoides in Iranian population: an epidemiological and clinicopathological study. *J Skin Cancer*. 2015;2015: 306543.
234. Tan E, Tay YK, Giam YC. Profile and outcome of childhood mycosis fungoides in Singapore. *Pediatr Dermatol*. 2000;17: 352-356.
235. Kim ST, Sim HJ, Jeon YS, et al. Clinicopathological features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides in patients younger than age 20 years. *J Dermatol*. 2009;36: 392-402.
236. Ben-Amitai D, Michael D, Feinmesser M, Hodak E. Juvenile mycosis fungoides diagnosed before 18 years of age. *Acta Derm Venereol*. 2003;83: 451-456.
237. Koh MJ, Chong WS. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for mycosis fungoides in children. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39: 474-478.
238. Tsianakas A, Kienast AK, Hoeger PH. Infantile-onset cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2008;159: 1338-1341.
239. Nasimi M, Kamyab K, Aghahi T, Fahim S, Ghandi N. Childhood mycosis fungoides: A clinicopathologic study of 30 cases from Iran. *Australas J Dermatol*. 2020;61: e259-e261.

240. Quaglino P, Zaccagna A, Verrone A, Dardano F, Bernengo MG. Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. *Dermatology*. 1999;199: 8-14.
241. Cervini AB, Torres-Huamani AN, Sanchez-La-Rosa C, Galluzzo L, Solernou V, et al. Mycosis fungoides: Experience in a pediatric hospital. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108: 564-570.
242. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Ajmi H, Al-Sabah H, Elakashlan M, et al. Clinicoepidemiological features of mycosis fungoides in Kuwait, 1991-2006. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108: 564-570.
243. Pope E, Weitzman S, Ngan B, Walsh S, Morel K, et al. Mycosis fungoides in the pediatric population: report from an international Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. *J Cutan Med Surg*. 2010;14: 1-6.
244. Boulos S, Vaid R, Aladily TN, Ivan DS, Talpur R, Duvic M. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71: 1117-1126.
245. Purnak S, Mark LA. Pediatric mycosis fungoides: Retrospective analysis of a series with CD8+ profile and female predominance. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021.
246. Moreno-Giménez JC, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M, Pérez-Seoane C, Camacho FM. Granulomatous slack skin disease in a child: the outcome. *Pediatr Dermatol*. 2007;24: 640-645.
247. Gross AM, Turner J, Kirkorian AY, Okoye GA, Luca DC, et al. A pediatric case of transformed mycosis fungoides in a BRCA2 positive patient. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42: e361-e364.
248. Lewis DJ, Turkeltaub AE, Dai J, Nagarajan P, Rieger KE, et al. An adolescent with granulomatous mycosis fungoides infiltrating skeletal muscle successfully treated with oral prednisone. *JAAD Case Rep*. 2017;3: 276-279.
249. Wieser I, Wohlmuth C, Duvic M. Granulomatous mycosis fungoides in an adolescent- A rare encounter and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2016;33: e296-298.
250. Tay YK, Weston WL, Aeling JL. Treatment of childhood cutaneous T-cell lymphoma with alpha-interferon plus PUVA. *Pediatr Dermatol*. 1996;13: 496-500.
251. Hazrati LN, Bril V, Nag S. Muscle and nerve involvement in granulomatous mycosis fungoides. *Muscle Nerve*. 2007;36: 860-865.

252. Zackheim HS, McCalmont TH, Deanovic FW, Odom RB. Mycosis fungoides with onset before 20 years of age. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36: 557-562.
253. Burns MK, Ellis CN, Cooper KD. Mycosis fungoides--type cutaneous T-cell lymphoma arising before 30 years of age. Immunophenotypic, immunogenotypic and clinicopathologic analysis of nine cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27: 974-978.
254. Taniguchi S, Horio T, Komura J. Mycosis fungoides in the tumor stage treated by PUVA: a successful trial in a 12-year-old girl. *Dermatologica*. 1980;160: 409-413.
255. Görg C, Görg K, Bepler G, Adler G, Gropp C, Havemann K. Atypical mycosis fungoides with cerebral involvement. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1985;110: 123-126.
256. Peters MS, Thibodeau SN, White JW, Jr., Winkelmann RK. Mycosis fungoides in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22: 1011-1018.
257. Virmani P, Levin L, Myskowski PL, Flores E, Marchetti MA, et al. Clinical outcome and prognosis of young patients with mycosis fungoides. *Pediatr Dermatol*. 2017;34: 547-553.
258. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*. 1998;92: 1150-1159.
259. Chan WH, Lewis DJ, Hinojosa T, Curry JL, Duvic M. Juvenile mycosis fungoides with large-cell transformation: Successful treatment with psoralen with ultraviolet A light, interferon-alfa, and localized radiation. *Pediatr Dermatol*. 2018;35: e13-e16.
260. Carrié E, Buzyn A, Fraitag S, Hermine O, Bodemer C. Transformed juvenile-onset mycosis fungoides: treatment by bone marrow transplantation with graft-versus-lymphoma effect. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134: 471-476.
261. Romero M, Haney M, Desantis E, Zlotoff B. Mycosis fungoides with focal CD 30 transformation in an adolescent. *Pediatr Dermatol*. 2008;25: 565-568.
262. Pérez-Barrio S, Izu R, García-Ruiz JC, Acebo E, Martínez de Lagrán Z, Díaz-Pérez JL. Autologous hematopoietic stem cell transplantation followed by oral bexarotene in a patient with advanced mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99: 560-564.
263. Pradhan D, Jedrych JJ, Ho J, Akilov OE. Hypopigmented mycosis fungoides with large cell transformation in a child. *Pediatr Dermatol*. 2017;34: e260-e264.
264. Laws PM, Shear NH, Pope E. Childhood mycosis fungoides: experience of 28 patients and response to phototherapy. *Pediatr Dermatol*. 2014;31: 459-464.

265. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 3: 22-31.
266. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol*. 1994;130: 246-255.
267. Alsaleh QA, Nanda A, Baker H, Al-Sabah H, Calonje E. Unilesional (segmental) mycosis fungoides presenting in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004;21: 558-560.
268. Abdolkarimi B, Sepaskhah M, Mokhtari M, Aslani FS, Karimi M. Hypo-pigmented mycosis fungoides is a rare malignancy in pediatrics. *Dermatol Online J*. 2018;24.
269. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, 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;29: 2598-2607.
270. Scarisbrick JJ, Morris S. How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? *Br J Dermatol*. 2013;169: 260-265.
271. Koch SE, Zackheim HS, Williams ML, Fletcher V, LeBoit PE. Mycosis fungoides beginning in childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17: 563-570.
272. Pabsch H, Rütten A, Von Stemm A, Meigel W, Sander CA, Schaller J. Treatment of childhood mycosis fungoides with topical PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47: 557-561.
273. Ekiz O, Yüce G, Ulaşlı SS, Ekiz F, Yüce S, Başar O. Factors influencing skin ageing in a Mediterranean population from Turkey. *Clin Exp Dermatol*. 2012 ;37: 492-496.
274. Sanli H, Kalay Yildizhan I, Demirci Saadet E, Okcu Heper A. Complete remission with bexarotene gel in unilesional folliculotropic mycosis fungoides located on the scalp. *Dermatol Ther*. 2022;35: e15343.
275. Desai M, Liu S, Parker S. Clinical characteristics, prognostic factors and survival of 393 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome in the southeastern United States: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72: 276-285.
276. Hassab-El-Naby HM, El-Khalawany MA. Hypopigmented mycosis fungoides in Egyptian patients. *J Cutan Pathol*. 2013;40: 397-404.

277. Nikolaou VA, Papadavid E, Katsambas A, Stratigos AJ, Marinos L, et al. Clinical characteristics and course of CD8+ cytotoxic variant of mycosis fungoides: a case series of seven patients. *Br J Dermatol.* 2000;161: 826-830.

