

25.

BÖLÜM

MİKOZİS FUNGOİDES

Emel TEKİN¹

TANIM VE TARİHÇE

Mikozis fungoides (MF) Jean-Louis-Marc Alibert tarafından 1806 yılında tanımlanmıştır. Alibert klinik olarak deri tümörü olan olguların çoğunda mantar benzeri görünüm tanımlaması nedeniyle bu isim verilmiştir. MF serebriform nükleuslu küçük-orta boyutta T lenfositlerin değişken epidermotropizmi ile karakterli primer kutanöz T hücreli non-hodgkin lenfomadır (1).

EPİDEMİYOLOJİ VE PATOGENETİK ÖZELLİKLER

MF derinin en sık görülen T hücreli lenfoması olup tüm primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (2). Hastaların çoğu orta-ileri yaşta olmakla birlikte çocuklar ve adolesanlarda da bildirilmiştir (3-4). Cinsiyetler arasında erkeklerde daha sık görülmekte olup erkek/kadın oranı yaklaşık 2/1'dir (5). Bölgesel farklılıklar olmakla birlikte dünya genelinde insidansı yaklaşık olarak 1 milyonda 10 olgu şeklindedir (6). Siyahi popülasyonda daha yüksek insidansla görüldüğü bildirilmiştir (7). Petrokimya, tekstil ve metal endüstrisi gibi mesleklerde çalışanlarda ortaya çıkma risk artmıştır (8). Ayrıca obezite ve

sigara öyküsü de yüksek risk faktörleri arasında sayılmaktadır (9).

Etyopatogeneizde immün dendritik hücreler, sitotoksik ve regülatuar T hücreler gibi derideki mikroçevrenin önemli rolü olduğu yönünde bulgular bildirilmiştir. Literatürde son dönemlerde yapılan çalışmalarda STAT3 aktivasyonu, p14, p15, p16 ifadesinde azalma, JUNB amplifikasyonu, CDKN2A ve CDKN2B bölgelerinde delesyonlar, CpG ada metilasyonu gibi epigenetik değişikliklerin varlığından söz edilmektedir. Ayrıca intraepidermal neoplastik lenfositlerde CLA (kutanöz lenfosit antijen), CCR4 ve CCR8 ifadelerinin epidermotropizmde rolü olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak MF olgularındaki patogenetik profil çok çeşitli olup, neoplastik lenfoid hücrelerde DNA tamir mekanizmaları, hücre siklusu, apoptotik düzenleyiciler, genom bütünlüğü ve epigenetik düzenleyicilerdeki etkilenimleri kapsamaktadır (10-14).

KLİNİK ÖZELLİKLER

MF yavaş seyirli bir kliniğe sahip olup yama, plak ve tümör evresi olmak üzere üç dönemi bulunmaktadır. Tipik olguların yama dönemi ile

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD, emelyaldir@gmail.com

1 yetişkin T-hücreli lenfoma gibi diğer kutanöz lenfomalar bulunur. Bu durumda olgulardaki immunfenotipik özellikler, lenfositlerin dağılımı, lezyonların dağılımı, lenfadenopati, organomegali varlığı ya da yokluğu, T hücre klonalitesinin gösterilmesi, moleküler alterasyonların varlığı gibi klinik, patolojik ve moleküler bulgular eşliğinde değerlendirilmesi ve ayırıcı tanıya gidilmesi gerekmektedir.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Beş yıllık beklenen ortalama yaşam süresi klasik MF için %88, folikülotropik MF için %80, pajeoid retikülozis için %100, granulomatöz gevşek deri hastalığı için %100 olarak bildirilmiştir. Klinik evreleme lezyonların tipine (yama, plak, tümör), vücutta dağılım yüzdesine, eritem varlığına, lenf nodu ya da uzak organ metastazına ve kanda Sezary hücresi varlığına göre yapılmaktadır. Hastalığın progresyonunda etkili olan risk faktörleri; büyük hücre transformasyonu, büyük pautrier mikroabseleri (>10 atipik lenfosit varlığı), dermal infiltratta CD8(+) hücrelerin az olması ve atipik lenfosit varlığı şeklindedir. İleri klinik evre, periferik kanda klonal T-hücre varlığı, folikülotropizm, laktat dehidrogenaz yüksekliği kötü prognozla ilişkilendirilmiş faktörlerdir. Ayrıca klinik olarak hipopigmentasyon ve poikilodermik görünüm ile lenfomatoid papülozis-MF birlikliği uzamış yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur (51-52).

KAYNAKLAR

- Rapini, Ronald P; Bologna, Jean L.; Jorizzo, Joseph L. (2007). *Dermatology:2-Volume Set*. St. Louis: Mosby.p.1867. ISBN 978-1-4160-2999-1.
- Ahn CS, ALSayyah A, Sangüeza OP. Mycosis fungoides: An updated review of clinicopathologic variants. *Am J Dermatopathol*. 2014;36:933-948.
- Boccaro O, Blanche S, de Prost Y, et al. Cutaneous hematologic disorders in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:226-232.
- Fink-Puches R, Chott A, Ardigo M, et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol*. 2004;21:525-533.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785.
- Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1295-1299.
- Hinds GA, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma in skin of color. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:359-375.
- Cocco P, t'Mannetje A, Fadda D, et al. Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study. *Occup Environ Med*. 2010;67:341-347.
- Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, 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;48:98-105.
- Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010;116:767-771.
- Park J, Yang J, Wenzel AT, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR. *Blood*. 2017;130:1430-1440.
- Bastidas Torres AN, Cats D, Mei H, et al. Genomic analysis reveals recurrent deletion of JAK-STAT signaling inhibitors HNRNPK and SOCS1 in mycosis fungoides. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018;57:653-664.
- Johnson VE, Vonderheid EC, Hess AD, et al. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1431-1435.
- Netchiporouk E, Litvinov IV, Moreau L, et al. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. *Cell Cycle*. 2014;13:3331-3335.
- Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:397-415.
- Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 2005;53:1053-1063.
- de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. 2001;19:779-784.
- Fatima S, Siddiqui S, Tariq MU, et al. Mycosis Fungoides: A Clinicopathological Study of 60 Cases from a Tertiary Care Center. *Indian J Dermatol*. 2020;65:123-129.
- Massone C, Kodama K, Kerl H, et al. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:550-560.
- Massone C, Crisman G, Kerl H, et al. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol*. 2008; 159:881-886.
- Vollmer RT. A review of survival in mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol*. 2014;141:706-711.
- Cerroni L, Rieger E, Hodl S, et al. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:543-552.
- Kadin ME, Hughey LC, Wood GS. Large-cell transformation of mycosis fungoides-differential diagnosis with implications for clinical management: a consensus statement of the US Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:374-376.

24. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *Blood*. 2009;95:2212-2218.
25. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, 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.
26. Rodriguez-Pinilla SM, Ortiz-Romero PL, Monsalvez V, et al. TCR- γ expression in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:375-384.
27. Hodak E, David M, Maron L, et al. CD4/CD8 double-negative epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma. An immunohistochemical variant of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:276-284.
28. Bergman R, Faclieru D, Sahar D, et al. Immunophenotyping and T-cell receptor γ gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:554-559.
29. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, et al. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1860-1868.
30. Bosisio MF, Cerroni L. Expression of T-follicular helper markers in sequential biopsies of progressive mycosis fungoides and other primary cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Dermatopathol*. 2015;37:115-121.
31. Ponti R, Quaglino P, Novelli M, et al. T-cell receptor gamma gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/ heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/ Sezary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunophenotypic findings. *Br J Dermatol*. 2005;153:565-573.
32. Choi J, Goh G, Walradt T, et al. Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet*. 2015;47:1011-1019.
33. McGirt LY, Jia P, Baerenwald DA, et al. Whole-genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides. *Blood*. 2015;126:508-519.
34. Tracey L, Villuendas R, Dotor AM, et al. Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study. *Blood*. 2003;102:1042-1050.
35. Ungewickell A, Bhaduri A, Rios E, et al. Genomic analysis of mycosis fungoides and Sezary syndrome identifies recurrent alterations in TNFR2. *Nat Genet*. 2015;47:1056-1060.
36. van Kester MS, Borg MK, Zoutman WH, et al. A meta-analysis of gene expression data identifies a molecular signature characteristic for tumor-stage mycosis fungoides. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2050-2059.
37. Scarisbrick JJ, Woolford AJ, Russell-Jones R, et al. Loss of heterozygosity on 10q and microsatellite instability in advanced stages of primary cutaneous T-cell lymphoma and possible association with homozygous deletion of PTEN. *Blood*. 2009;95:2937-2942.
38. Mao X, Lillington D, Scarisbrick JJ, et al. Molecular cytogenetic analysis of cutaneous T-cell lymphomas: identification of common genetic alterations in Sezary syndrome and mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2002;147:464-475.
39. 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.
40. Cerroni L, Fink-Puches R, Back B, et al. Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Arch Dermatol*. 2002;138:182-189.
41. Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann K, et al. Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases. *J Cutan Pathol*. 2001;28:525-530.
42. Masson A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, et al. Syringotropic mycosis fungoides: clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:926-934.
43. Haghghi B, Smoller BR, LeBoit PE, et al. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*. 2000;13:502-510.
44. 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.
45. LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin*. 1994;12:375-389.
46. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): Part I Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *Acad Dermatol*. 2014;70:205.e1-16.
47. Tebeica T, Andrei R, Zurac S, et al. Practical aspects regarding the histopathological diagnosis of early mycosis fungoides. *Rom J Intern Med*. 2016;54:3-10.
48. Marks JG, Jr, Miller JJ. (2019). Scaling papules, plaques, and patches. Lookingbill and Marks' Principles of Dermatology. (6th ed). London: Elsevier Health Sciences.
49. Sarveswari K, Yesudian P. The conundrum of parapsoriasis versus patch stage of mycosis fungoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75:229-235.
50. Jones RE. Large plaque parapsoriasis and mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1986;8:534-545.
51. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/ Sezary 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.
52. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sezary syndrome: where are we now?. *British Journal of Dermatology*. 2014;170:1226-1236.