T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

KÜÇÜK PLAK PARAPSÖRİAZİS VE MİKOZİS FUNGOİDESİN DERMOSKOPİK, LEZYONEL KAPİLLEROSKOPİK BULGULARI VE HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU

Dr. Dilara İlhan Erdil

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

KÜÇÜK PLAK PARAPSÖRİAZİS VE MİKOZİS FUNGOİDESİN DERMOSKOPİK, LEZYONEL KAPİLLEROSKOPİK BULGULARI VE HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU

Dr. Dilara İlhan Erdil

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ayşe Esra Koku Aksu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde kısa süre de olsa bilgilerinden faydalanma imkanı bulduğum ancak mesleğine ve hastalarına duyduğu saygı ve meslektaşlarına gösterdiği hoşgörülü, öncü, lider ve eğitici kişiliğiyle her zaman örnek alacağım, engin bilgisiyle hepimize mentorluk yapan ve öğrencisi olmaktan gurur duyacağım hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Uzmanlık eğitimim süresince hem bilimsel hem de manevi açıdan desteğini gördüğüm, eğitim azmi, alçak gönüllülüğü, yüksek insani değerleri ve hastalarına olan yaklaşımını her daim örnek alacağım, her sorunumda kapısını çalabildiğim ve desteğini hissettiğim tez danışmanım, kliniğimizin eğitim ve idari sorumlusu değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu'ya;

Akademik bilgisini, hastalarına olan merhametli, özenli ve titiz yaklaşımını her zaman örnek alacağım, mesleki eğitimimde kısa süre eğitim alma fırsatım olsa da bilgi ve tecrübelerinden fazlasıyla yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e;

Renkli, sanatı ve doğayı seven kişiliği ile hastalarına titiz ve adaletli yaklaşımı bana ilham veren, akademik açıdan çalışkanlığını örnek aldığım Doç Dr. Asude Kara Polat'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca farklı zamanlarda birlikte çalışma fırsatı bulup bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım kliniğimize uzun süredir emek veren Uzm. Dr. Ebru Sarıkaya Tellal, her daim akademik açıdan beni destekleyen ve esprili kişiliğiyle kliniğimizi renklendiren Uzm. Dr. Vildan Manav, dermatolojideki bilgisini örnek aldığım Uzm. Dr. Duygu Erdil ve kısa süre çalışma imkanı bulsam da hastalara yaklaşım ve bilgisinden oldukça yararlandığım değerli baş asistanımız Doç. Dr. Sevil Savaş Erdoğan'a;

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, uyum içerisinde, samimi, huzurlu ve sevgi dolu bir ortamda çalışmamı sağlayan, iş arkadaşlığından da öte dostluklarını hissetiğim uzman ve asistan arkadaşlarım Dr. Yasin Sarı, Dr. Müge Göre Karaali, Dr. Ozan Erdem, Dr. Ecem Zeliha Ergün, Dr. Elif Bal Avcı, Dr. Cemre Büşra Türk,, Dr.

Buğra Burç Dağtaş, Dr. Yusuf Mert Döş, Dr. Tuğba İlter, Dr. Fatma Kaya Kıraç, Dr. Sedat Arıkan, Dr. Ecenur Odabaşı, Dr. Yasin Özdemir, Dr. Yavuz Selim Pilis, Dr. Ayşe Kübra Taktak, Dr. Banu Yıldıran, Dr. Didem Gereklioğlu, Dr. Didem Kaçan, Dr. Ecem Yavuz, Dr. Emre Ulusoy, Dr. Emrehan Hakkoymaz, Dr. Helin Dündar, Dr. İpek Şakir, Dr. Selma Nur Çağlar, Dr. Tuğçe Kılıç, Dr. Yasemin Bolat'a;

İçten sevgi ve özenlerini hissettiğim, birlikte çalıştığımız ortamı her daim özleyeceğim Esma Harman, Kamuran Koncaoğlu ve Beyza Bektaş başta olmak üzere kliniğimizin tüm hemşire, çalışan ve personellerine;

Dermatopatolojiyi bize sevdiren, bilgisine her patoloji toplantısında hayran kaldığım Doç.Dr. Cem Leblebici'ye, tezimde büyük emeği olan ve güleryüzlülüğü ile özenine minnettar olduğum Uzm.Dr. Merve Cin'e;

Çocukluğumdan bu yana bana arkadaştan öte kardeşliğini hissettiren dostum Işıl Kuntsal'a;

Bana öğrettikleri için minettar kalacağım, sevgi ve merhametini hissettiren kaybettiğim canım dedem Veysel Uçan ve Uçan ailesine;

Her başarımda büyük emeği olan, her zaman bana güvenen, arkamda duran, koşulsuz sevgilerini hissedip, haklarını asla ödeyemeyeceğim ve çocukları olmaktan her zaman gurur duyduğum sevgili annem Beyla İlhan, sevgili babam Muktedir İlhan ve canım kardeşim Emir Kafkas İlhan'a;

Desteğini her zaman hissettiğim, hayatımın her sevinç ve üzüntüsüne ortak olan sevgili eşim Baturhan Erdil'e;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilara İlhan Erdil

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **v**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **viii**

TABLO LİSTESİ ..... **x**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **xii**

RESİM LİSTESİ ..... **xii**

ÖZET ..... **xiii**

ABSTRACT ..... **xvi**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **6**

2.1. MİKOZİS FUNGOİDES 6

2.1.1 Giriş ve tanım 6

2.1.2 Epidemiyoloji 6

2.1.3 Etiyopatogenez 6

2.1.4 İmmünpatogenez 6

2.1.5 Histopatoloji 7

2.1.6 Klinik özellikler 8

2.1.7 Klinikopatolojik varyantlar 9

2.1.8 Tanı ve Evreleme 12

2.1.9 Ayırıcı Tanı 16

2.1.10 Tedavi 16

2.2. PARAPSÖRİAZİS 16

2.2.1 Giriş ve Tanım 16

2.2.2 Epidemiyoloji 17
2.2.3 Etiyopatogenez 17
2.2.4 Histopatoloji 119
2.2.5 Klinik özellikler 18
2.2.6 Ayırıcı tanı 18
2.2.7 Tedavi 19
3.3. DERMOSKOPİ 19
2.3.1 Giriş ve Tanım 19
2.3.2 Kullanılan aletler ve uygulama teknikleri 19
2.3.3 Dermoskopik bulgular ve değerlendirilmesi 20
2.3.3.1 Vaskülarite 20
2.3.3.2 Skuam 20
2.3.3.3 Folliküler bulgular 20
2.3.3.4 Diğer yapılar 21
2.4.KAPİLLEROSKOPİ 21
2.4.1 Giriş ve Tanım 21
2.4.2. Kapilleroskopinin tırnak yatağı dışında kullanımı 21
2.5. Anjiyogenez 22
2.5.1 Mikozis fungoideste anjiyogenez 22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 23
3.1. ETİK KURUL 23
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI 23
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI 24
3.3.1. Demografik ve klinik özellikler ile ilgili parametreler 24

3.3.2. Videodermoskopi ve lezyonel kapilleroskopi ile ilgili parametreler ve uygulama tekniği 24
3.3.3. Histopatolojik parametreler 25
3.3.4. İmmünhistokimyasal çalışma 25
3.3.5. Bulguların MF/KPP tanısının konulmasına etkisinin ölçülmesi……...27
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 28
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 29
4. BULGULAR 30
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR 30
4.2. DERMOSKOPİ VE LEZYONEL KAPİLLEROSKOPİ BULGULARI 33
4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇLAR 60
7. KAYNAKLAR 62

SİMGELER VE KISALTMALAR

KTHL **:** Kutanöz T hücreli lenfoma

MF **:** Mikozis fungoides

KPP **:** Küçük plak parapsoriazis

MVD : Mikrodamar dansitesi

HTLV : Human T lenfotropik virüs

SS : Sezary sendromu

Th1 : T helper 1 hücresi

Th2 : T helper 2 hücresi

IFN : Interferon

IL : İnterlökin

IgE : İmmünglobulin E

Treg : Regülatuar T hücre

PD-1 : Programlanmış hücre ölümü proteini 1

LAG-3 : Lenfosit aktivasyon geni 3

CTLA-4 : Sitotoksik T lenfosit antijeni 4

ICOS : Uyarılabilir T hücre kostimülatörü

THR : T hücre reseptörü

ISCL : Uluslarası Kutanöz Lenfomalar Derneği

FMF : Follikülotropik mikozis fungoides

EORTC : Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu

TNMB : Tümör lenf nodu metastaz evreleme sistemi

PLK : Pitriazis likenoides kronika

PLEVA : Pitriazis likenoides et varioliformis akuta

dbUVB : Dar band ultraviyole b

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

PIGF : Plasental büyüme faktörü

PPD : Pigmente purpurik dermatoz

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Erken MF tanısında ISCL/EORTC kriterleri 31

Tablo 2. MF'de TNMB sınıflaması 31

Tablo 3. MF klinik evrelemesi 15

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri 31

Tablo 5. MF hastalarının özellikleri 31

Tablo 6. MF ve KPP komorbidite ve ilaç kullanımı 32

Tablo 7. MF ve KPP hastalarında laboratuar bulguları 33

Tablo 8. Histopatoloji bulgularının MF ve KPP hastalarının karşılaştırılması..... 38

Tablo 9. MVD düzeylerinin karşılaştırılması 42

Tablo 10. Guitart skoru alt parametreleri 43

Tablo 11. MF ve KPP hastalarının dermoskopik parametrelerinin karşılaştırılması 43

Tablo 12. MF ve KPP hastalarında Guitart ve MVD skorlarına göre dermoskopik parametrelerin değişimi 44

Tablo 13. Değişkenler arasındaki korelasyon düzeyleri 47

Tablo 14. Mikozis fungoides hastalığı için cut-off değerinin belirlenmesi 47

Tablo 15. Saptanan dermoskopik bulguların eğitim alan ve almayan dermatoloji araştırma görevlilerinin tanı koyma oranlarına etkisi 47

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Guitart skoru ile MVD en yüksek alan puanı arasındaki saçılım grafiği……. 45

Şekil 2. Guitart skoru ile MVD en yüksek 3 alan toplam puanı arasındaki saçılım grafiği……..……45

Şekil 3. Guitart skoruna göre spermayozoa benzeri/kıvrık damarlanma……46

Şekil 4. MVD (en yüksek alan) skoruna göre dallanan lineer damarlanma……...…46

Şekil 5. Mikozis fungoides hastaları için ROC eğrisi …….……...…48

RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

Resim 1. Siringotropik MF olgusu 27

Resim 2. Evre 1A MF olgusu…….…….10

Resim 3. Evre 2A MF olgusu……..…….……..10

Resim 4. Evre 2A MF olgusu…….11

Resim 5. Poikilodermik MF plağı……..……12

Resim 6. KPP olgusu …….……...17

Resim 7. MVD sayımının gösterimi……...27

Resim 8. MF olgusunda videodermoskopide lineer kıvrık damarlanma 34

Resim 9. MF olgusunda lezyonel kapilleroskopi ile lineer kıvrık damarlanma…….....34

Resim 10. MF olgusunda videodermoskopi ile dallanan lineer damarlanma….....35

Resim 11. MF olgusunda videodermoskopi ile kısa lineer damar, yapısız, mor, beyaz alanlar…….35

Resim 12. Videodermoskopi ile parapsöriazis hastasında yapısız turuncu alanlar…36

Resim 13. MF olgusunda lezyonel kapilleroskopi ile dallanan lineer damarlanma...36

Resim 14. Lezyonel kapilleroskopi ile noktasal damarlanma……....37

Resim 15. Lezyonel kapilleroskopi ile diffüz skuamların gösterilmesi…….…….37

Resim 16. MF histopatolojisi (H&E X40)……..……...39

Resim 17. MF histopatolojisi (H&E X200)……40

Resim 18. MF histopatolojisi (H&E X 400)……...41

Resim 19. CD34 boyaması sonrasında vaskülaritenin gösterilmesi……...….41

Resim 20. CD34 boyaması sonrasında vaskülaritenin gösterilmesi 42

ÖZET

KÜÇÜK PLAK PARAPSÖRİAZİS VE MİKOZİS FUNGOİDESİN DERMOSKOPİK, LEZYONEL KAPİLLEROSKOPİK BULGULARI VE HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU

Amaç: Dermoskopi; dermatolojik hastalıkların özellikle melanositik lezyonların tanısında çok önemli yeri olan, sık kullanılan non invazif bir yöntemdir. Dermoskopi, inflamatuar dermatozların tanısında da son dönemde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Parapsöriazis ve mikozis fungoides (MF)'in dermoskopik özellikleri yapılan sınırlı sayıda çalışmada belirlenmiştir. MF erken evrede klinik olarak parasöriazisi taklit edebilir. Histopatolojik bulgular da belirsiz veya fokal olabildiği için MF tanısı ortalama bulguların başlangıcından 4 yıl sonra konulabilmektedir. MF ve parapsöriazis hastalıklarında dermoskopi ve histopatoloji korelasyonu hakkında az sayıda çalışma yapılmış olup, videodermoskopi ve lezyonel kapilleroskopi bulgularının değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda klinik ve histopatolojik olarak MF ve parapsöriazis tanısı konulan hastalarda dermoskopik ve kapilleroskopik bulguların saptanması ve histopatolojik korelasyonlarının yapılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif olarak Ekim 2021-Haziran 2022 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak MF tanısı alan 28 hasta ve parapsöriazis tanısı alan 31 hasta dahil edilerek gerçekleştirilmiştir. Hastaların klinik ve histopatolojik bulguları kaydedilmiş olup vaskülaritenin gösterilmesi için CD34 antikoru kullanılarak mikrovasküler dansite skorlaması (MVD) yapılmıştır. Dermoskopi bulgularının kaydedilmesinde videodermoskopi aleti ve damarların x200 magnifikasyonda değerlendirilmesi için kapilleroskopi cihazı kullanılmıştır. Dermoskopik ve lezyonel kapilleroskopik değerlendirmede kısa lineer damar, spermatozoa benzeri lineer kıvrık damarlanma, noktasal damarlanma, dallanan lineer damarlanma varlığı değerlendirilmiş olup ek

bulgulardan skuam, turuncumsu/mor/beyaz yapısız alanlar, folliküler bulgular, diğer bulgular kaydedilmiştir. Saptanan bulguların MF/KPP tanısı konulmasına etkisinin belirlenmesi için araştırma görevlilerinin yarısına bu konuda eğitim verip, diğer yarısına eğitim vermeden dermoskopi görüntüleri ile tanı koyma skorlar kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya klinik ve histopatolojik bulguları analiz etmek için toplam 59 hasta dahil edilmiştir. MF hastalarının ortalama lezyon başlangıç yaşları 47±6 olup tanı yaşı ise 55±22 olarak saptanmıştır. Parapsöriazis tanısı alan 31 hastanın ortalama yaşları 48±17 olarak saptanmıştır. Dermoskopik ve lezyondan kapilleroskopik değerlendirme sonucunda kısa lineer damar, lineer kıvrık damar (spermatozoa benzeri), dallanan lineer damar, turuncu yapısız alan varlığı KPP hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Skuam varlığı, lokalizayonu, folliküler bulgular, yapısız beyaz alan, purpurik alan açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). MF olgularında MVD en yüksek ortalama ($p=0,01$) ve üç en yüksek alanın ortalaması KPP hastalarına göre istatistiksel olarak yüksek ($p=0,007$) saptanmıştır. Guitart skoru ile MVD değişkenleri arasında orta düzeyde, pozitif ve anlamlı yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,53$ $p<0,001$). Kısa lineer damar, lineer kıvrık damar (spermatozoa benzeri), dallanan lineer damar varlığında Guitart skoru anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup ($p<0,05$), dallanan lineer damar varlığında MVD skoru da anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,01$).

Sonuç: Çalışmamızda da parapsöriazis ile erken evre MF arasında MVD ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p=0,01$) Ayrıca çalışmamızda bu bulguların dermoskopi ve lezyonel kapilleroskopi bulguları ile korele olduğu saptandı. Non invazif bir yöntem olan dermoskopi ve lezyonel kapilleroskopi ile parasöriazis, MF ayrımında yardımcı olabilecek bulgular elde edildi.

Anahtar kelimeler: dermoskopi, kapilleroskopi, mikozis fungoides, parapsöriazis

ABSTRACT

DERMOSCOPIC, LESIONAL CAPILEROSCOPIC FINDINGS AND HISTOPATHOLOGICAL CORRELATION OF SMALL PLAQUE PARAPSORIAIS AND MYCOSIS FUNGOIDES

Objective: Dermoscopy is a frequently used, non-invasive method that has a very important place in the diagnosis of dermatological diseases, especially melanocytic lesions. Dermoscopy has recently been used with increasing frequency in the diagnosis of inflammatory dermatoses. Dermoscopic features of parapsoriasis and mycosis fungoides (MF) have been determined in a limited number of studies. MF can mimic parasoriasis clinically in the early stages. Since the histopathological findings may also be vague or focal, the MF can be diagnosed 4 years after the onset of the findings. Few studies have been conducted on the correlation of dermoscopy and histopathology in MF and parapsoriasis and there is no study evaluating the findings of videodermoscopy and lesional capillaroscopy. Therefore, in our study our plan was to determine the dermoscopic criteria and make the histopathological correlations in patients with MF and small plaque parapsoriasis (SPP) diagnosed clinically and histopathologically.

Materials and Methods: Our study was conducted prospectively by including 28 patients with clinical and histopathological diagnosis of MF and 31 patients with parapsoriasis who applied to the dermatology outpatient clinic between October 2021 and June 2022. Clinical and histopathological findings of the patients were recorded, and microvascular density scoring (MVD) was performed using CD34 antibody to demonstrate vascularity. A videodermoscopy device was used to record dermoscopy findings, and lesional capillaroscopy device was used to evaluate vessels at x200 magnification. In dermoscopic and lesional capillaroscopic evaluation, the presence of short linear vessels, spermatozoa-like, linear, curvy vessels, dotted vessels and branching linear vessels were evaluated, and additional findings such as scales, orange/purple/white structureless areas, follicular findings, and other findings were recorded. In order to determine the effect of the findings on the diagnosis of MF/SPP,

diagnostic scores were recorded with dermoscopy images, without training half of the research assistants on this subject and training the other half.

Results: A total of 59 patients were included in the study to analyze clinical and histopathological findings. The mean lesion onset age of MF patients was 47±6, and the age at diagnosis was 55±22. The mean age of 31 patients diagnosed with parapsoriasis was 48±17. As a result of dermoscopic and capillaroscopic evaluation from the lesion, the presence of short linear vessels, linear curved vessels (like spermatozoa), branching linear vessels, and orange non-structured areas were found to be significantly higher than in SPP patients ($p<0.05$). There was no significant difference between the two groups in terms of the presence of scale, its localization, follicular findings, structureless white area and purpuric area ($p>0.05$). The highest mean of MVD in MF cases ($p=0.01$) and the mean of three highest areas were found to be statistically higher (0.007) compared to SPP patients. A moderate, positive and significant correlation was found between the Guitart score and the MVD variables ($r=0.53$ $p<0.001$). Guitart score was found to be significantly higher in the presence of short linear vessels, linear spermatozoa like vessels, branching linear vessels ($p<0.05$), and the MVD score was significantly higher in the presence of branching linear vessels ($p=0.01$).

Conclusion: In our study, a statistically significant difference was found between SPP and early stage MF with MVD ($p=0.01$). Also, in our study, these findings were found to be correlated with dermoscopy and lesional capillaroscopy findings. Findings that may help in the differentiation of SPP and MF were obtained.

Key words: dermoscopy, capillaroscopy, mycosis fungoides, parapsoriasis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) heterojen klonal T hücreli lenfoproliferatif hastalık grubudur. KTHL içinde en sık gözlenen mikozis fungoides (MF) tüm olguların %50-65'ini kapsar [1]. Klinik olarak MF güneş görmeyen gövde, gluteal bölge gibi yerlerde kronik, eritemli, skuamlı yama ve plaklar şeklinde prezente olup ilerleyen evrelerde de tümör, eritrodermiye progresyon gösterebilir [2]. MF erken evrelerde; parapsöriazis, kontakt dermatit, pigmente purpurik dermatoz gibi çeşitli hastalıkları taklit edebilmesi nedeniyle tanı konmasında zorluklar olabilmektedir [3]. MF tanısı klinik ve histopatolojik bulgularla konulmaktadır. Erken evrede klinik bulgular özellikle parapsöriazis ile benzerlik göstermekte ve klinik ayırım güç olabilmektedir. Erken evre MF'te histopatolojik bulguların da belirsiz veya fokal olabilmesi nedeniyle tanı konulması güçleşmektedir. MF için ortalama bulguların başlangıcından 51 ay sonra tanı konulmaktadır ve çoklu biyopsilere ihtiyaç duyulmaktadır [1]. Bu nedenle tanıda yardımcı olabilecek ek yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

MF ile ayırıcı tanıda en zorlanılan klinik tablolardan bir tanesi küçük plak parapsöriazistir (KPP). Küçük plak parapsöriazis aynı zamanda dijitat dermatoz veya kronik süperfisyal skuamlı dermatit olarak da adlandırılmakta olup MF'ten farkı benign kronik bir durum olmasıdır. Sebebi bilinmeyen asemptomatik veya hafif kaşıntılı, sıklıkla gövde veya ekstremitelerde ortaya çıkan oval veya parmaksı şekilde eritemli, skuamlı, pembe/turuncumsu renkte 5 cm'den küçük yamalar ile karakterizedir. Histopatolojik bulguları non spesifik olup spongioz, parakeratoz alanları, skuam veya lenfositlerin ekzositozu gözlenebilir [4]. MF ile küçük plak parapsöriazis ayrımı için tekrarlayan deri biyopsileri gerekebilmektedir. Dermoskopinin ayrımda yardımcı olabileceğine dair oldukça sınırlı miktarda olsa da histopatolojik korelasyonu içeren ve destekleyen veriler de mevcuttur [5].

Dermoskopi non invaziv olması nedeniyle dermatolojik hastalıkların tanısında değerli bir yöntemdir. Dermoskopinin inflamatuar dermatozların tanısında önemi giderek artmaktadır. Plak psöriazis, liken planus, kutanöz lupus gibi birçok inflamatuar

hastalığın ayrımında dermoskopik bulgular tanımlanmıştır [6]. Dermoskopinin MF tanısında kullanılması ile biyopsi ihtiyacı azalarak hastanın göreceği risk, maliyet veya tedavide gecikme gibi durumlar azaltılabilir.

MF ve parapsöriazis dermoskopik bulguları hakkında literatürde az sayıda çalışma yapılmış olup ayrımlarına ilişkin literatürde yalnızca bir adet sınırlı sayıda hastada yapılmış çalışma mevcuttur [5]. Bu nedenle ayrım açısından kriterlerin saptanabilmesi için fazla sayıda hasta içeren videodermoskopi ve lezyonel kapilleroskopi ile yüksek magnifikasyon düzeylerine ulaşabilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Histopatolojik ve dermoskopik bulgular korelasyon gösterebilmekte olup inflamatuar dermatozlarda yapılan bir çalışmada dermoskopik paterni etkileyen ana histopatolojik faktörlerin damarların büyüklüğü ve derinliği, epidermal hiperplazinin varlığı, dermal ödem ve inflamasyonun derecesi olduğu ve bu faktörlerin dermoskopide vasküler morfoloji, dağılım ve arka plan rengini belirlediği gösterilmiştir [7]. Erken evre MF dermoskopisinde spermatozoa benzeri karakteristik lineer damarların ve turuncu, sarı yamalı alanların MF için yüksek oranda prediktif olduğu saptanmıştır [8].

Anjiyogenez primer veya metastatik tümöral gelişimde önemli bir basamaktır [9]. Çeşitli lenfoproliferatif hastalıklarda tümör mikrodamar dansitesinde (MVD), göre artış olduğu CD34 veya CD31 ölçümleriyle saptanmıştır [10]. Güncel bir metaanalizde non-Hodgkin lenfomada yüksek MVD ileri evre ile ilişkilendirilmiştir. [11] Erken evre MF'de anjiyogenezin değerlendirildiği dermoskopik ve immünhistokimyasal bir çalışmada ise sağlıklı kontrollere göre total dermal mikrodamar dansitesi MF'de anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [12]. Ki-67 ve CD-31'in KTHL ve taklitçisi olan benign dermatozlarda ekspresyonuna bakıldığı klinikopatolojik bir çalışmada da MVD, KTHL'de benign dermatozlara göre belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. [13] Bu durum progresyonda tümöral hücreler ile mikrodamarlanma arasındaki ilişkinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda MF ve parasöriazis hastalarında dermoskopik ve kapilleroskopik bulguların saptanması, bu bulgularla histopatolojik korelasyonun yapılması amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda parapsöriazis ve MF ayrımında bu bulguların kullanılarak dermatologların tanı koymadaki başarısının değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmamızda histopatolojik olarak CD34 ile gösterilen vaskülarite ve

dermoskopide gösterilen vaskülaritenin birbirini desteklemesi halinde, erken tanı ve takipte MF/parapsöriazis hastalarında dermoskopi ve kapilleroskopi yöntemlerinin yardımcı olacağı düşünülmüştür.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MİKOZİS FUNGOİDES

2.1.1 Giriş ve Tanım

MF en sık gözlenen KTHL alt tipidir ve tüm primer kutanöz lenfomaların %50'sini kapsar. Klasik MF, gövdenin güneş görmeyen bölgelerini tutan yama ve plaklar ile prezente olan ve histopatolojik olarak küçük-orta boylu süperfisyal atipik epidermotropik T hücre infiltratı ile karakterize bir hastalıktır [14]. MF sıklıkla deride çoğalan hafıza CD4+ T hücre fenotipinden gelişir [15].

2.1.2 Epidemiyoloji

KTHL, gastrointestinal lenfomalardan sonra ikinci en sık görülen ekstranodal non-Hodgkin lenfomadır. KTHL nodal veya sistemik malign lenfoma olup deriyi sekonder olarak tutan lenfomalardan ayrılmalıdır [16]. MF insidansı 1970'lerde milyonda 3 insan/yıl olarak izlenirken 2010'larda bu oran 5.9'a yükselmiştir [17]. Batı'da KTHL tüm deri lenfomalarının %75-80'ini kapsamakta, kalan %20-25'lik kısmı ise B hücreli lenfomalar (KBHL) oluşturmaktadır [16]. Coğrafik bölgeye göre farklı dağılımlar olabilmekte olup Güney Asya ülkelerinde MF dışı (Epstein-Barr virüs ilişkili NK/T hücreli lenfoma) KTHL çok daha sıktır ve Batı ülkelerinde sık gözlenen KBHL de oldukça nadirdir [18]. MF tipik olarak 5. dekadın sonlarında ve erkeklerde daha sık olarak gözlenir. Kadın erkek oranı 1.6:1 ve 2:1 arasında değişir [1].

2.1.3 Etiyopatogenez

MF'in etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. MF etiyolojisinde kronik antijenik stimülasyon, kimyasal maruziyeti, enfeksiyöz ajanlar, immünolojik etkenlerin olabileceğine dair görüşler mevcuttur. Özellikle endüstrileşmiş ülkelerdeki insidanstaki belirgin artış çevresel faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Derideki yardımcı T lenfositlerin çeşitli ekzojen ajanlara sürekli maruziyeti ve aktivasyonu sonucunda spesifik bir klonda malign transformasyon gelişebileceğine yönelik teoriler vardır. Bu fikir ilk olarak MF hastalarında IgE düzeylerinin yüksekliği nedeniyle Tan ve ark. tarafından ortaya atılmıştır [19, 20]. Güncel çalışmalarda da aromatik hidrokarbonlara maruziyeti olanlarda veya kağıt endüstrisinde çalışanlarda risk artışı olabileceği bildirilmiştir. Bir kohort çalışmasında 150 MF hastasının beşinde mesleksel maruziyet saptanmış ve dördünde maruz kalınan madde organik solvent olarak izlenmiştir [21]. Formaldehid ile lösemi ve lenfoma risk artışı 25619 çalışanı kapsayan bir kohort çalışmasında gösterilmiştir [22]. Ancak KTHL prevalansı düşük olduğu için gerçek ilişkiyi saptamak kolay olmamaktadır.

Enfeksiyöz ajanlar da MF etiyolojisinde suçlanmakta olup , KTHL hastalarının dokularında Staphylococcus aureus, retrovirüs veya herpesvirüs varlığı araştırılmış [23]. Retrovirüslerden HTLV sıklıkla etiyolojide suçlanmış olup HTLV-1 DNA'sı doku veya periferik kan mononükleer hücrelerinde gösterilememiştir [24]. Güncel çalışmalarda da follikülotropik MF olgularında yüksek hacimli dizileme teknikleri ile MF ve Sezary sendromu (SS) hastalarında herhangi bir viral transkripte rastlanmamıştır [25].

Atopi MF hastalarında kontrollere göre artmış IgE düzeyleri saptanması nedeniyle etiyolojide değerlendirilen başka bir faktördür [26]. Güncel çalışmalarda MF hastalarında artmış atopi varlığı gösterilememiştir. Ancak atopi öyküsü olan MF hastalarında veya ileri evre MF'i olanlarda olmayanlara göre daha yüksek IgE ve eozinofil oranları saptanmıştır. Bu durumun Th2 polarizasyonu gösteren neoplastik T hücreleri ve ürettikleri sitokinlere sekonder (IL-4, IL-13, IL-5) olabileceği düşünülmüştür [27].MF'in immünsüpresyon ile ilişkili ortaya çıkabileceğine dair de çeşitli veriler mevcuttur. Solid organ transplantasyonu sonrası gelişen veya HIV enfeksiyonu ile birliktelik gösteren vakalar da mevcuttur [28, 29].

2.1.4 İmmünpatogenez

MF'de malign hücreleri hafıza fenotipindeki CD4+CD45RO+ T hücreleri oluşturmakta olup lezyonel olarak bulunan diğer T hücre grubu tümöral immün yanıtı geliştirmekte görevli olan effektör fenotipte CD8+CD45RO+ T hücrelerdir [30].

MF histopatolojisinde malign CD4+ ve reaktif CD8+ T hücreler gözlenir. Erken evrelerde yardımcı T hücre (Th1) sitokin patterni baskın iken, ileri evrelerde CD4+ T hücreler arttıkça Th2 sitokin patternine kayma olur. Bu durum CD8+ aracılı immün yanıtın kaybına da işaret eder. Benzer şekilde erken evrelerde IFN-gamma, IL-12, IL-2 gibi sitokinler baskın iken geç evrelerde Th2 sitokinlerinden IL-4, IL-5, IL-10 baskın olmaya başlar [31, 32]. MF ve SS'de Th2 baskın hücreler olarak kabul edilmekte olup yüksek IgE ve eozinofili düzeyleri sıklıkla eşlik eder [33]. T hücreleri MF/SS'de deriye afinite göstererek kutanöz lenfosit antijen (CLA), E selektin ligandı (CD62E) eksprese ederler [34] . Ek olarak CCR4, CCR10 gibi kemokinler de T hücrelerini deriye yönlendirir [35]. MF'de dendritik hücrelerde de belirgin artış saptanmıştır [36]. Pautrier mikroabselerinde dendritik hücreler malign lenfositler ile yakın ilişkide olurlar. Bu durum dendritik ve T hücrelerin etkileşiminin de progresyonda etkili olabileceğini düşündürmektedir [32, 37] .

Berger ve ark. tarafından çeşitli in vitro koşullarda malign CD4+ T hücrelerinde CD25+ Treg fenotipinin gözlenebileceğini, bu durumun Foxp3 ekspresyonu, CTLA-4 gibi immün kontrol reseptörlerinin artmasına ve IL-10, TGF-beta gibi immünsüpresif sitokinlerin üretimine yol açabileceğini göstermektedir [38].

MF'nin immünojenik bir tümör olduğu ve progresyonun sınırlandırılmasında immün sistemin elzem olduğu bilinmektedir. Kronik inflamasyonun olduğu MF'de naif T hücrelerine dendritik hücreler tarafından antijen sunumu gerçekleşir. Antijen sunumunun fazlaca olduğu kronik inflamasyon gibi aşırı bir stimülasyon olması durumunda ise T hücreleri immün kontrol noktası reseptörlerinden PD-1, LAG-3, CTLA-4 gibi belirteçleri fazla miktarda eksprese ederek tükenmiş fenotipe girer. Böylece aşırı immün aktivasyon engellenmiş olur. Bu durum tümör antijenlerine karşı da düşük yanıtı beraberinde getirir. Tükenmiş fenotipe rağmen CD8+ sitotoksik T hücrelerindeki parsiyel aktivasyon ve hücre miktarı hastanın sağkalımı ile korelasyon gösterir [30]. Raimondo ve ark. tarafından MF ve SS üzerine yapılan güncel bir çalışmada ICOS, PD-1, PD-L1 yüksek ekspresyonu ileri evre ve düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiş [39] Bu durum immün kontrol noktası reseptör inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceği fikrini desteklemektedir.

2.1.5 Histopatoloji

Histopatolojik olarak MF küçük orta boy pleomorfik lenfositlerin (serebriform) epidermotropizm göstererek proliferasyonu ve intraepidermal topluluklar oluşturmasıyla (Pautrier mikroabseleri) karakterizedir. Bu mikroabseler histopatolojide temel belirleyicilerden olsa da erken lezyonlarda veya ileri evre tümöral lezyonlarda bulunmayabilirler [40]. Erken evre lezyonlarının çoğunda yer yer likenoid veya band benzeri infiltrat ve fibrotik papiller dermis izlenir. Soliter lenfositlerin epidermotropizmi, bazal tabakada dizelenmiş lenfositler, hafif spongiyoz varlığında belirgin intrapidermal lenfositler ("uygunsuz" epidermotropizm) ipuçları olarak değerlendirilebilir. Plak evresinde ise üst dermiste yoğun band benzeri epidermotropizmin eşlik ettiği infiltrat ve Pautrier mikroabseleri daha sık olacak şekilde gözlenir. Tümöral evrede nodüler veya diffüz infiltratlar tüm dermis ve subkutan yağ dokusunu kaplar [40]. Malign lenfositler hafıza T helper hücre fenotipi göstermekte olup CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, CD45RO+ olurlar. T hücre yüzey antijenlerinin kaybı özellikle CD5, CD7, CD26 ile gözlenebilir [41, 42] . Bu durum MF'e spesifik olmayıp inflamatuar deri hastalıklarında da gözlenebilse de malign ve normal T hücre ayrımında yardımcı olur. Özellikle CD7 kaybı ve T hücre reseptör (THR) klonalitesinin gösterilmesi tanıda yardımcıdır [41].

MF tanısının özellikle erken evrelerde konulmasının prognostik ve terapötik önemi olmasına rağmen benign dermatozlarla benzer histopatolojik özellikler saptanabilmesi nedeniyle tanı güçleşmektedir. Güncel uygulamada altın standart klinikopatolojik korelasyon uygulanmasıdır.

MF tanısı için algoritmik sistemler geliştirilip uygulanmaya çalışılmıştır. Guitart ve ark. tarafından mikroskobik skorlama sistemi geliştirilerek minör ve majör kriterler uygulanmıştır [43]. Guitart tarafından geliştirilen majör kriterler dansite, epidermotropizm, atipiyi kapsarken, minör kriterler de retiküler fibroplazi, intraepidermal atipik lenfosit veya inflamatuar özellikler olmadan lenfositik infiltratı içerir. Takibinde Uluslarası Kutanöz Lenfomalar Derneğinin (ISCL) algoritması geliştirilmiş olup klinik, histopatoloik ve immünopatolojik ve moleküler (THR klonal yeniden düzenlenmesi) bulgulara dayanarak 4 puan ve üzerinde MF tanısı konabilmektedir (Tablo 1) [44]. Bu algoritmanın ölçülen sensitivitesi 87.5% olup spesifisitesi %60'dir [44, 45]. Guitart ile ISCL kriterleri birleştirildiğinde ise spesifisite artmakta fakat sensitivite de düşmektedir [45]. MF tanısında sensitivite ve spesifisitenin yüksek olduğu yeni geliştirilecek algoritmalara ihtiyaç vardır.

2.1.6 Klinik Özellikler

Klinik olarak MF yama, plak, tümör veya bunların kombinasyonlarından oluşur. Yama lezyonu erken MF bulgusu olabilse de ileri evrelerde plak veya tümör ile birlikte de görülebilir. Yamalar genellikle generalize veya lokalize, değişken büyüklüklerde, güneş görmeyen bölgelerde saptanır. [40] Erken MF için kısmi spesifisite gösteren poikiloderma varlığıdır. Poikiloderma benekli pigmentasyon, telenjiektazi ve epidermal atrofi ile karakterizedir. Güneş görmeyen yerlerde persistan poikilodermik yamalar aksi ispat edilene kadar MF olarak kabul edilmelidir [44] Plaklar ise infiltre, irregüler, skuamlı, eritemli, kırmızı kahverengimsi lezyonlar şeklinde prezente olur. MF'de tümöral büyüme hızı değişken olup haftalar içerisinde veya aylar içerisinde büyüme gösterebilir. Eritrodermik olan MF hastalarında mutlaka SS ile ayırıcı tanı yapılmalıdır [40]. MF yavaş seyirli bir malignite olup genelde premikotik fazda prezente olur ve tanı alana kadar çoklu biyopsi gerekir [46].

2.1.7 Klinikopatolojik Varyantlar

Klasik prezentasyon dışında çeşitli MF varyantları olup, WHO European Organization of Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC) sınıflandırmasında folikülotropik MF (FMF), lokalize pagetoid retiküloz ve granülomatöz gevşek deri dahil edilmiştir. Bu sınıflandırmada belirtilmeyen klinik davranış olarak MF'e benzeyen ancak farklı klinikopatolojik özellikler içerebilen hipopigmente, siringotropik, pigmente purpurik dermatoz benzeri, büllöz, interstisyel MF alt tipleri de mevcuttur [41].



Resim 1: Yüz yerleşimli infiltre, eritemli plak, siringotropik MF olgusu



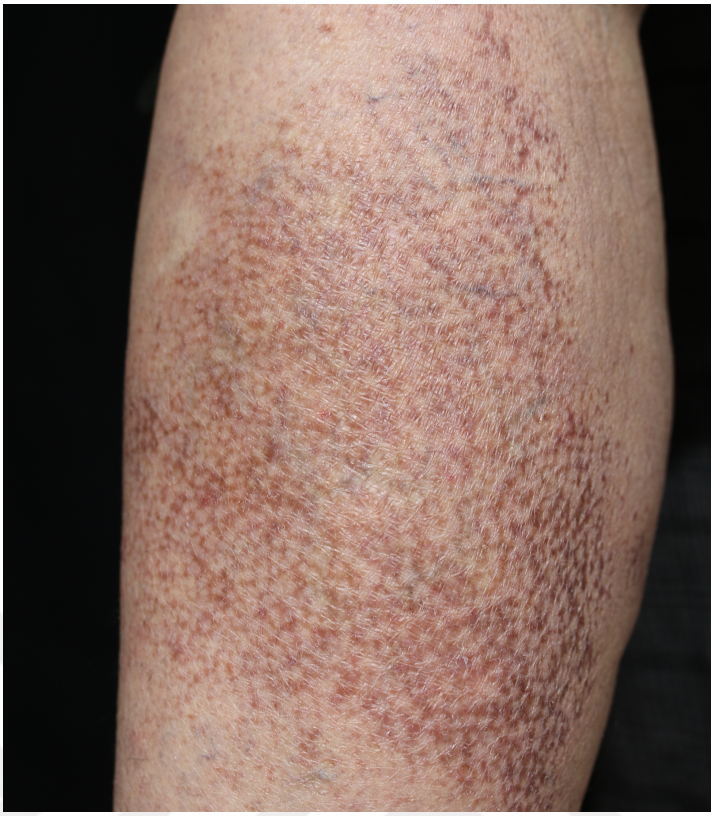
Resim 2: Sırtta turuncumsu renkte yaygın plaklar, evre 1A MF olgusu



Resim 3: İnframamaryen alanın korunduğu, eritemli papüllerin birleşerek oluşturduğu yaygın infiltre plaklar, evre 2A MF olgusu



Resim 4: Sol uylukta lividi, mor, kırmızımsı renkte, infiltre, keskin sınırlı plaklar, evre 2A MF olgusu



Resim 5: Bacakta atrofi, hipo/hiperpigmentasyon, telenjiektazilerin izlendiği poikilodermik MF plağı

2.1.8 Tanı ve Evreleme

MF tanısında Guitart ve ark. tarafından geliştirilen mikroskopik kriterler ve Pimpinelli ve ark. tarafından geliştirilen ve ISCL'nin desteklediği histopatolojik/ klinik/moleküler kriterleri içeren algoritmalar vardır (Tablo 1). ISCL tanı algoritmasının geçerliliği test edildiği için avantajlıdır. Güncel bir çalışmada ISCL algoritma kriterlerinin tümü uygulanarak test edildiğinde MF tanısı %91 oranında konulabilmektedir [47]. Kriterlerden birinin THR gen yeniden düzenlenmesini içermesi birçok laboratuvarda yapılma imkanının olmaması nedeniyle dezavantajdır. Sonuç olarak MF tanısında altın standart klinikopatolojik korelasyonun uygulanması ve moleküler tanısal testlerden de gereğinde faydalanılmasıdır.

Tablo 1: Erken evre mikozis fungoides tanısında ISCL/EORTC kriterleri

Kriterler	**Skorlama Sistemi**
Klinik	
Temel kriterler: Persistan ve/veya progresif yama/ince plak Ek kriterler*:* 1) Güneş görmeyen alan tutulumu 2) Boyut/şekil farklılığı 3) Poikiloderma	2 puan=Temel kriter + 2 ek kriter 1 puan=Temel kriter + 1 ek kriter
Histopatolojik	
Temel kriterler: Yüzeyel lenfoid infiltrat Ek kriterler Spongioz olmadan epidermotropizm Lenfosit atipisi[1]	2 puan=Temel kriter + 2 ek kriter 1 puan=Temel kriter + 1 ek kriter
Moleküler	
Klonal T hücre reseptör geni düzenlemesi	Klonalite için 1 puan
İmmünopatolojik	
1) <%50 CD2+ CD3 + ve/veya CD5+ T hücreleri 2) <%10 CD7+ T hücreler 1) CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin epidermal/dermal uyumsuzluğu[2]	1 ya da daha fazla kriter için 1 puan

Klinik, histopatolojik, moleküler ve immünopatolojik kriterlerin toplamından elde edilen puanın MF tanısı için 4 puan olması gerekmektedir.

[1] Lenfositik atipi geniş hiperkromatik, irregüler veya serebriform kontürlü çekirdeği olan hücreler olarak tanımlanmaktadır.

[2] Epidermis ile sınırlı olan T hücresi antijen eksikliği

MF hastalığında vücut yüzey tutulum alanının oranına, lezyonun niteliğine, eritrodermi varlığına, lenf nodu, organ veya periferik kan tutulumuna göre evreleme yapılır. Evrelemede fizik muayene (lenfadenopati ve organ tutulumu açısından), kan tahlili (tam kan sayımı, LDH, rutin biyokimya tetkikleri), periferik kan tutulumu açısından akım sitometrisi, THR gen yeniden düzenlenmesi testi, lenf nodu tutulumu açısından ultrasonografi, gereğinde abdominal/toraks bilgisayarlı tomografi veya F-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emiston tomografi evreye göre yapılabilir. Kemik iliği

değerlendirmesi genel olarak MF/SS'de endike değildir [16]. MF'in evrelemesi tümör-lenf nodu-metastaz-periferik kan tutulumu (TNMB) durumuna göre yapılır (Tablo 2 ve 3)

Çoğu MF hastası tanı anında erken evredir (evre IA-IIA Evre IA hastalarının kontrol popülasyona göre yaşam beklentisinde bir değişim olmamaktadır. İleri yaş, artmış LDH veya beta 2 mikroglobulin, büyük hücreli transformasyon, follikülotropik MF kötü prognostik faktörlerdir [46, 48]. 5 yıllık hastalık progresyon riski T1'de %10, T2'de %22, T3'de %48, T4'de ise %56 olarak saptanmıştır [46] .

Tablo 2: Mikozis fungoides TNMB Sınıflaması

T: Deri tutulumu
T0: Deri tutulumu yok
T1: Yama veya plak (vücut yüzey alanı <%10)
T2: Yama ve plak (vücut yüzey alanı >%10)
T3: Tümör
T4: Eritrodermi
N: Lenf nodu tutulumu
N0: Büyümüş lenf nodu yok
N1: Büyümüş lenf nodları mevcut, ama histopatolojik olarak tutulum yok
N2: Büyümüş lenf nodları mevcut, histopatolojik tutulum var (nodal arkitektür etkilenmemiş)
N3: Büyümüş lenf nodları mevcut, histopatolojik tutulum var (nodal arkitektür etkilenmiş.)
M: Organ tutulumu
M0: Viseral tutulum yok
M1: Viseral tutulum mevcut
B: Periferik kan tutulumu
B0: Atipik Sezary hücresi kanda yok veya lenfositlerin %5'inden az
B1: Düşük kan tümör yükü (lenfositlerin %5'inden fazlası Sezary hücresi ama B2 değil)

B2: Yüksek kan tümör yükü (1000/ml Sezary hücresi ve pozitif klon)

Tablo 3: Mikozis fungoides Klinik Evreleme

Evre	**T**	**N**	**M**
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	0-3	1

2.1.8 Ayırıcı Tanı

MF klinik veya histopatolojik olarak çok sayıda benign dermatozu taklit edebildiği için "büyük taklitçi" olarak bilinmektedir. MF sıklıkla yavaş gidişli, eritemli, skuamlı yama ve plaklar ile seyrettiği için sık görülen ekzema, parapsöriazis, psöriazis, pigmente purpurik dermatoz, pitriazis likenoides kronika (PLK), pitriazis likenoides et varioliformis acuta (PLEVA) parapsöriazis, fotodermatit, ilaç erüpsiyonları ile karışır [49].

2.1.9 Tedavi

MF tedavisi hastalığın evresine göre planlanır. Erken evre MF'de sistemik tedaviler yerine deriye yönelik planlanan tedaviler önerilir. Erken evrelerde deriye yönelik topikal kortikosteroidler, topikal nitrojen mustard, fototerapi, radyoterapi kullanılabilir. Evre IB ve IIA ince plaklar ve yavaş gidiş ile karakterize ise topikal tedavilere ek olarak dar band ultraviyole B (dbUVB) önerilir. Kalın plakları olan yüksek oranda semptomatik hastalarda total deri elektron demeti tedavisi veya deriye yönelik tedavilere ek olarak sistemik tedaviler önerilir. İleri evre MF/SS'de ilk olarak beksaroten, interferon tekli veya kombinasyon halinde kullanılır. Refrakter veya

progresif hastalıkta ise brentuksimab vedotin veya mogalizumab gibi seçenekler denenir. Periferik kan tutulumu olduğunda mogalizumabın yüksek yanıt oranları vardır. Refrakter hastalıkta diğer seçenekler, alemtuzumab, histon deasetilaz inhibitörleri, pralatreksat, gemsitabin, doksorubisindir. Özellikle eritrodermik MF/SS'de alemtuzumab santral hafıza T hücrelerini hedeflediği için kullanılabilir. İleri evrelerde yaşam beklentisinde belirgin kısalma nedeniyle allogenik hematopoetik kök hücre nakli önerilebilir [48, 50].

2.2. PARAPSÖRİAZİS

2.2.1 Giriş ve Tanım

Parapsöriazis, kronik süperfisyal dermatit veya dijitat dermatoz olarak da adlandırılır. Küçük ve büyük plak parapsöriazis olarak iki ayrı tipi tanımlanmıştır. Kronik benign bir dermatozdur ancak büyük plak parasöriazisin (BPP) erken evre MF'ten biyolojik ayrımı kesin olarak yapılamamıştır. BPP pre-lenfomatöz bir durum olarak değerlendirir. Küçük plak parapsöriazis (KPP), yuvarlak veya oval pembemsi, hafif skuamlı yamalar şeklinde gövde veya alt ekstremite gözlenir. Bazen parmaksı görünümü olması nedeniyle dijitat dermatoz adlandırması yapılmıştır [51] .



Resim 6: Gövde laterallerinde <5 cm sarı/turuncumsu parmaksı yamalar, KPP ile uyumlu olgu

2.2.2 Epidemiyoloji

BPP ve KPP genellikle orta yaş civarında gözlenir. Erkekler tüm olguların üçte ikisini oluşturur [52]. Nadir izlenmesi nedeniyle insidans veya prevalansı hakkında net veri yoktur.

2.2.3 Etiyopatogenez

Vakeva ve ark. tarafından yapılan 105 hastayı kapsayan ve 26 yıllık retrospektif kohort çalışmasını içeren bir seride herhangi belirgin bir mesleksel maruziyet tanımlanmamıştır. Yalnızca iki erkek hastanın kimyasal solvent maruziyeti ve beş kişinin de açık havada çalışma öyküsü mevcuttur [52].

Quereux ve ark. tarafından human herpes virüs 6 ve 8'in (HHV-6 ve HHV-8) parapsöriazisteki rolünü değerlendirmek için yaptıkları çalışmada ilişkili olarak

saptanmamıştır [53]. BPP ve KPP'de deri mikrobiyomunu değerlendirmek için yapılan bir çalışmada da sağlıklı deriye göre belirgin bir farklılık izlenmemiştir [54].

1990'larda Ackerman'ın parasöriazisin MF'in aslında farklı bir yüzü olarak kabul edilebileceğine dair görüşü olmuştur [55]. Parapsöriazisin MF'e progresyonunun değerlendirildiği retrospektif kohort çalışmasında BPP için progresyon %33 olarak saptanırken, KPP için %10 oranında saptanmıştır. KPP hastalarının %51'inde lezyonlarda tamamen gerileme izlenmiştir [52] . Bu durum KPP'nin büyük oranda benign bir antite olduğunu ancak nadiren MF'e progresyonun olabileceğini göstermektedir. THR klonalitesine göre ayrım MF'de klonalitenin negatif olup bazı inflamatuar hastalıklarda pozitif saptanabilmesi nedeniyle kesin tanı olanağı sunmamaktadır [56].

2.2.4 Histopatoloji

KPP histopatolojisi non-spesifik olup egzema benzeri değişiklikler gösterir. Bunlar hafif spongiyoz, parakeratoz ve hafif lenfositik infiltrat olabilir. Bazı olgularda epidermiste psoriaziform, likenoid veya atrofik olabilir. Lenfosit infiltratları band tarzı ve egzemaya göre daha dens izlenebilir [57]. Bir çalışmada egzema benzeri bulgular olguların %35'inde saptanmışken, %65 oranında atipik lenfositik infiltrasyon izlenmiştir [52].

2.2.5 Klinik özellikler

KPP lezyonları yuvarlak veya oval pembemsi yamalar şeklinde gövde lateralleri veya alt ekstremitelerde çapı 5 cm'den küçük olacak şeklinde gözlenir. Bazen parmaksı dijitat görünüm olabilir. BPP ise genellikle düz, kırmızı veya kahverengimsi 5 cm'nin üzerinde yamalar olarak izlenir. Lezyonlar alt gövde, üst uyluklar, kalça ve fleksural yüzeylerde izlenir [51].

2.2.6 Ayırıcı tanı

BPP ve KPP'de en önemli ayrıcı tanı MF'dir. BPP ve MF ayrımı bazı olgularda imkansızdır. Tekrarlayan periyodik deri biyopsileri alınması gerekir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken KPP için PLK, guttat psöriazis, nummuler dermatit iken BPP için kontakt dermatit, plak psöriazistir [49].

2.2.7 Tedavi

Topikal kortikosteroidler ve emollientler direkt kanıtı olmamasına rağmen MF'deki etkinliği nedeniyle ilk basamak tedavide kullanılır [58]. Fototerapinin kullanıldığı çeşitli olgu serileri vardır [59]. BPP'de ek olarak topikal nitrojen mustard veya karmustin kullanılan olgular mevcuttur [60].

2.3. DERMOSKOPİ

2.3.1 Giriş ve Tanım

Dermoskopi klasik olarak pigmente veya nonpigmente deri tümörlerinin ayrımında kullanılırken son yıllarda genel dermatolojideki önemi artmaktadır. Dermoskopinin enfeksiyöz veya inflamatuar hastalıklarda klinik tanıyı kolaylaştırıdığı gösterilmiştir. İnflamatuar dermatozlardan çok sayıda papuloskuamoz hastalıkta, papulokeratotik dermatozda, eritemli fasyal dermatozlarda, skleroatrofik dermatozlarda dermoskopik bulgular tanımlanmıştır [61, 62] . Dermoskopide değerlendirilmesi gereken parametreler vasküler paternlerin morfolojisi, renkler, folliküler anomaliler ve özel ipuçlarıdır [63]

2.3.2. Kullanılan aletler ve uygulama tekniği

Dermoskopi (epiluminesans mikroskopi) deri yüzeyini büyüten ve epidermis ile yüzeyel papiller dermisin görüntülenmesini sağlayan bir yöntemdir. Kontakt dermoskopi ıslak bir yüzeyde (alkol veya görüntüleme jeli ile) en iyi uygulanır ve bu şekilde deri ile dermatoskop lensi arasındaki kırılım indeksi azalır [64]. Sıklıkla kullanılan dermatoskop x10 büyütme uygulayarak birçok lezyonunun rutin pratikteki ayrımında yeterli olur. Ayrıca stereomikroskop, kamera veya dijital görüntüleme sistemleri ile x100 kata kadar büyütmeye olanak sağlar [49]. Elde kullanıma uygun dermatoskoplara polarize ışığın entegre edilmesi ile epidermisin ışık geçirgenliği artırılarak arada sıvı bir medyumun kullanılması gerekliliği ortadan kalkmıştır [65].

2.3.3. Dermoskopik bulgular ve değerlendirilmesi

Dermoskopide çok çeşitli algoritmik yaklaşımlar oluşturulmuş olup tüm yapıların değerlendirilmesi için bu yaklaşımlar değerlidir. Lezyon sayısı, vasküler paternler, vasküler paternlerin düzenlenişi, skuam/yapısız alan vb. gibi ek kriterlerin sırasıyla değerlendirilerek tanıya ulaşılması önerilmiştir [66].

2.3.3.1 Vaskülarite

MF dermoskopisinde benign dermatozlardan ayrım için vaskülarite oldukça önemlidir. Hastalık evresine göre damarların niteliğinde değişim izlenmiştir. MF yama döneminde lineer %75, noktasal %58, lineer-kıvrık damarlanma %54 oranında gözlenmiştir [67]. Lineer kıvrık damarlanma spermatozoa benzeri damar olarak da geçer ve noktasal damarlanma ve kısa kıvrık damardan oluşur. MF için yüksek özgüllük ancak düşük duyarlılığa sahiptir [68]. Kıvrık-lineer damarlanma yama evresine daha özgül olarak saptanmıştır. Benzer şekilde lineer damarlar yama evresinde baskın iken dallanan lineer damarlar tümöral evrelerde öne çıkmıştır. Plak evresinde ise noktasal damarların varlığı öne çıkar %82 [67] . KPP dermoskopisine yönelik ise oldukça sınırlı sayıda çalışma olup saptanılan tek bir çalışmada %82 oranında vaskülarite saptanmamıştır.

2.3.3.2 Skuam

MF'de deri oluklarında yamalı beyaz skuam gözlenir. Yamalı beyaz skuam, tümöral evreden çok yama veya plak evresinde tipiktir. Skuamların gözlenmesi için kuru polarize dermoskopinin kullanılması uygundur. KPP'de de benzer şekilde oluklarda yamalı beyaz skuam saptanır ancak yama evre MF'e göre sıklığı daha azdır (%76 ve %20). Ekzemada gözlenen sarı skuam KPP veya MF'de hiç gözlenmemiştir. Bu ekzemadan ayrımda değerlidir [5, 67].

2.3.3.3 Folliküler bulgular

Follikülotropik MF'de foliküler keratotik tıkaçlar ve perifolliküler beyaz renk daha önce çeşitli olgu serilerinde bildirilmiştir. Errichetti ve ark. tarafından yapılan güncel bir çalışmada da en sık bulgu olan folliküler tıkaçlara ek olarak dilate foliküller ile kıl

yokluğu saptanmış. Bu durum neoplastik T hücrelerinin infiltrasyonuna ve parsiyel kıl follikülü tahribatına sekonder olarak değerlendirilmiştir [67, 69].

2.3.3.4 Diğer yapılar

MF'de pigmente purpurik dermatoz benzeri purpurik alanlar gözlenebilmektedir. Ek olarak turuncu kahverengimsi pigmente alanlar gözlenebilir. Yapısız turuncumsu alanlar hem MF hem de KPP'de sıklıkla gözlenmekte olup diffüz turuncumsu yapısız alan KPP'de, fokal turuncumsu alanlar ise MF'de daha sık izlenmektedir. MF'de bunların dışında beyaz, kahverengi, mor yapısız alanlar veya nokta/globüller izlenebilmektedir [5, 67, 70].

2.4.KAPİLLEROSKOPİ

2.4.1. Giriş ve Tanım

Yapısal mikrovasküler anormalliklerin saptanmasında tırnak kıvrımı kapilleroskopisi non invaziv ve güvenli bir yöntemdir. Tırnak kıvrımında kapillerler deriye dik seyretmek yerine paralel seyrettikleri için morfolojik açıdan tanımlanmaları kolaylaşır [71]. Kapilleroskopi dermatoskop, dijital videokapilleroskopi, dijital USB mikroskopiden, akıllı telefonlara kadar birçok şekilde uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerin bazıları uygulama kolaylığı, bazıları x300 kata kadar çıkan magnifikasyon gücü nedeniyle öne çıkmaktadır. Dijital USB mikroskop bilgisayar bağlantısı olup veri saklama imkanı olması ve görece yüksek magnifikasyon düzeylerine ulaşılabilmesi nedeniyle değerlidir [71, 72].

2.4.2. Kapilleroskopinin tırnak yatağı dışında kullanımı

Tırnak yatağı videokapilleroskopisi dermatologlar ve romatologlar tarafından sıklıkla bağ doku hastalıkların tanımı, ayrımları ve prognoz tayinlerinde kullanılmaktadır [73-77].

Lezyonel kapilleroskopi ise daha nadir kullanılmakla beraber psöriatik plaklarda, skalp psöriazisi ile seboreik dermatiti birbirinden ayırmada, oral mukozada, eritematelanjiektatik rozaseada mikrovasküler değişiklikler kapilleroskopi ile

tanımlanmıştır [78-81]. Kapilleroskopi yüksek magnifikasyon düzeylerine çıkabilmesi ve damar morfolojisindeki değişimleri detaylı gösterebilmesi nedeniyle değerlidir.

2.5.ANJİYOGENEZ

2.5.1. Mikozis fungoideste anjiyogenez

Anjiyogenez, var olan damarlardan yeni damar gelişimi olarak bilinmekte olup tümör büyümesi ve metastazında önemli basamaklardandır. KTHL'de de anjiyogenezin arttığı ve pro-anjiyogenik belirteçlerin serum düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Histopatolojik olarak da CD34 veya CD31 ile ölçülen tümör mikrodamar dansitesinin (MVD) çeşitli lenfoproliferatif hastalıklarda arttığı gösterilmiştir [12, 13, 82]. SS'de anjiyojenik faktörlerden anjiyopoetin-2'nin arttığı ve anjiyogenezde rol oynadığı gösterilmiştir [83]. Plasental büyüme faktörü (PIGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) KTHL'de deride arttığı gösterilmiştir. Ek olarak PIGF serumda da artmış olarak saptanmış ve hastalık belirteçleri ile korelasyon göstermiştir [84].

CD34 transmembran bir fosfoglikoprotein olup ilk olarak hematopoetik kök ve öncü hücrelerinde saptanmıştır. CD34 sıklıkla non hematopoetik hücrelerde de eksprese edilmekte olup vasküler endotelyal öncü hücrelerinde, korneal keratositlerde, kas satellit hücrelerinde de saptanmıştır. Non-Hodgkin lenfomada CD34 ile MVD değerlendirildiği ve hastalığın şiddetli ile korelasyonun izlendiği farklı çalışmalar mevcuttur [85-87].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından 24.11.2021 tarihli 79867 karar numarası ile onaylanmıştır (EK-1).

Çalışma, SBÜ İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.02.2022 tarihli İEAH-KAEK-48 karar numarası ile onay almıştır (EK-2).

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Ekim 2021–Haziran 2022 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran, klinik ve histopatolojik olarak doğrulanmış, 28 erken evre mikozis fungoides, 31 küçük plak parapsöriazis tanısı alan 59 hasta dahil edildi.

Erken evre mikozis fungoides grubuna alınma kriterleri:

- Klinik ve histopatolojik olarak erken evre mikozis fungoides tanısı alan ve vücudunda mikozis fungoides yama/plak lezyonu olan, 18 yaş üstü, son iki haftadır topikal ya da 4 haftadır sistemik tedavi almayan hastalar

Küçük plak parapsöriazis grubuna alınma kriterleri:

- Klinik ve histopatolojik olarak küçük plak parapsöriazis tanısı alan ve vücudunda <5 cm yama/plak lezyonu olan, 18 yaş üstü, son 2 haftadır topikal ya da 4 haftadır sistemik tedavi almayan hastalar

Son iki haftada topikal veya son bir ayda sistemik tedavi alan, klinik veya histopatolojik olarak tanısı net olarak konulamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI

Prospektif, gözlemsel, kesitsel çalışma olarak planlandı.

3.3.1. Demografik ve klinik özellikler ile ilgili parametreler

Yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), komorbid hastalık varlığı (var/yok), komorbid hastalık adı, komorbidite nedeniyle ilaç kullanımı (var/yok), komorbidite nedeniyle kullanılan ilaç adı, tanı yaşı (yıl), lezyonların başlama yaşı (yıl), mikozis fungoides hastalarında tanı zamanına kadar geçen süre (ay), ayırıcı tanı parapsöriazis (var/yok), ayırıcı tanı kontakt dermatit (var/yok), ayırıcı tanı pigmente purpurik dermatoz (var/yok), ayırıcı tanı mikozis fungoides (var/yok), ayırıcı tanı pitriazis likenoides kronika (var/yok), toplam alınan biyopsi sayısı, toplam takip süresi (ay), tanı anındaki evre, lenf nodu tutulumu, yama lezyonu (var/yok), plak lezyonu (var/yok), mikozis fungoides alt tipi, kullanılan tedavi, beta 2 mikroglobulin, laktat dehidrogenaz, total IgE, eozinofil sayısı değerlendirildi.

3.3.2. Videodermoskopi ve lezyonel kapilleroskopi ile ilgili parametreler ve uygulama tekniği

Çalışmaya alınan kişilerin MF veya KPP yama/plak lezyonlarından FotoFinderdermoscope (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Germany) cihazı ile en az 2 görüntü alındı. Arka plan vaskülaritesinin karışmaması için alınan her lezyonel görüntü için perilezyonel sağlam deriden de görüntü alındı ve bilgisayar ortamında kaydedildi. Deri biyopsisi videodermoskopi ile değerlendirilip en yüksek vaskülaritenin görüldüğü alandan işaretlenerek alındı. Kayıt alınırken skuamların görünürlüğünün sağlanması için kuru ve alkol ile ayrı ayrı videodermoskopi kaydı alındı.

Çalışmaya alınan kişilerin MF veya KPP yama/plak lezyonlarından lezyonel kapilleroskopik değerlendirme için Dino-lite Capillaroscope Pro 200 (MEDL4N Pro) videokapillaroskopi cihazı ile 200x büyütme altında yapıldı. Değerlendirme için var olan lezyonlardan ve arka plan vaskülaritesinin karışmaması için perilezyonel sağlam deriden de görüntü alınarak bilgisayar ortamında kaydedildi. Kayıt alınırken

skuamların görünürlüğünün sağlanması için kuru ve alkol ile ayrı ayrı lezyonel kapilleroskopi kaydı alındı.

Kısa lineer damar (var/yok), kısa lineer damar şiddeti (0=yok, 1=<%50, 2=>%50), kısa kıvrık damarlanma (spermatozoa benzeri damarlanma) (var/yok), kısa kıvrık damar şiddetli (0=yok, 1=<%50, 2=>%50), noktasal damarlanma (var/yok), noktasal damarlanma şiddeti (0=yok, 1=<%50, 2=>%50), dallanan lineer damarlanma (var/yok), dallanan lineer damarlanma şiddeti (0=yok, 1=<%50, 2=>%50), damarlanma paterni (periferal/uniform/kümeli/non-spesifik), purpurik alan (var/yok), skuam varlığı (var/yok), skuam rengi (beyaz, sarı), skuam lokalizasyonu (yamalı/diffüz), folliküler tıkaç (var/yok), dilate follikül (var/yok), kıl kaybı (var/yok), yapısız turuncu alan (var/yok), yapısız turuncu alan şiddeti (0=yok, 1=<%50, 2=>%50), yapısız turuncu alan (yamalı veya diffüz), yapısız beyaz alan (var/yok), mor renk (var/yok), kahverengi retiküler ağ (var/yok) değerlendirildi.

3.3.3. Histopatolojik parametreler

CD4/CD8 oranı, CD2 kaybı (var/yok), CD5 kaybı (var/yok), CD7 kaybı (var/yok), CD30 pozitifliği (var/yok), spongioz (var/yok), epidermal değişiklik-akantoz (var/yok) ve parakeratoz (var/yok), iri/kıvrık nükleus (var/yok), epidermotropizm (var/yok), dermal fibroz (var/yok), dermal infiltrasyonun lokalizasyonu (perivasküler/band/perifolliküler), mikrodamar dansitesi en yüksek alan, mikrodamar dansitesi 3 alan toplamı, mikrodamar dansitesine komşu infiltrat (kolloidal cisim, eozinofil, özellik yok), Guitart skoru parametreleri (dansite, epidermotropizm, atipi, minör kriter skorları), total Guitart skoru değerlendirildi.

3.3.4. İmmünhistokimyasal çalışma

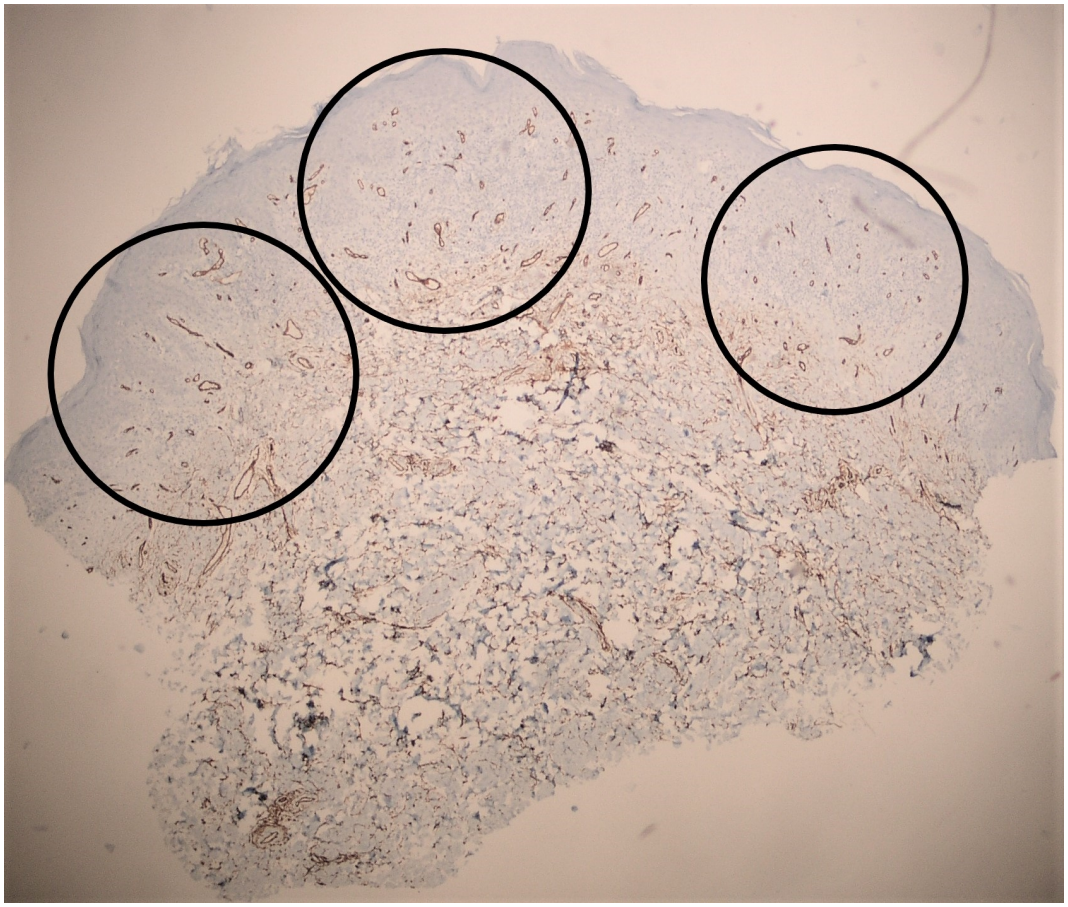
Çalışmaya dahil edilen hastalarda CD34 ile boyama için Cell Marque, Rocklin, CA – USA firmasından tedarik edilen, 134M-14 CD34 (Qend/10) antikoru 1:100 antikor dilüsyonu ile 32 dakika antikor inkübasyonu uygulandı, Antijen Retrieval yöntemi için ROCHE/ Cell Conditioning 1 (CC1) (EDTA) ile CC1 60 dakika Standart protokolü uygulandı. Sekonder görüntüleme için Roche/ UltraView Universal DAB Detection Kit ile Standart UltraView IHC Protokolü uygulandı, tüm işlemler ROCHE/Ventana

BenchMark XT IHC Stainer cihazı üzerinde yapıldı. (ROCHE/Ventana, Tucson AZ – USA)

Çalışmaya tanısal amaçla histopatolojik örnekleme yapılıp MF veya parasöriazis tanısı alan hastalar dahil edildi. Bu hastaların CD34 boyaması sonrasında immünhistokimyasal değerlendirme için hastaların klinik verilerine kör olarak, binoküler çift başlı ışık mikroskobu (Nikon, Eclipse Ni-U Tokyo, Japonya) kullanarak dermatopatoloji konusunda deneyimli bir patolog değerlendirme yaptı.

Dermal mikrodamarların endotel hücrelerinin sitoplazmasında ve hücre membranında CD34 ekspresyonu gözlendi. Kesitler ilk olarak *hot-spot* (CD34 ile en fazla boyanan alanlar) alanları belirlemek için küçük büyütmede (x40) tarandı. Daha sonra, üst üste binmeyen üç *hot-spot* alan x200 büyütme altında incelendi, en yüksek mikrodamar alanındaki sayı ve üç alandaki mikrodamar sayısının toplamı kaydedildi.

Çalışmamızda kullanılmış olan 134M-14 CD34 (Qend/10) antikoru (Cell Marque, Rocklin, CA – USA) ve Roche/ UltraView Universal DAB Detection Kit için gerekli olan giderler 28.03.2022 tarihli İstanbul SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurul kararı ile hastanemiz döner sermayesi tarafından karşılanmıştır.



Resim 7: MVD sayımı yapılırken kullanılan en yüksek CD34 ile boyanma olan 3 alan örneği

3.3.5. Bulguların MF/KPP tanısının konulmasına etkisinin ölçümü

Çalışmamızın son aşamasında çalışmaya alınan 29 hastanın dermoskopik görüntüleri sırasıyla bilgi düzeyi açısından birbirine eşit olan dermatoloji araştırma görevlileri tarafından değerlendirildi. Dermatoloji araştırma görevlileririnin yarısına çalışmada MF ve KPP ile ilişkilendiren bulgulara yönelik eğitim verildi, sadece dermoskopi görüntülerine bakarak MF veya KPP tanısı konuldu. Ardından bulgular hakkında eğitim alan veya almayan katılımcıların sonuçları karşılaştırıldı.

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Bağımsız Örneklem t-Testi, normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır ve kategorik değişkenlerin analizi Ki-Kare (Exact) Testi ile gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın sebebi araştırılırken, Benferroni çoklu karşılaştırma testinden faydalanılmıştır. Mikozis fungoides hastalığı için eşik değer belirlemek amacı ile ROC Analizi yapılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Spearman Korelasyon testinden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

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

4. BULGULAR

Çalışmaya Ekim 2021–Haziran 2022 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran, klinik ve histopatolojik olarak doğrulanmış, 28 erken evre mikozis fungoides, 31 küçük plak parapsöriazis tanısı alan 59 hasta dahil edildi.

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

Araştırmaya toplam 59 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %47,5'inde MF, %52,5'inde ise KPP hastalığı mevcuttur. MF hastalarınıın%39,3'u kadın iken KPP hastalarının %48,4'ü kadındır. MF hastalarının ortalama tanı yaşı 55,2±13,2 yıl iken lezyonların başlama yaşı 47,6±13,3 olarak saptanmıştır. Tanı zamanına kadar geçen süre ortalama 78,9±100,1 ay olarak saptanmıştır. Parasöriazis hastalarının ise lezyonlarının ortalama başlama yaşı 48,1±17,4'dir (Tablo 4)

Ayırıcı tanıda MF hastalarında ortalama %85,7 hastada parapsöriazis, %46,4 oranında kontakt dermatit, %10,7 oranında PLK, %3,5 oranında da PPD ön tanıda düşünülmüştür. Parapsöriazis hastalarının tümünde MF ön tanıya yazılmıştır.

Toplam alınan biyopsi sayısı MF hastalarında ortalama 5 olarak, KPP hastalarında ise ortalama 2,5 olarak saptanmış olup istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Takip süresi de MF hastalarında (71,1±72 ay) KPP hastalarından (27±39 ay) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). MF hastalarında yama oranı (%42,86), parasöriazis (%74,19) hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük iken plak oranı (%57,14), parasöriazis (%22,58) hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 4: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Mikozis fungoides		Parapsöriazis		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	11	(39,29)	15	(48,39)	0,48
	Erkek	17	(60,71)	16	(51,61)	
Tanı yaşı, ort. ± s.s. /medyan(min-mak)		55,22±13,19	58 (24-74)			
Lezyonların başlama yaşı		47,61±13,33	44 (22-70)	48,19±17,43	50 (18-79)	0,88[1]
Tanı zamanına kadar geçen süre		78,89±100,16	36 (0-360)			
Ayırıcı tanı KPP	Yok	4	(14,29)	1	(3,23)	0,18
	Var	24	(85,71)	30	(96,77)	
Ayırıcı tanı KD	Yok	15	(53,57)	21	(67,74)	0,26
	Var	13	(46,43)	10	(32,26)	
Ayırıcı tanı PPD	Yok	27	(96,43)	28	(90,32)	0,61
	Var	1	(3,57)	3	(9,68)	
Ayırıcı tanı MF	Yok	0	(,00)	0	(,00)	***
	Var	28	(100,00)	31	(100,00)	
Ayırıcı tanı PLK	Yok	25	(89,29)	30	(96,77)	0,33
	Var	3	(10,71)	1	(3,23)	
Toplam alınan biyopsi sayısı		5,07±3,52	4,5 (1-13)	2,52±2,19	2 (1-11)	**0,002**
Takip süresi		71,11±72,30	36 (3-192)	27,03±38,97	9 (1-144)	**0,027**

Mikozis fungoides hastalarının %82,2'sinin tanı anındaki evresi 1A'dır. Mikozis fungoides hastalarının %10,7'sinde lenf nodu tutulumu vardır ve alt tip açısından büyük çoğunluğu klasik MF (%78,6) sınıfındadır. Mikozis fungoides ve parasöriazis grupları arasında cinsiyet, lezyonların başlama yaşı, ayırıcı tanı, bilinen hastalık ve kullanılan ilaç değişken düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5: Mikozis fungoides hastalarının klinik özellikleri

	Mikozis fungoides			Parapsöriazis		p
Tanı anındaki evre	1A	23	(82,14)			***
	2A	5	(17,86)			
Lap tutulum	Yok	23	(82,14)			
	Var	5	(17,85)			
Yama/plak	Yama	12	(42,86)[a]	23	(74,19)[b]	**0,020**
	Plak	16	(57,14)[a]	7	(22,58)[b]	
	Papül	0	(,00)	1	(3,23)	
Morfolojik özellik (MF tipi)	Klasik MF	22	(78,57)			***
	Poikilodermik MF	3	(10,71)			
	PLK benzeri MF	1	(3,57)			
	Siringotropik MF	1	(3,57)			
	PPD benzeri MF	1	(3,57)			

Bağımsız Örneklem t-Testi[1], Mann Whitney U Testi, Exact Ki-Kare Testi, Benferroni Metodu[a,b]

MF ve KPP hastalarında %39 oranında komorbidite varlığı saptanmıştır. MF'de sırasıyla en sık hipertansiyon (HT) , koroner arter hastalığı (KAH) ve malignite, KPP hastalarında ise en sık KAH ve HT saptanmıştır. Bilinen hastalık ve kullanılan ilaç değişken düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. MF ve KPP hastalarında en sık tedavide topikal steroidler kullanılmıştır (%89 ve %97). Sistemik tedaviler erken evre MF'de daha az verilmiş olup en sık interferon, beksaroten kullanılmıştı. MF hastalarında PUVA, KPP hastalarında ise dar band UVB kullanılma oranı daha yüksekti (p<0,05) (Tablo 6).

Tablo 6: MF ve KPP komorbidite ve ilaç kullanımı

		Mikozis fungoides		**Parapsöriazis**		**p**
Bilinen hastalık	Yok	17	(60,71)	19	(61,29)	>0,05
	Var	11	(39,29)	12	(38,71)	
	Koroner arter hastalığı	3	(10,71)	5	(16,13)	
	Hipertansiyon	5	(17,86)	4	(12,90)	
	Malignite	2	(7,14)	0	(,00)	
	Hiportiroidi	1	(3,57)	0	(,00)	
	Kronik obst. akc. hast.	0	(,00)	1	(3,23)	
	Diabetes mellitus	0	(,00)	1	(3,23)	
	Romatoid artrit	0	(,00)	1	(3,23)	
Kullanılan ilaç	Yok	18	(64,29)	21	(67,74)	>0,05
	Var	10	(35,71)	10	(32,26)	
	ACE inhibitörü	3	(10,71)	2	(6,45)	
	NSAII	2	(7,14)	3	(9,68)	
	Beta bloker	1	(3,57)	1	(3,23)	
	Opioid	1	(3,57)	0	(,00)	
	Alfa bloker	2	(7,14)	0	(,00)	
	Hidroksiüre	1	(3,57)	0	(,00)	
	Hidroksiklorokin	0	(,00)	1	(3,23)	
	Kalsiyum kanal blokeri	0	(,00)	2	(6,45)	
	Statin	0	(,00)	1	(3,23)	
Tedavi	Topikal steroid	25	(89,29)	28	(96,55)	
	İnterferon	4	(14,29)	0	(,00)	
	Beksaroten	3	(10,71)	0	(,00)	
	PUVA	3	(10,71)	0	(,00)	
	Asitretin	1	(3,57)	0	(,00)	
	Dar band UVB	0	(,00)	1	(3,45)	

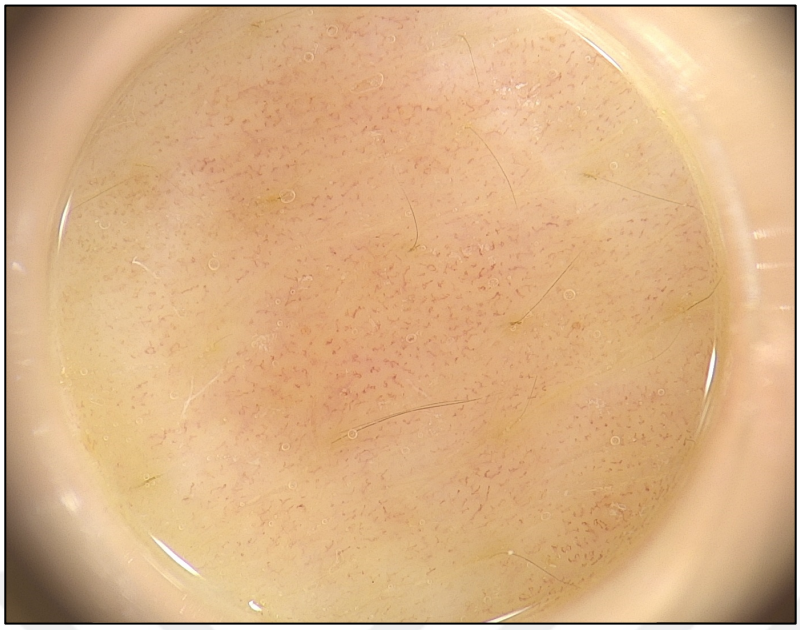
MF ve parasöriazis hastalarında laboratuar bulgularından beta 2 mikroglobulin, laktat dehidrogenez düzeyi, total IgE düzeyi ve eozinofil sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7: MF ve KPP hastalarında laboratuar bulguları

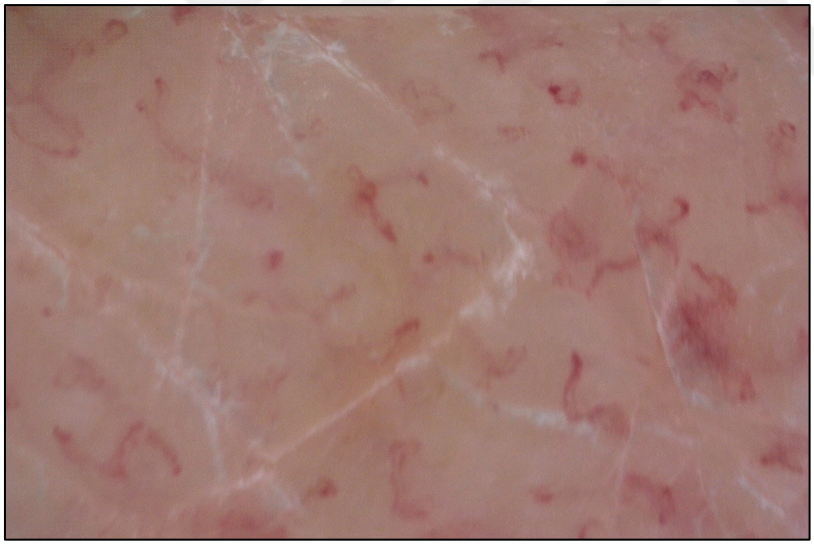
Laboratuar	**Mikozis fungoides**		**Parapsöriazis**		p
Beta 2 mikroglobulin düzeyi	2,01±,51	1,97 (1,27-3,36)	1,85±,67	1,67 (0,95-4)	0,163
Laktat dehidrogenez düzeyi	208,85±56,90	190 (146-402)	192,77±40,99	192 (124-304)	0,569
Total IgE düzeyi	205,39±454,37	44 (6-2129)	349,5±840,33	98 (10-3702)	0,422
Eozinofil sayısı	0,19±,15	0,15 (0,03-0,55)	0,21±0,16	0,14 (0,05-0,70)	0,708

4.2 DERMOSKOPİK VE LEZYONEL KAPİLLEROSKOPİK BULGULAR

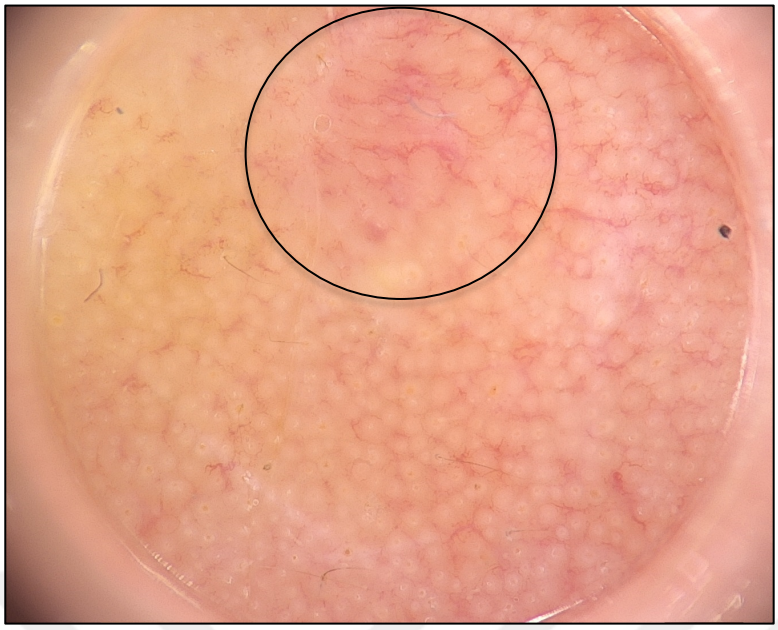
Mikozis fungoides hastalarında kısa lineer damar varlığı KPP'ye göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,001) Benzer şekilde, MF'de spermatozoa benzeri/lineer kıvrık damarlanma varlığı KPP'ye göre anlamlı olarak daha fazlaydı, dallanan lineer damarlanma varlığı mikozis fungoides hastalarında daha fazlaydı, bu farklılık dallanan lineer damarlanma oranı %50'nin altında olanlardan kaynaklanmaktadır. Gruplar arasında damarlanma paterni olup olmaması açısından da fark bulunmuş olup KPP'de vaskülaritenin yokluğu anlamlı olarak fazlaydı. KPP hastalarında yapısız turuncu alan varlığı (%48,4), mikozis fungoides hastalarına göre (%78,6) daha düşüktür (p>0,05). Parapsöriazis hastalarında yapısız turuncu alan özelliği yamalı olanlar (%48,4), MF grubuna göre (%82,1) daha düşüktü. Mor renk oranı ise mikozis fungoides hastalarında daha yüksekti (p<0,05). Gruplar arasında tablodaki diğer değişkenler açısından anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 3).



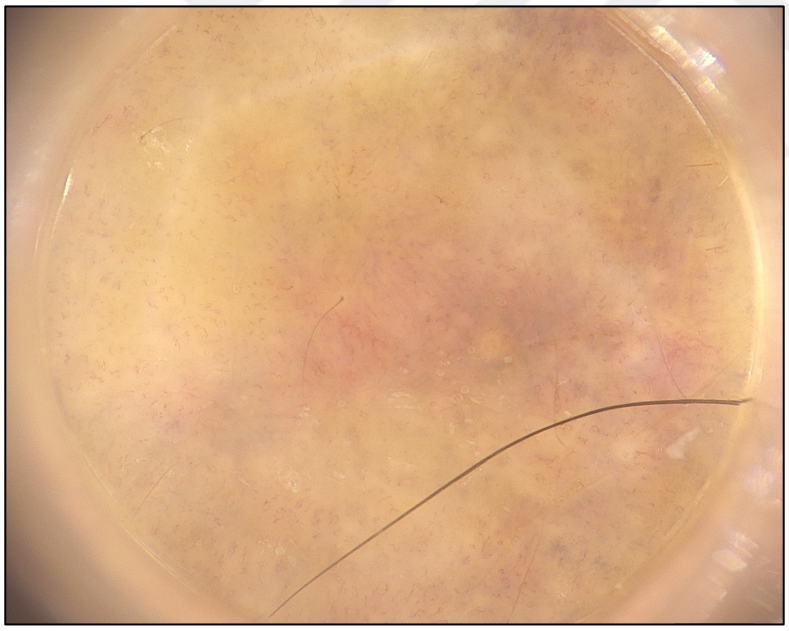
Resim 8: Videodermoskopi ile MF hastasında lineer-kıvrık damarlanma (spermatozoa benzeri)



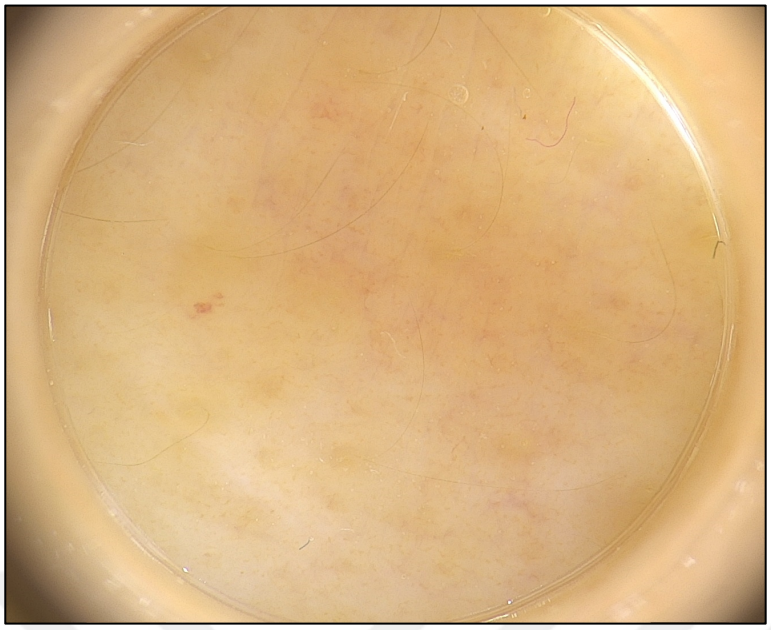
Resim 9: Aynı MF hastasında lezyonel kapilleroskopi ile lineer-kıvrık damarlanma (spermatozoa benzeri) ve oluklarda beyaz skuamın gösterilmesi (x200)



Resim 10: Videodermoskopi ile yüz yerleşimli siringotropik MF olgusunda 12 hizasında dallanan lineer damarlanma



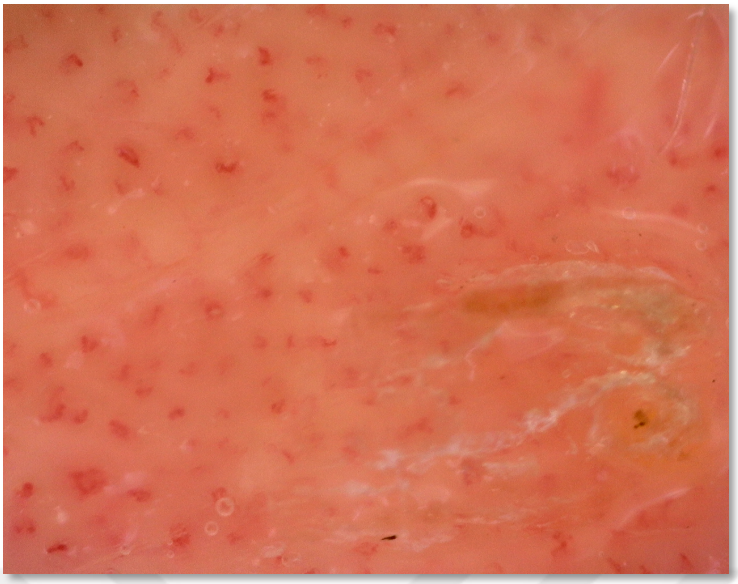
Resim 11: Videodermoskopi ile MF hastasında kısa lineer damarlar, gri, mor, beyazımsı alanlar



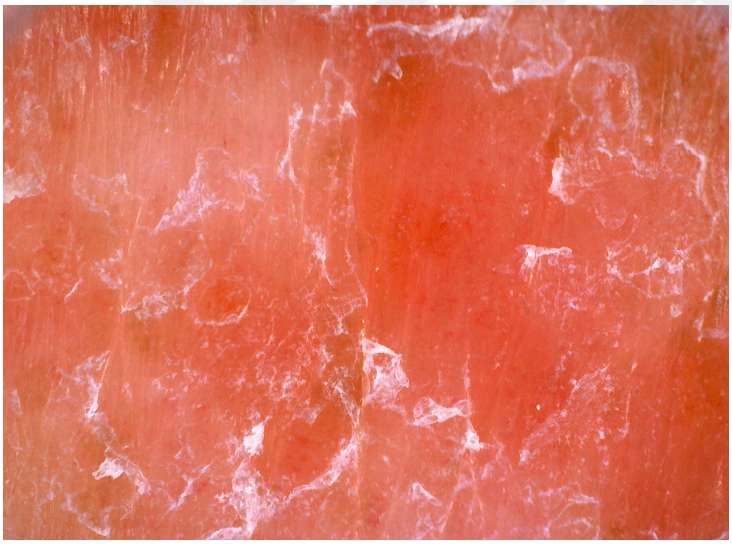
Resim 12: Videodermoskopi ile parapsöriazis hastasında yapısız turuncumsu alanlar, vaskülarite izlenmemekte



Resim 13: Lezyonel kapilleroskopi ile MF hastasında yaygın dallanan lineer damarlanma



Resim 14: Videodermoskopide noktasal damarlanma şeklinde gözlenen bölgenin lezyonel kapilleroskopi ile görüntüsü



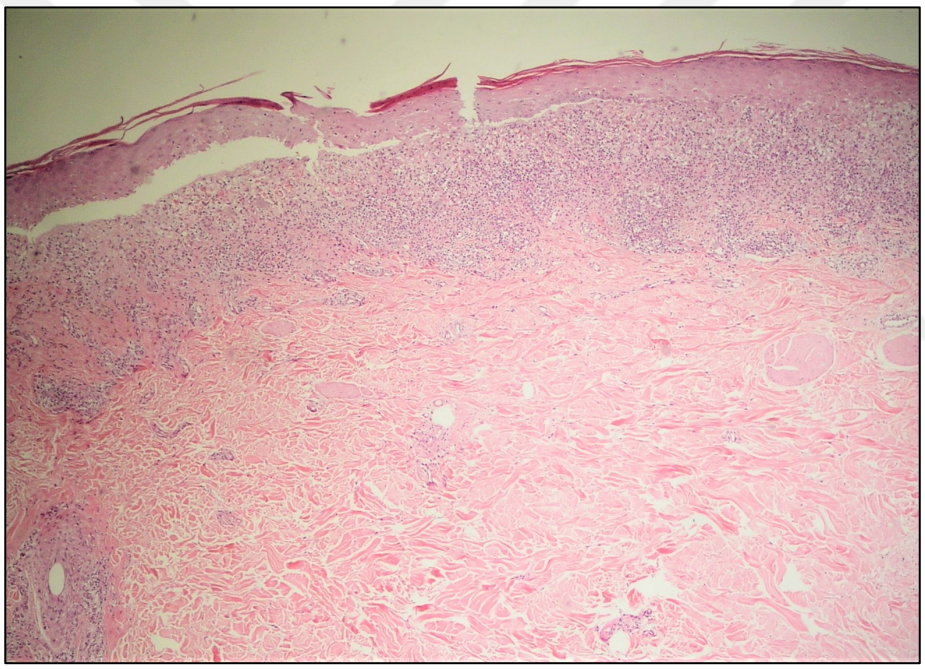
Resim 15: Diffüz skuamların lezyonel kapilleroskopide alkol kullanılmadan kuru şekilde gösterilmesi

Tablo 8: MF ve KPP hastalarında dermoskopi ve lezyonel kapilleroskopi bulguları

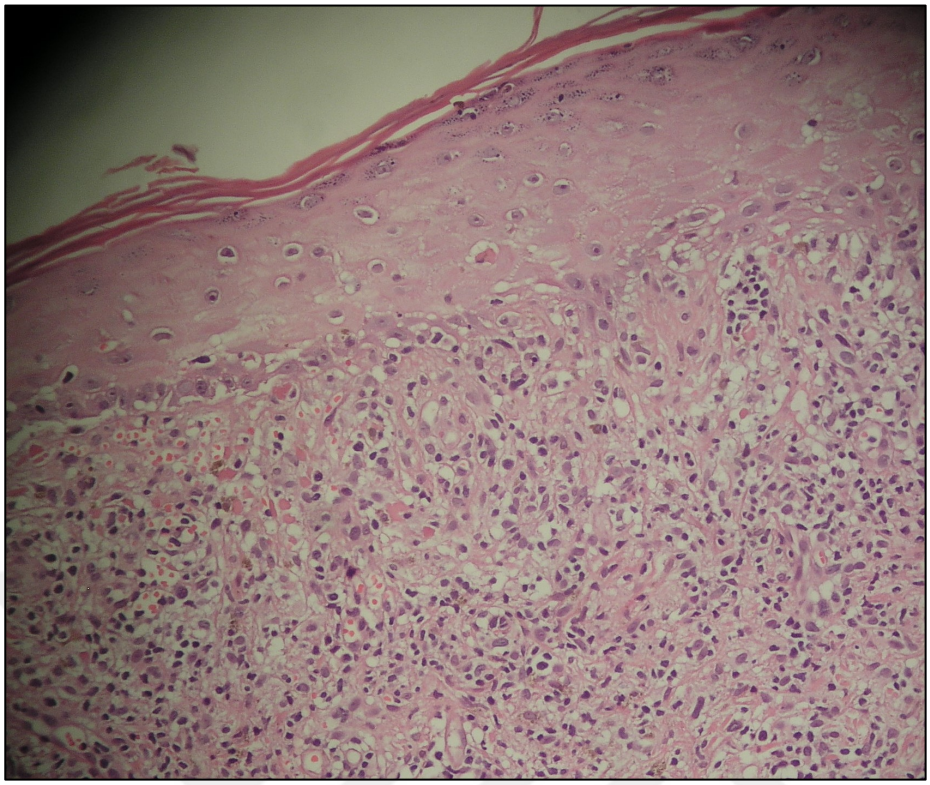
		Mikozis fungoides		Parapsöriazis		p
Kısa lineer damar	Yok	4	(14,29)	17	(54,84)	**0,001**
	Var	24	(85,71)	14	(45,16)	
Kısa lineer damar oranı	Yok	4	(14,29)[a]	17	(54,84)[b]	**0,002**
	<%50	13	(46,43)	11	(35,48)	
	>%50	11	(39,29)[a]	3	(9,68)[b]	
Spermatozoa benzeri/kıvrık damarlanma	Yok	13	(46,43)	25	(80,65)	**0,006**
	Var	15	(53,57)	6	(19,35)	
Spermatozoa benzeri damar oranı	Yok	13	(46,43)[a]	25	(80,65)[b]	**0,018**
	<%50	5	(17,86)	1	(3,23)	
	>%50	10	(35,71)	5	(16,13)	
Noktasal damarlanma	Yok	9	(32,14)	16	(51,61)	0,131
	Var	19	(67,86)	15	(48,39)	
Noktasal damarlanma oranı	Yok	10	(35,71)	16	(51,61)	0,186
	<%50	9	(32,14)	11	(35,48)	
	>%50	9	(32,14)	4	(12,90)	
Dallanan lineer damarlanma	Yok	17	(60,71)	27	(87,10)	**0,020**
	Var	11	(39,29)	4	(12,90)	
Dallanan lineer damarlanma oranı	Yok	17	(60,71)[a]	27	(87,10)[b]	**0,040**
	<%50	9	(32,14)[a]	3	(9,68)[b]	
	>%50	2	(7,14)	1	(3,23)	
Damarlanma paterni	Yok	2	(7,14)[a]	12	(38,71)[b]	**0,026**
	Periferal	1	(3,57)	0	(,00)	
	Uniform	6	(21,43)	2	(6,45)	
	Kümeli	1	(3,57)	0	(,00)	
	Non-spesifik	18	(64,29)	17	(54,84)	
Purpurik alan	Yok	21	(75,00)	29	(93,55)	0,071
	Var	7	(25,00)	2	(6,45)	
Skuam varlığı	Yok	17	(60,71)	22	(70,97)	0,406
	Var	11	(39,29)	9	(29,03)	
Skuam lokalizasyonu	Yok	17	(60,71)	22	(70,97)	0,609
	Yamalı	6	(21,43)	6	(19,35)	
	Diffüz	5	(17,86)	3	(9,68)	
Folliküler bulgular	Yok	24	(85,71)	30	(96,77)	0,180
	Var	4	(14,29)	1	(3,23)	
Dilate follikül	Yok	26	(92,86)	31	(100,00)	0,221
	Var	2	(7,14)	0	(,00)	
Yapısız turuncu alan	Yok	6	(21,43)	16	(51,61)	**0,017**
	Var	22	(78,57)	15	(48,39)	
Yapısız turuncu alan oranı	Yok	6	(21,43)[a]	15	(48,39)[b]	**0,049**
	<%50	17	(60,71)[a]	10	(32,26)[b]	
	>%50	5	(17,86)	6	(19,35)	
Yapısız turuncu alan özelliği	Yok	4	(14,29)	11	(35,48)	**0,024**
	Yamalı	23	(82,14)[a]	15	(48,39)[b]	
	Diffüz	1	(3,57)	5	(16,13)	
Yapısız beyaz alan	Yok	19	(67,86)	27	(87,10)	0,075
	Var	9	(32,14)	4	(12,90)	
Mor renk	Yok	20	(71,43)	29	(93,55)	**0,036**
	Var	8	(28,57)	2	(6,45)	
Kahverengi retiküler ağ/poikiloderma	Yok	25	(89,29)	31	(100,00)	0,101
	Var	3	(10,71)	0	(,00)	

4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

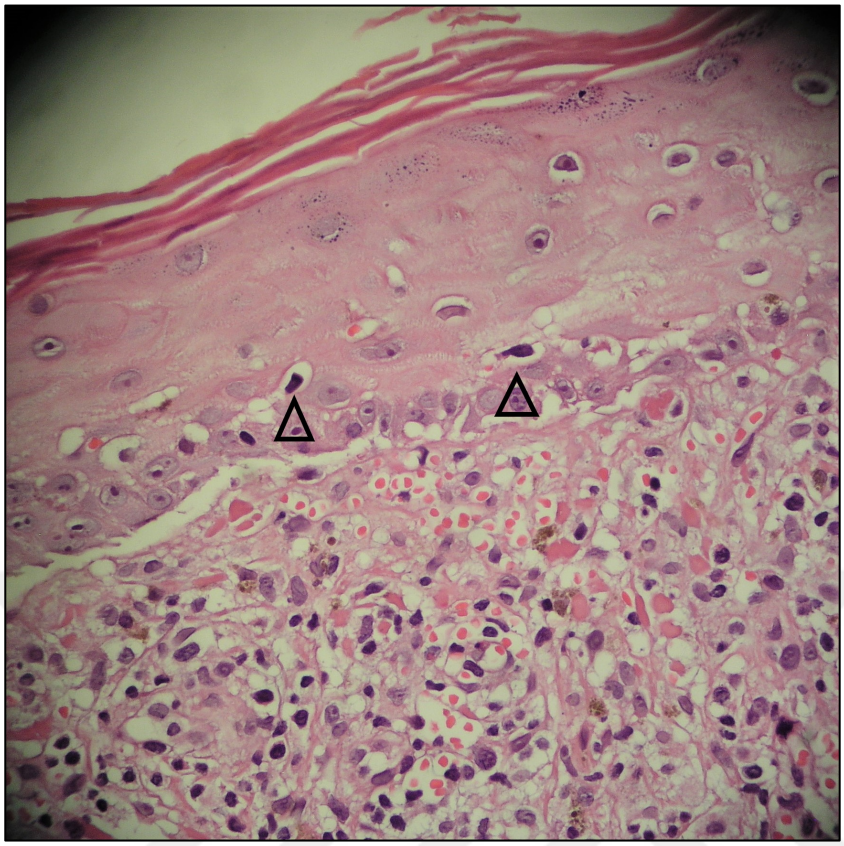
CD4/CD8 oranı MF hastalarında en sık 4/1, CD8/CD3 ise en sık 1/5 oranında saptanmıştır. CD7 kaybı mikozis fungoides hastalarında (%57,1), parasöriazis hastalarına göre (%25,8) anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,014). Spongioz varlığı ise mikozis fungoides hastalarında anlamlı olarak daha düşüktür. İri/kıvrık nükleuslu lenfositik infiltrasyon, epidermotropizm MF olan grupta anlamlı olarak daha yüksektir. Dermal fibroz açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Dermal infiltrasyonun lokalizasyonu açısından mikozis fungoides hastalarında perivasküler infiltrasyon oranı anlamlı olarak daha düşük iken band tarzı infiltrasyon oranı anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 8).



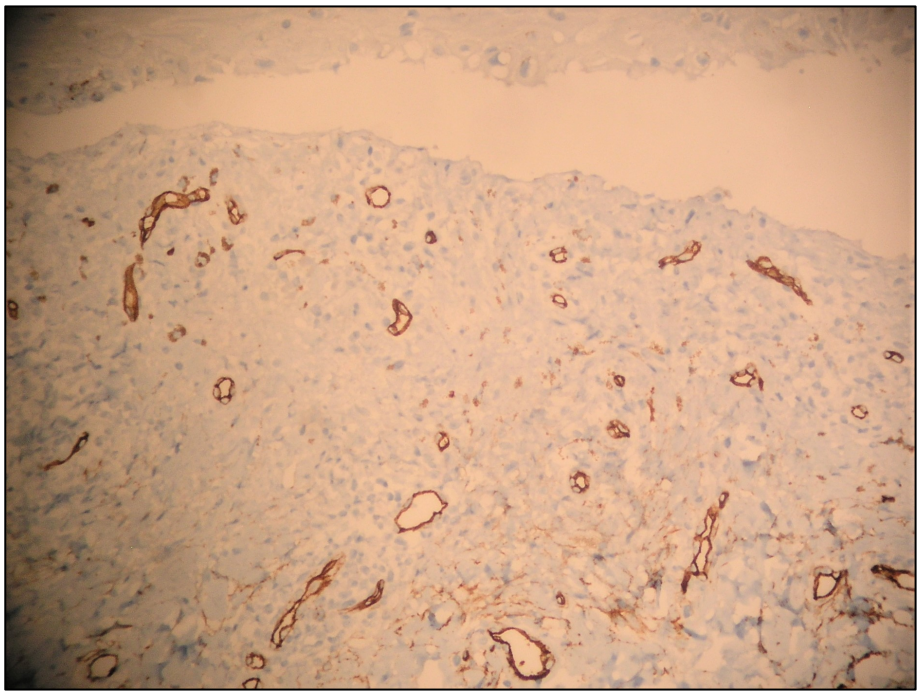
Resim 16: Epidermisde parakeratoz, fokal alanda subepidermal ayrışma, yer yer spongiotik zeminde, bazal tabakada belirgin vakuoler dejenerasyon, yüzeyel dermisde kolloid cisimcikler, band oluşturan iri hiperkromatik çekirdekli lenfoid hücrelerin eşlik ettiği şiddetli lenfohistiositik hücre infiltrasyonu, pigment yüklü histiositler (H&E x40)



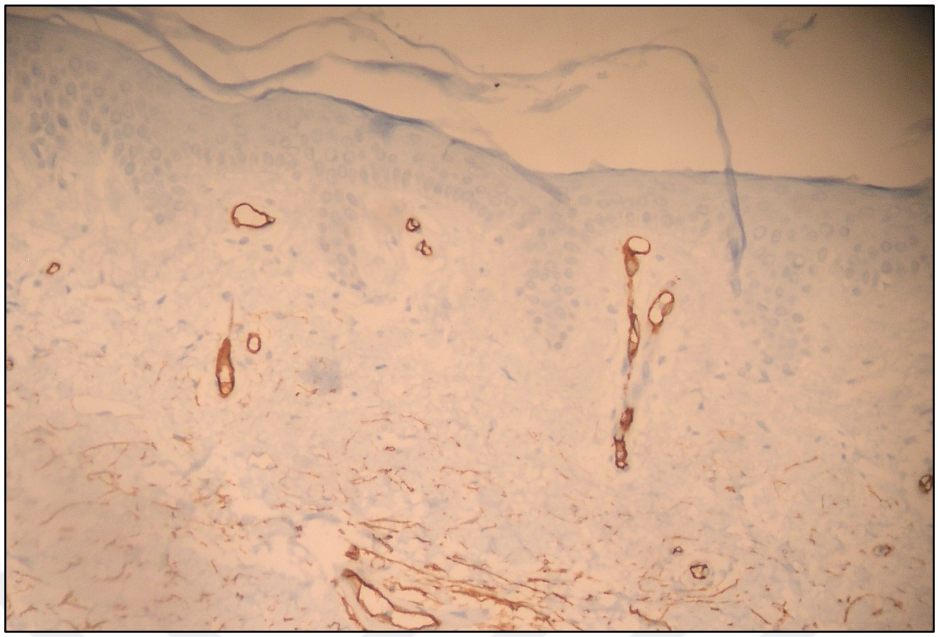
Resim 17: Epidermisde parakeratoz, fokal alanda subepidermal ayrışma, yer yer spongiotik zeminde, bazal tabakada belirgin vakuoler dejenerasyon, yüzeyel dermisde kolloid cisimcikler, band oluşturan iri hiperkromatik çekirdekli lenfoid hücrelerin eşlik ettiği şiddetli lenfohistiositik hücre infiltrasyonu, pigment yüklü histiositler (H&E x200)



Resim 18: Hiperkromatik iri çekirdekli epidermotoropizm gösteren atipik lenfoid hücreler (H&E x400) (oklar)



Resim 19: Yüzeyel dermiste MF olgusunda artmış vaskülarite (CD34 x200)



Resim 20: Yüzeyel dermiste KPP olan bir olguda vaskülarite (CD34 x200)

Tablo 9: Histopatoloji bulgularının MF ve KPP hastalarında karşılaştırılması

		Mikozis fungoides		Parapsöriazis		p
CD4/CD8	Yok	10	(35,71)	18	(58,06)	>0,05
	Var	18	(64,29)	13	(41,94)	
	2/1	1	(3,57)	2	(6,45)	
	3/1	5	(17,85)	8	(25,81)	
	4/1	11	(39,28)	2	(6,45)	
	6/1	1	(3,57)	0	(,00)	
	1/1	0	(,00)	1	(3,23)	
CD8/CD3	Yok	7	(25,00)	9	(29,03)	>0,05
	Var	21	(75,00)	22	(70,97)	
	1/2	0	(,00)	1	(3,23)	
	1/3	2	(7,14)	5	(16,13)	
	1/4	7	(25,00)	9	(29,03)	
	1/5	8	(28,57)	4	(12,90)	
	1/6	3	(10,71)	1	(3,23)	
	1/7	0	(,00)	1	(3,23)	
	1/9	1	(3,57)	0	(,00)	
	1/10	0	(,00)	1	(3,23)	
CD7 kaybı	Yok	12	(42,86)	23	(74,19)	**0,014**
	Var	16	(57,14)	8	(25,81)	
CD30 kaybı	Yok	28	(100,00)	31	(100,00)	***
	Var	0	(,00)	0	(,00)	
Spongioz	Yok	15	(53,57)	8	(25,81)	**0,029**
	Var	13	(46,43)	23	(74,19)	
Epidermal değişiklik	Yok	15	(53,57)	22	(70,97)	0,146
	Parakeratoz	8	(28,57)	8	(25,81)	
	Akantoz	5	(17,86)	1	(3,23)	
İri/kıvrık nükleuslu lenfositik İnfiltrasyon	Yok	2	(7,14)[a]	15	(48,39)[b]	**<0,001**
	Hafif	16	(57,14)	16	(51,61)	
	Belirgin	10	(35,71)[a]	0	(,00)[b]	
Dermal fibroz	0	6	(21,43)	8	(25,81)	0,541
	1	21	(75,00)	23	(74,19)	
	2	1	(3,57)	0	(,00)	

Dermal infiltrasyon lokalizasyonu	Perivasküler	9	(32,14)[a]	26	(83,87)[b]	**<0,001**
	Band	18	(64,29)[a]	6	(19,35)[b]	
	Perifolliküler	3	(10,71)	0	(,00)	
	Periadneksial	1	(3,57)	0	(,00)	

Bağımsız Örneklem t-Testi[1], Mann Whitney U Testi, Exact Ki-Kare Testi, Benferroni Metodu[a,b]

CD34 boyaması sonrasında MF hastalarında MVD en yüksek alan KPP hastalarına göre (23,6±9,8 ve 18±8,1) ve MVD 3 alan toplamı düzeyleri (59±24,2 ve 43,9±16,8) anlamlı olarak KPP hastalarına göre daha yüksek gözlemlenmiştir (p<0,05) (Tablo 2).

Tablo 10: Mikrovasküler dansite düzeylerinin karşılaştırılması

		Mikozis fungoides		**Parapsöriazis**		
MVD (en yüksek alan)		23,64±9,76	22,5 (9-49)	18,06±8,12	15 (8-42)	**0,010**
MVD (3 alan toplamı)		59,04±24,21	57 (21-119)	43,94±16,77	39 (22-98)	**0,007**
MVD komşu infiltrat değerlendirmesi	Özellik yok	23	(82,14)	25	(80,65)	0,487
	Kolloidal cisim	1	(3,57)	0	(,00)	
	Eozinofil	3	(10,71)	5	(16,13)	
	Dev hücre	0	(,00)	1	(3,23)	
	Granülom	1	(3,57)	0	(,00)	

Bağımsız Örneklem t-Testi[1], Mann Whitney U Testi, Exact Ki-Kare Testi, Benferroni Metodu[a,b]

MF hastalarında Guitart skoru parametrelerinden infiltratın dansitesi anlamlı olarak orta düzeyde iken KPP hastalarında hafiftir (p<0,001). Mikozis fungoides hastalarında hafif atipi oranı daha düşük iken orta atipi oranı daha yüksektir. Mikozis fungoides hastalarında Guitart Skoru anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 11: Guitart skoru alt parametrelerinin ve total skorunun karşılaştırılması

		Mikozis fungoides		**Parapsöriazis**		
Dansite	Hafif perivasküler	10	(35,71)	25	(80,65)	**<0,001**
	Orta düzeyde perivasküler	18	(64,29)	6	(19,35)	
Epidermotropizm	Yok	1	(3,57)[a]	12	(38,71)[b]	**<0,001**
	Fokal bazal	10	(35,71)[a]	19	(61,29)[b]	
	Yaygın bazal	17	(60,71)[a]	0	(,00)[b]	
Atipi	Yok	1	(3,57)[a]	9	(29,03)[b]	**<0,001**
	Hafif atipi	3	(10,71)[a]	15	(48,39)[b]	
	Orta atipi	24	(85,71)[a]	7	(22,58)[b]	
Minör Kriter	0	1	(3,57)	6	(19,35)	0,108
	1	26	(92,86)	25	(80,65)	
	2	1	(3,57)	0	(,00)	
Guitart Skoru		6,04±1,26	6 (1-7)	3,55±1,43	4 (1-5)	**<0,001**

Bağımsız Örneklem t-Testi[1], Mann Whitney U Testi, Exact Ki-Kare Testi, Benferroni Metodu[a,b]

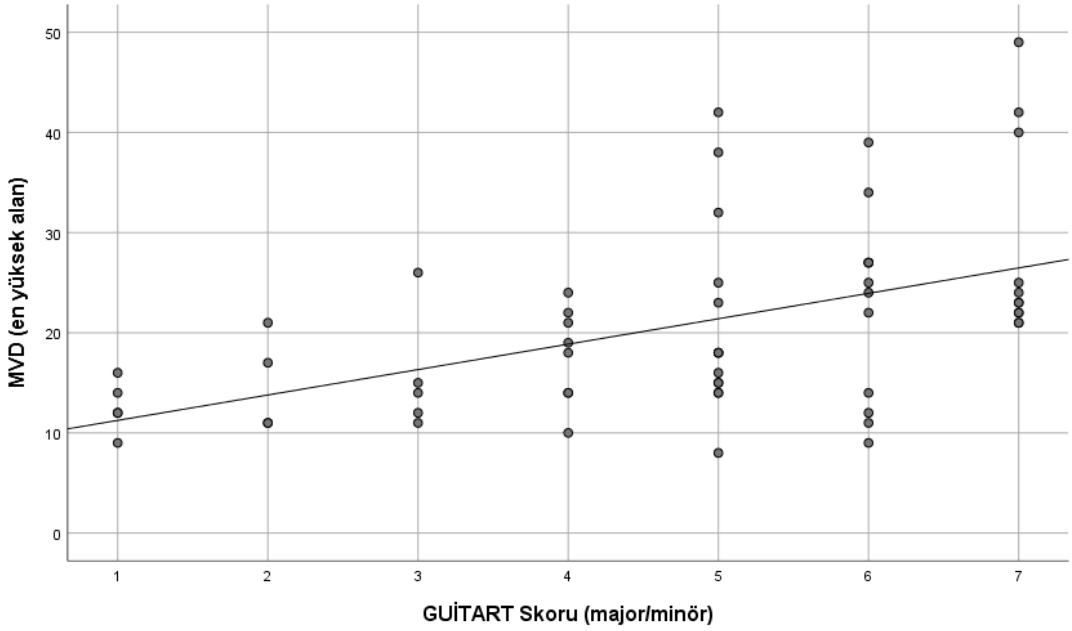
Kısa lineer damar varlığında Guitart skoru (M=5,5) kısa lineer damar yokluğuna göre (M=4) anlamlı olarak daha yüksektir (Şekil 3) (p<0,05). Spermatozoa benzeri/kıvrık damarlanma varlığında Guitart skoru (M=6) kıvrık damar yokluğuna göre (M=5) anlamlı olarak daha yüksektir. Benzer şekilde, dallanan lineer damarlanma varlığında Guitart skoru ve MVD en yüksek alan skoru anlamlı olarak daha yüksek gözlemlenmiştir **(Şekil 1 ve 2) (Tablo 12).**

Tablo 12: MF ve parapsöriazis hastalarında Guitart ve MVD skorlarına göre dermoskopik parametrelerin değişimi

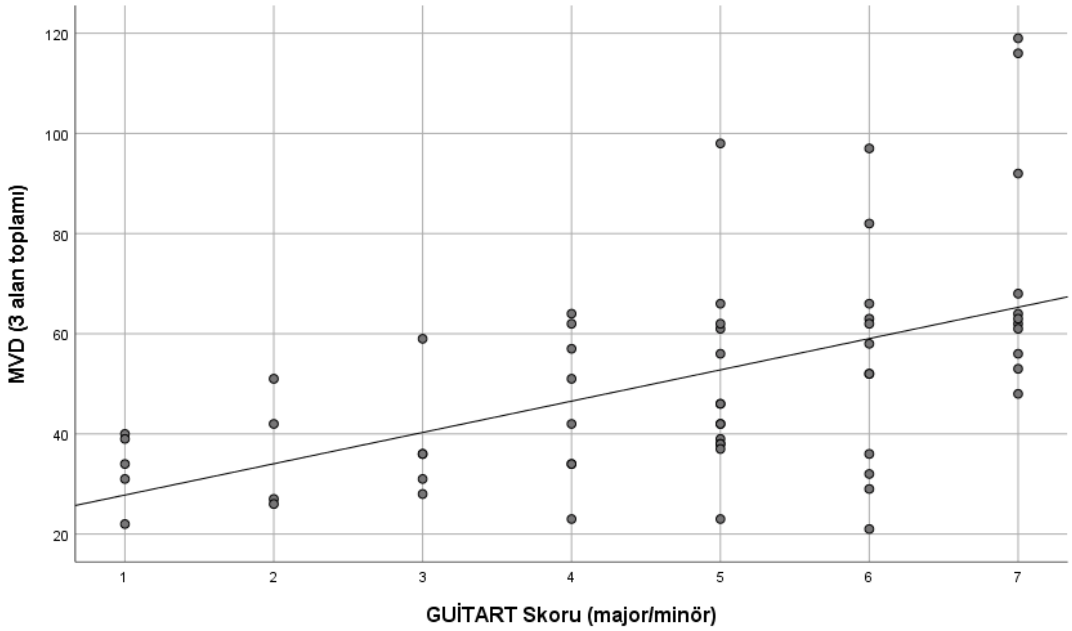
		Guitart Skoru (major/minör)		p	MVD (en yüksek alan)		p	MVD (3 alan toplamı)		p
		Ort.±s.s.	Medyan (Min.-Mak)		Ort.±s.s.	Medyan (Min.-Mak)		Ort.±s.s.	Medyan (Min.-Mak)	
Kısa lineer Damar	Yok	4±1,67	4 (1-7)	**0,011**	19,76±8,83	18 (9-40)	0,536	47,05±17,34	46 (21-92)	0,424
	Var	5,13±1,82	5,5 (1-7)		21,24±9,61	21 (8-49)		53,34±23,86	50 (23-119)	
Spermatozoa benzeri/kıvrık damarlanma	Yok	4,26±1,87	5 (1-7)	**0,007**	20,39±8,94	18,5 (9-42)	0,715	51,29±21,79	48,5 (22-116)	0,924
	Var	5,57±1,47	6 (1-7)		21,29±10,11	21 (8-49)		50,76±22,42	48 (21-119)	
Noktasal damarlanma	Yok	4,52±1,76	5 (1-7)	0,315	22,52±10,80	21 (8-49)	0,356	56,24±26,54	52 (22-119)	0,330
	Var	4,88±1,90	5 (1-7)		19,38±7,92	18 (9-40)		47,32±17,03	42 (21-92)	
Dallanan lineer damarlanma	Yok	4,43±1,82	5 (1-7)	**0,020**	18,5±6,93	18 (8-42)	**0,018**	46,5±16,54	44 (21-98)	0,065
	Var	5,6±1,64	6 (1-7)		27,2±12,24	24 (12-49)		64,6±29,51	56 (32-119)	

Mann Whitney U Testi

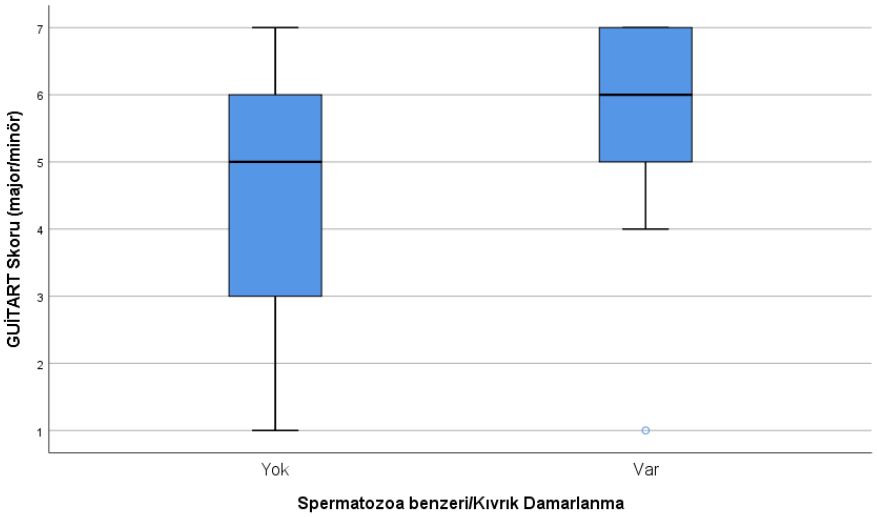
Şekil 1: Guitart skoru ile MVD en yüksek alan puanı arasındaki saçılım grafiği



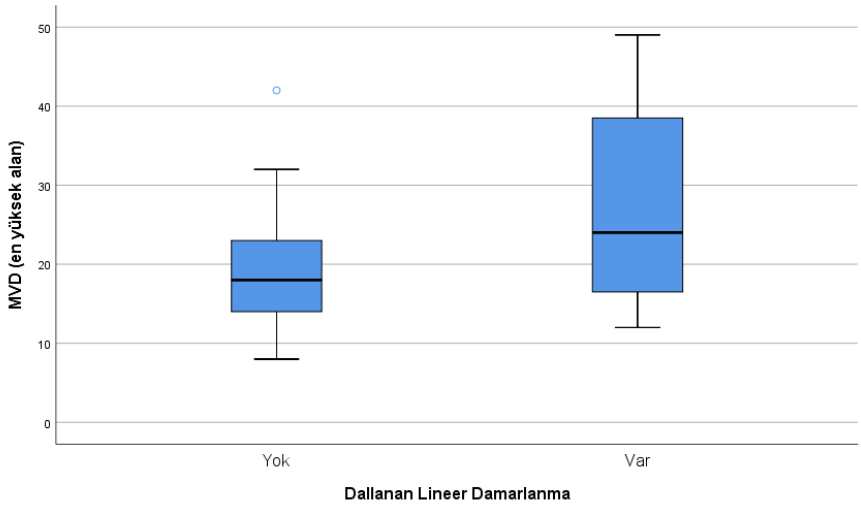
Şekil 2: Guitart skoru ile MVD en yüksek 3 alan toplam puanı arasındaki saçılım grafiği



Şekil 3: Guitart skoruna göre spermatozoa benzeri/kıvrık damarlanma



Şekil 4: MVD (en yüksek alan) skoruna göre dallanan lineer damarlanma



Guitart skoru ile toplam alınan biyopsi değişkeni arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki vardır ($0<r<0,30$; $p<0,05$). Guitart Skoru ile MVD (en yüksek alan) ve MVD (3 alan toplamı) değişkenleri arasında ise orta düzeyde, pozitif yönlü ve anlamlı ilişkiler vardır ($0,50<r<0,70$; $p<0,05$) (Şekil 1 ve 2). Ayrıca, lezyonların başlama yaşı ile beta 2 mikroglobulin arasında pozitif yönlü, orta düzeyde bir ilişki, beta 2 mikroglobulin ile LDH arasında düşük düzeyde, pozitif yönlü bir ilişki ve beta 2 mikroglobulin ile total IgE arasında düşük düzeyde negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki

vardır. Toplam alınan biyopsi sayısı ile takip süresi arasında orta düzeyde, pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki vardır (Tablo 13).

Tablo 13. Klinik, laboratuar bulguları, histopatoloji bulguları arasındaki korelasyon düzeyleri

		Guitart Skoru (major/minör)	Lezyonların başlama yaşı	Toplam alınan biyopsi sayısı	Takip süresi	MVD (en yüksek alan)	MVD (3 alan toplamı)	Beta 2 Mikroglobulin	LDH	Total İgE	Eozinofil sayısı
Guitart Skoru (major/minör)	r	1,000	-0,098	0,297	0,180	0,538	0,562	0,171	-0,006	-0,061	-0,132
	p	.	0,460	**0,023**	0,176	**<0,001**	**<0,001**	0,262	0,968	0,696	0,346
Lezyonların başlama yaşı	r		1,000	-0,025	-0,002	0,053	0,032	0,610	0,306	-0,303	0,091
	p		.	0,851	0,990	0,690	0,812	**<0,001**	**0,035**	**0,048**	0,516
Toplam alınan biyopsi sayısı	r			1,000	0,621	0,077	0,119	0,222	0,213	-0,078	0,049
	p			.	**<0,001**	0,564	0,369	0,143	0,145	0,619	0,730
Takip süresi	r				1,000	0,152	0,176	0,181	0,213	0,062	0,061
	p				.	0,255	0,186	0,233	0,146	0,692	0,667
MVD (en yüksek alan)	r					1,000	0,952	0,044	-0,003	-0,086	-0,039
	p					.	**<0,001**	0,772	0,985	0,584	0,784
MVD (3 alan toplamı)	r						1,000	0,080	-0,054	-0,024	-0,049
	p						.	0,599	0,714	0,880	0,728
Beta 2 Mikroglobulin	r							1,000	0,161	-0,252	0,352
	p							.	0,296	0,113	0,018
LDH	r								1,000	-0,091	-0,008
	p								.	0,571	0,956
Total İgE	r									1,000	0,138
	p									.	0,378
Eozinofil sayısı	r										1,000
	p										.

Spearman Korelasyon Analizi

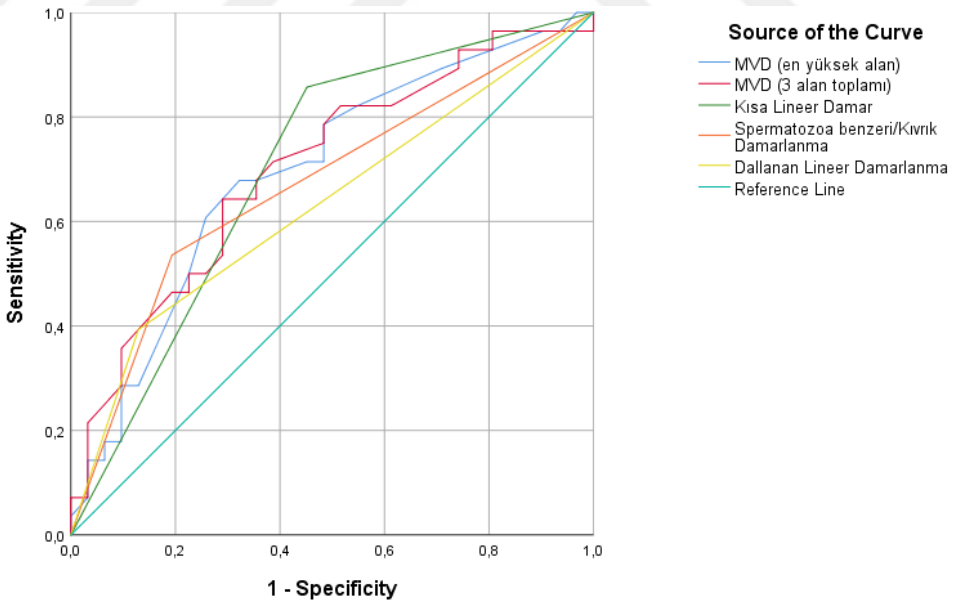
MVD (en yüksek alan) ölçüm puanı 20'den yüksek olduğunda hastalar %67,86 duyarlılık ve %67,7 özgüllük ile mikozis fungoides hastası olarak sınıflandırılmaktadır. Eğri altında kalan alan %69,6 olup anlamlıdır ($p<0,05$; %95CI (0,560-0,831)). MVD (3 alan toplamı) ölçüm puanı 51,5'den yüksek olduğunda hastalar %64,29 duyarlılık ve %71 özgüllük ile mikozis fungoides hastası olarak sınıflandırılmaktadır. Eğri altında kalan alan %70,3 olup anlamlıdır ($p<0,05$; %95CI (0,569-0,837)). Kısa lineer damar olan hastalar %85,21 duyarlılık ve %54,8 özgüllük ile mikozis fungoides hastası olarak sınıflandırılmaktadır. Eğri altında kalan alan %70,3 olup anlamlıdır ($p<0,05$; %95CI (0,568-0,838)). Spermatozoa benzeri/kıvrık damarlanma olan hastalar %53,57 duyarlılık ve %80,6 özgüllük ile mikozis fungoides hastası olarak sınıflandırılmaktadır. Eğri altında kalan alan %67,1 olup

anlamlıdır (p<0,05; %95CI (0,531-0,812)). Dallanan lineer damarlanma değişkeni için eğri altında kalan alan anlamlı değildir (p>0,05) (Tablo 15) (Şekil 7).

Tablo 14. Mikozis fungoides hastalığı için eşik değerinin belirlenmesi

ROC Modeli	Alan	Std. Sapma[a]	Asemptomatik Sig.[b]	Asemptomatik 95% Güven Aralığı		Eşik değeri	Duyarlılık	Özgüllük
				Alt sınır	Üst sınır			
MVD (en yüksek alan)	,696	,069	,010	,560	,831	>20,00	%67,86	%67,70
MVD (3 alan toplamı)	,703	,068	,007	,569	,837	>51,50	%64,29	%71,00
Kısa Lineer Damar	,703	,069	,008	,568	,838	>0,50	%85,21	%54,80
Spermatozoa benzeri/Kıvrık Damarlanma	,671	,072	,024	,531	,812	>0,50	%53,57	%80,60
Dallanan Lineer Damarlanma	,632	,074	,082	,487	,776	>0,50	%39,29	%87,10

Şekil 5. Mikozis fungoides hastaları için ROC eğrisi



4.3 SAPTANAN DERMOSKOPİK BULGULARIN MF/KPP TANI KOYMA ORANLARINA ETKİSİ

Eğitim alan ve almayan gruplar arasında deneyim süresi ve cinsiyet açısından fark saptanmamıştır (p>0,05) Eğitim alan grubun skor ölçümü, eğitim almayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 14).

Tablo 15. Saptanan dermoskopik bulguların eğitim alan ve almayan dermatoloji araştırma görevlerilerinin tanı koyma oranlarına etkisi

		Eğitim almayan		Eğitim alan		p
		Ort.±s.s.	Medyan (Min.-Mak)	Ort.±s.s.	Medyan (Min.-Mak)	
Skor		16,4±7,88	18,5 (5-24)	24,3±1,70	25 (22-27)	**0,007**
Deneyim süresi		14,8±18,48	5 (2-54)	11,6±16,05	2 (2-50)	0,684
Cinsiyet, n (%)	Kadın	7	(70,00)	7	(70,00)	1,000
	Erkek	3	(30,00)	3	(30,00)	

Mann Whitney U Testi, Exact Ki-Kare Testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda MF ve KPP ayrımında klinik, dermoskopik, lezyonel kapilleroskopik ve histopatolojik bulgular değerlendirildi. Çalışmamız videodermoskopi, lezyonel kapilleroskopi ile MF lezyonlarından histopatoloji korelasyonunun yapıldığı ilk çalışmadır. Dermoskopik ve lezyonel kapilleroskopik olarak MF hastalarında kısa lineer damar, kıvrık lineer damar (spermatozoa benzeri), dallanan lineer damar, KPP hastalarına göre daha sık olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Belirtilen dermoskopik parametreler ile Guitart skoru korelasyon göstermektedir. Histopatolojik açıdan bakıldığında da CD34 ile boyama sonrasında mikrodamar dansitesi hem en yüksek alan hem de en yüksek 3 alanın toplamı MF hastalarında KPP hastalarına göre belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Dallanan lineer damarlanma oranı ile MVD arasında da korelasyon mevcuttur. Bu durum MF ve KPP hastalarında dermoskopi bulguları ile histopatolojik bulgular arasında korelasyon kurulabileceğini göstermektedir.

Lezyonel kapilleroskopi yüksek magnifikasyon düzeylerine çıkabilmesi ve damarlanma paternini detaylı gösterebilmesi nedeniyle faydalıydı. Videodermoskopi ile karakterizasyonu yapılamayan vasküler yapıların ayrımı lezyonel kapilleroskopi ile kolaylıkla yapılabildi. MF ayrımında lezyonel kapilleroskopi çalışmamızda ilk kez kullanılmıştır ve benign dermatozlar ile ayrımda vaskülaritenin gösterilmesi açısından yardımcı bir yöntem olabilir.

Histopatolojik açıdan MF hastalarında CD7 kaybı yüksek, spongioz düşük, iri kıvrık nükleuslu lenfositik infiltrasyon, epidermotropizm, atipi yüksek saptandı, dermal infiltrasyon lokalizasyonu KPP'de en sık perivasküler iken, MF'de band tarzındaydı.

Saptadığımız bu bulgular ile dermatoloji araştırma görevlilerine eğitim verilip dermoskopi görüntüleri gösterildiğinde doğru olarak MF/KPP tanısı koyma oranı eğitim görmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Bu çalışmamızda saptanan verilerin kısa bir eğitimle günlük pratikte doğru tanı koyma oranlarını artırabileceğini göstermektedir.

Erken evre MF ortalama yaşı Birleşik Krallık ‘ta 54, Amerika’da ise 55 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 55,2’idi [88]. Ancak hastalarda lezyonlar ortalama 47,6 yaşında başlamıştı. Aradaki süreçte klinik olarak şüphelenilse de çoklu biyopsi alınarak hastaların takibi yapılmıştı. Bildirilen erken evre hastalık süresi 18,4 yıldır. MF’in erken evrelerde oldukça yavaş gidişli olduğunun göstergesidir [88] . Çalışmamızda da hastalarımız ortalama 71 ay takip edilmiş olup lezyon başlangıcından itibaren 30 yıl sonra tanı alan hastalarımız dahi mevcuttur.

KTHL’ler arasında MF en sık gözlenen alt tip olup, klinik ve histopatolojik bulgular ile birlikte tanı konulur[89] . Ancak histopatolojik tanı bulguların fokal veya belirsiz olabilmesi veya çok çeşitli benign dermatozu taklit edebilmesi nedeniyle çeşitli algoritmaların geliştirilmesine rağmen güç olabilmektedir [15, 90-94] . Bu nedenle lezyonların ortaya çıkışından sonra MF tanısı konmasına kadar geçen süre değişken olup 24-51 ay arası sürebilmektedir. Genellikle ortalama 4 yıl civarı olarak bildirilmiştir. [1, 46, 95-98]. Çalışmamızda bu süre daha da uzun saptanmış olup ortalama 6,5 yıldı (79 ay). Bu tanının erken konulabilmesi için yardımcı tetkiklerin gerektiğini göstermektedir.

Çalışmaya alınan hastalarımızın tamamı erken evre MF’di. Bu durumun sebebi ileri evrelere kıyasla erken evre MF’in benign dermatozlar ile karışıyor olmasıdır [99]. Bu sebeple tekrarlayan biyopsiler gerekmektedir. MF hastalarımızda KPP’ye kıyasla iki kat daha çok biyopsi alınmıştı. Skov ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya göre MF hastalarında olguların yalnızca %25’inde alınan ilk biyopsi tanısal olmuş ve ortalama tanısal gecikme 2,3 yıl olarak saptanmıştır. Alınan biyopsi sayısından bağımsız olarak bir biyopsinin MF ile sonuçlanma olasılığı da %25 olarak saptanmıştır. Tanıdaki bu gecikme biyopsinin geç alınmasına değil, histopatolojik tanının zor olmasına bağlanmıştır [97]. Zhu ve ark. tarafından erken evre MF’de histopatolojik olarak tanı konulamama olasılığı yüksek olduğu için uzun süre tedavi edilen ancak lezyonları devam eden hastaların erken evre MF olarak kabul edilmesi önerilmiştir [100]. MF ve SS insidansı giderek artmakta olup Hollanda’dan yapılmış bir çalışmaya göre 2000-2019 arasında 2,6 kat insidansta artış yaşanmıştır [101] .

MF ve KPP hastalarında en sık komorbidite KAH ve HT olarak saptanmış olup iki grup arasında komorbidite açısından fark saptanmamıştır. MF/SS hastalarının

sağlık sistemi kullanımları üzerine yapılan kapsamlı bir çalışmada KTHL hastalarında tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, sekonder kanser geliştirme riski artmıştır [102] . Çalışmamızda MF ve KPP komorbidite oranları birbirine benzer olup %39 civarındaydı. MF hastalarından 2 kişide malignite olup biri larenks kanseri, diğer hastamız ise kronik myeloproliferatif hastalığa sahipti. KPP hastalarında ise eşlik eden malignite saptanmadı. Malignite açısından farklı çalışmalarda sekonder malignitelerden melanom, kronik lenfositik lösemi, Hodgkin lenfoma riski MF/SS hastalarında artmış olarak saptanmış [103-105]. Özellikle melanom açısından MF/SS hastalarında rutin tüm vücut muayenesi önerilmiştir [103, 105].

Erken evre MF tedavisinde Quaglino ve ark. tarafından yapılan 395 hastalık bir çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda ilk tedavi deriye yönelik olmuştur (%81,5). İlk basamak sistemik tedavi verilen az hasta genellikle evre IIA olup, follikülotropik MF alt grubunda ve plaklar ile prezente olmuştur. Yama evresi ve sınırlı kutanöz tutulumda sıklıkla topikal steroidler kullanılmış, sınırlı plak (T1b) evresinde fototerapi kullanılmıştur. PUVA plakları olan hastalarda tercih edilirken, UVB yama evresinde genellikle tercih edilmiş. Sistemik tedavi alan hastalarda retinoidler, IFN-2-alfa, metotreksat verilmiştir [106]. Çalışmamızda da genellikle topikal steroidler (%89,0) kullanılmış olup PUVA (%10,7) olguda tercih edilmiştir. Az sayıda olguda interferon veya sistemik retinoidler gerekmiştir (%28).

Çalışmamızda MF ve KPP hastalarında laboratuar belirteçlerinden eozinofil sayısı, laktat dehidrogenaz düzeyi, total IgE düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında bu konuda değişken bulgular vardır. MF hastalarında kontrollere göre allerjen spesifik IgE'lerin arttığına dair çalışmalar mevcuttur [26]. Vonderheid ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya göre ise aeroallerjenlere spesifik IgE varlığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış. Ancak total IgE ve eozinofil düzeyleri anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür. Aynı zamanda yaygın tutulum ile total IgE düzeyleri de korelasyon göstermiştir [107]. Bu durum MF patogenezinde rol alan neoplastik yardımcı T (Th2) hücrelerinden üretilen sitokinlerden IL-4, IL-13 (IgE üretiminde rol alan sitokinler) ve IL-5'in (eozinofil üretimi) etkisine bağlanmıştır. Farklı bir faktör olarak da MF hastalarında sekonder kolonize olan staphylococcus türlerinin de total

IgE üretimini tetikleyebileceği düşünülmüştür [108-110]. Sonuç olarak Th2 sitokin üretimi, alerjenlere artmış IgE yanıtı ve altta yatabilecek atopik diyatezin karşılıklı etkileşimi sonucu IgE'nin yükselebileceği sonucuna varılmıştır. Farklı çalışmalarda da beta 2 mikroglobulin, laktat dehidrogenaz, total IgE düzeyleri ile evre hastalık ile uyumlu olarak saptanmış [111, 112]. Çalışmamızda anlamlı fark saptanmamasının sebebi hastalarımızın tümümün erken evre MF olması olabilir.

KTHL dermoskopisi hakkında bilgimiz son yıllarda giderek artmıştır. MF dermoskopisi özellikle bulguların müphem olduğu erken evrede oldukça değerlidir. Lallas ve ark. tarafından retrospektif planlanan erken evre MF olguları üzerine bir çalışmada spermatozoa benzeri damarlar MF için yüksek oranda spesifik olarak saptamış [68, 70]. Bilgiç ve ark. tarafından yapılan MF, psöriazis, liken planus ve pitriazis rosea ayrımı için gerçekleştirilen 150 olguluk bir çalışmada MF yamalı noktasal, lineer damarlanma ve yamalı beyaz skuamlar ile ilişkili olarak saptanmıştır [127]. Öztürk ve ark. tarafından evre 2A MF üzerine yapılan 32 hastalık bir çalışmada ise turuncu yamalar, kısa ve lineer damarlanma, geometrik, lineer perifolliküler beyaz skuam, purpurik noktalar ve spermatozoa benzeri yapılar izlenmiştir [128]. Xu ve ark. tarafından yapılan ve benzer şekilde erken evre MF hastalarını kapsayan başka bir çalışmada da lineer ve spermatozoa benzeri vasküler yapılar ve sarı turuncumsu alanlar en sık bulgu olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada histopatolojik olarak da lineer damarların subpapiller pleksustan horizontal olarak prolifere olan damarlar, spermatozoa benzeri damarların da dermal papilladan horizontal olarak uzanıp subpapiller dermise uzanan damarlar oldukları düşünülmüştür [8].

Errichetti ve ark. tarafından yapılan oldukça güncel ve kapsamlı bir çalışmada da yama evresindeki MF'de turuncu sarımsı yapısız alanlar, spermatozoa benzeri (noktasal ve lineer kıvrık damar), lineer damar sıklıkla saptanmış olup diğer benign dermatozlardan ayrımda etkili olduğu belirtilmiştir [67]. Çalışmada farklı olarak evrelere ve MF alt tiplerine göre de dermoskopik paternler karşılaştırılmıştır. Yama evresinden tümöral evreye geçiş oldukça lineer damarlar dallanan bir hale geçmeye başlar. Plaklarda lineer kıvrık damarların dermoskopide görülmesi zorlaşır. Çünkü bu damarlar derin papiller dermisteki ince damarlara karşılık gelir ve neoplastik yoğun hücresel infiltrat bu damarların yerini aşağıya doğru değiştirir. Ek olarak beyaz yapısız

alanlar da daha ileri evrelere karşılık gelmektedir. Beyaz yapısız alanlar ile dermal fibroz arasında da ilişki saptanmıştır [67]. Çalışmamızda dermal fibroz ve beyaz yapısız alanlar açısından KPP ile anlamlı fark saptanmamıştır. Bu hastalarımızın erken evre MF olması ile açıklanabilir.

Dermoskopi histopatoloji korelasyonu hakkındaki bilgilmiz giderek artmaktadır. Özellikle kutanöz neoplazilerin spesifik dermoskopik bulgularının histopatolojik karşılıkları hakkında çalışmalar mevcuttur[129].

Çalışmamızda da MF'de kısa lineer, kıvrık lineer veya dallanan lineer damarlanmanın izlenmesi, parapsöriaziste ise anlamlı olarak daha az oranlarda izlenmesi dermoskopinin bu konuda ayrımda yardımcı bir yöntem olduğunu göstermektedir. MF'de vaskülarite paterni en sık non spesifik olarak belirlense de uniform şekilde dağılmış vaskülarite %21 oranında gözlenmiştir. KPP hastalarında anlamlı olarak total vaskülarite daha düşük oranda oranda saptanmıştır.

Vaskülarite dışındaki diğer dermoskopik belirteçlere bakıldığında yapısız turuncu alan oranı MF'de daha yüksektir ve sıklıkla yamalı bir paterndedir. Skuam varlığı, skuam lokalizasyonu, purpurik alanlar, dilate folikül, yapısız beyaz alan, kahverengi retiküler ağ açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Mor renk MF hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Diğer çalışmalarda yapısız yamalı turuncu alan MF'de sıktır. KPP'de de yapısız turuncu alan saptansa da sıklıkla diffüz bir şekilde izlenir [5, 67]. Purpurik noktalar MF'de daha önce bildirilse de KPP'de de olabilmektedir [5].

Yapısız turuncu alan KTHL'ye spesifik değildir. Diğer nodüler veya plak tipte T ve B hücreli primer kutanöz lenfomaları da (PKL) içeren (95 B hücreli (marjinal zon lenfoma, folliküler merkez lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma) ve 26 KTHL (CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfoma, CD4+ küçük/orta boy lenfoproliferatif hastalık), aynı zamanda psödolenfoma, keratinoz, melanositik , adneksal tümörler) bir çalışmada primer kutanöz lenfoma için en güçlü dermoskopik prediktör bulgu yapısız turuncu alanlar olarak saptanmış [130]. Çalışmada turuncu ve beyaz fokal yapılar nodüler veya plak tip PKL'de yoğun dermal hücresel infiltratın kitle etkisiyle, dermal reaktif fibroz veya fokal azalmış "grenz zon" nedeniyle oluşuyor olabildiği düşünülmüş. Vaskülarite açısından ise en sık dallanan lineer damar gözlenmiş.

Çalışmamızda da dallanan lineer damarlar MVD ile korelasyon gösteren ve literatürde de evre ilerledikçe sıklığı artan bir damarlanma paterniydi [67]. Diğer PKL ilişkin çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir [99, 131] .

Ekzemada izlenen sarı skuam olgularımızın hiç birisinde izlenmemiştir. Eritrodermik hastalar üzerine dermoskopik ayrım ile ilgili bir çalışmada da ekzeması olan hastalarda yamalı noktasal damarlanma ve sarı krut/skuam izlenmiştir [132]. Psöriaziste ise düzenli noktasal damarlanma, homojen kırmızımsı arka plan görülmüştür [133, 134] . MF'de ise yapılan çalışmalarda hiçbir hastada sarı skuam gözlenmemiş veya çok nadir gözlenmiş olup psöriaziste görülen düzenli damarlanma da nadir olarak gözlenmiştir (%15) [67, 127] .

Lezyonel kapilleroskopik değerlendirme daha önce psöriatik lezyonların tedaviye yanıtını değerlendirmek amacıyla birkaç çalışmada uygulanmıştır. Bu çalışmalarda x300 varan magnifikasyon düzeylerine ulaşarak değerlendirme yapılmıştır ve tedavinin anjiyogenez, mikrosirkülasyon üzerine etkileri değerlendirilmiştir [135-138]. Topikal, biyolojik tedaviler veya sistemik siklosporin verilmesinden sonra psöriatik plakların vaskülarizasyonu değerlendirilmiştir. Tedavi öncesinde mikrovasküler değişikliklerin epidermal hiperplazi gelişiminden dahi önce geliştiği belirtilmiştir. Tedavi sonrasında da kapilleroskopik değişiklikler psöriazis alan şiddeti indeksi (PASI) değişikliklerinden önce oluşmuştur [136]. Farklı ve güncel bir çalışmada ise psöriatik plaklarda videokapilleroskopi ile kapiller dansite ölçülerek, betametazon ve kalsipotriolün etkinliği gösterilmiştir [139]. Neoplastik lezyonlarda kapilleroskopi kullanımına ilişkin ise bilgimize göre yalnızca iki adet çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda BCC'de anjiyogenez varlığı videokapilleroskopi ile değerlendirilmiş. Newell ve ark tarafından yapılan çalışmada kapilleroskopik olarak gösterilen mikrodamarlanmanın histopatolojik olarak doğrulaması da yapılmış [140]. Videokapilleroskopinin avantajı olarak tümör mikrodamarlanmasının *in vivo* olarak gösterilebilmesi belirtilmiş. Saito ve ark. tarafından güncel bir olgu serisine göre ise dermoskopi ile saptanamayan vasküler yapılar tüm olgularda kapilleroskopi ile saptanmış. Bu nedenle kapilleroskopi dermoskopi ile gösterilemeyen vaskülaritenin gösterilmesi ve BCC erken tanısında avantajlı olarak değerlendirilmiş [141]. Çalışmamızda da videodermoskopi ile ulaşılamayan magnifikasyon düzeylerine

lezyonel kapilleroskopi ile görüntü netliği sağlanarak ulaşılmıştır. Böylece damarların karakteri daha iyi anlaşılmıştır. Örnek olarak kısa lineer damar ile lineer kıvrık damar ayrımı videodermoskopi ile her zaman net olarak yapılamazken lezyonel kapilleroskopi ile damarların karakterizasyonu kolayca yapılabilmiştir. Çalışmamız MF'de ilk kez lezyonel kapilleroskopinin kullandıldığı çalışmadır ve histopatolojik olarak da korelasyon yapılarak ilgili bölgelerin mikrodamar dansite skorları hesaplanmıştır. Lezyonel kapilleroskopinin MF'de prognoz tayini veya tedavi takibinde kullanılabilmesine ilişkin ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Histopatolojik açıdan bakıldığında MF'deki malign hücreler genellikle CD3+ ve CD4+ olup CD8- olurlar. CD4/CD8 oranının 4-6 oranı olması neoplastik CD4+ hücre varlığını destekler. Aynı zamanda pan-T hücre belirteçlerinden CD2/CD5/CD7/CD26 kaybı da MF tanısı için destekleyicidir. En sık CD7 ile kayıp gözlenir [113-115]. Büyük hücreli transformasyon gerçekleşmesi halinde CD30 ekspresyonu olabilir [116] Erken evre MF'de karakteristik epidermotropizm bulguları olmayıp, Pautrier mikroabsesi oluşumu da %20 oranlarında kalır. Bu durumda klinik bulgular, THR yeniden düzenlenmesi ve CD7 kaybı özellikle değerlidir [92]. Bir çalışmada CD7 ile ekspresyon kaybının MF'i ayırt etme gücünün iyi olduğu ve %73 sensitivite, %77 spesifisiteye sahip olduğu belirtilmiştir [91].

MF tanısında ISCL algoritmasının test edildiği ve benign dermatozlar ile karşılaştırıldığı güncel bir çalışmada ISCL algoritması ayrımı etkili bir şekilde sağlasa da özellikle yama evresinde klinik özellikler belirsiz, lenfositik infiltrat hafif ve lenfosit atipisi minimal olduğu için ayrım zorlaşmaktadır. Bu durumda moleküler yöntemlerin (THR yeniden düzenlenmesi) belirleyici rol oynayabileceği belirtilmiştir [91]. Ancak bu yöntemlerin ülkemizde oldukça sınırlı sayıda uygulandığını göz önünde bulundurunca günlük olarak kullanılabilen ve hasta riskini belirlemede yardımcı olabilecek yöntemler öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda ISCL kriterlerinden spongiyoz olmadan epidermotropizm, atipik lenfosit varlığı, CD7 kaybı KPP hastalarına göre MF hastalarında daha yüksekti. Ancak hafif düzeyde olsa da atipik lenfosit, epidermotropizm, CD7 kaybı KPP hastalarında da sıklıkla rastlandı. Bu nedenle histopatoloji tek başına her zaman yeterli olmayabilmektedir. CD30 pozitifliğine hiçbir olgumuzda rastlanmamıştır.

Anjiyogenezin solid veya hematolojik birçok kanserde prognostik önemi olup tedavide anti-anjiyogenik ajanlar kullanılmaktadır [117-121]. Mikrodamar dansitesi belirlenmesi yöntemi ile anjiyogeneze birçok farklı non-Hodgkin lenfoma alt türünde bakılmış ve prognoz ile ilişkili olarak saptanmıştır [11, 87, 122-124] . MVD belirlenmesinde endoteli boyayan CD34 veya CD31 kullanılabilir [125].Kutanöz B hücreli lenfomalar ile B hücreli psödolenfomaların ayrımında MVD'nin kullanıldığı bir çalışmada KBHL'da MVD belirgin olarak yüksek saptanmış ve ayrımı sağlamış [126]. Bosseila ve ark. yaptığı bir çalışma bilgimize göre histopatolojik olarak anjiyogenezin ve dermoskopinin aynı anda değerlendirildiği tek çalışmadır. Bu çalışmaya göre erken evre MF'de sağlıklı kontrollere göre MVD ile anjiyogenez ölçülmüş. MF'de MVD skorları daha yüksek saptanmış ve dermoskopik olarak da noktasal damarlanma ile ilişkili olarak gözlenmiştir [12]. Ki-67 ve CD31 ile hücre proliferasyonu ve anjiyogenezin ölçüldüğü başka bir çalışmada ise MF'de benign dermatozlara göre MVD yüksek saptanmış. Ek olarak evre ile de anjiyogenez ilişkili görülmüş [13]. MF hastalarında MVD anlamlı olarak daha yüksektir. MVD en yüksek alan, MVD 3 alan toplamı ile Guitart skoru korele olarak saptanmıştır. Guitart skoruna göre dermoskopik parametrelere bakıldığında da kısa lineer damar, lineer kıvrık damar (spermatozoa benzeri), dallanan lineer damar oranları ve MVD ile dallanan lineer damar oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda MF ve benign dermatozlardan en çok karışan KPP ile ayrım için MVD'ye bakılmış ve dermoskopi ile histopatoloji korelasyonu yapılmıştır. El dermoskopisinin uygulandığı ve histopatolojik olarak MVD skorlamasının yapıldığı literatürde tek çalışma mevcuttur [12]. Ancak bu çalışmada lezyonel histopatolojik korelasyon yapılmamıştır. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla MF/KPP lezyonel dermoskopi ve histopatoloji korelasyonunu içeren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda MVD skoru >20 olduğunda hastalar (en yüksek alan) %67,86 duyarlılık ve %67,7 özgüllük ile mikozis fungoides hastası olarak sınıflandırıldı. Bu duyarlılık ve özgüllük oranı literatürde bildirilen CD5 kaybı (%65,8 duyarlılık, %72.7 özgüllük) CD7 kaybı (%73.7 duyarlılık %77 özgüllük) oranlarına yakındır [91]. ISCL tanı algoritmasının duyarlılık ve özgüllük oranları ise %87,5 ve %60 olarak saptanmıştır [45]. Farklı çalışmalarda da MVD ve FDG-PET ile saptanan SUV max (standardize edilmiş maksimum tutulum değeri) korele olarak saptanmış olup MVD,

neoplastik hastalıkların tanısında değerli bir kriter olabilir [149]. MVD tayininde çalışmamızda kullanılmış olan CD34 antikorunun diğer endotel belirteçlerinden CD31 ve CD105 ile karşılaştırıldığı bir çalışmada da CD34 antikoru diğer anjiyogenez belirteçlerine göre sağkalım ile korelasyon göstermiştir [150]. Hepatoselüler karsinomda da CD34 ile MVD tayini diğer endotelyal belirteçlere göre avantajlı olarak saptanmıştır [151]. Bu sebeple çalışmamızda kullanılmış olan CD34'ün MF'de anjiyogenezi saptamada diğer belirteçlere üstünlüğü olabilir, bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Dermoskopik parametrelere bakıldığında ise kısa lineer damar varlığında %85,2 duyarlılık, %54,8 özgüllük, lineer kıvrık damar varlığında %53 duyarlılık, %80 özgüllük saptanmıştır. Lallas ve ark. tarafından yapılan erken evre MF çalışmasında kısa lineer damarlanma %93.7 duyarlılık, %97 özgüllük, spermatozoa benzeri damarlanma ise % 50 duyarlılık, %99.7 özgüllük göstermiştir [68]. Çalışmamızda da dermoskopik parametrelerde görece düşük duyarlılık seviyelerine kıyasla özgüllük daha yüksek oranda saptanmıştır. Sonuç olarak MVD tayini ve dermoskopik parametrelerin uygulanması pratik, tanısal olarak ise faydalı paramtetreler olup MF tanı algoritmalarına eklenmesine yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Carrera ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada dermoskopi klinik olarak seboreik keratoza benzeyen melanomlarda tecrübesi değişken olan dermatologlarda tanı becerisini artırmış [142]. Dermoskopi deri kanserinde sensitiviteyi artırıp benign/malign biyopsi alma oranlarını düşürür. Dermoskopinin en önemli sınırlılığı ise öğrenme eğrisinin olmasıdır [143]. Cho ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya göre tıp öğrencilerine yönelik yapılan 45 dakikalık kısa bir dermoskopi eğitiminden sonra benign ve malign çeşitli lezyonlarda tanı koyma becerisi anlamlı olarak artmıştır [144]. Dermoskopinin diğer bir avantajı ise klinik şüpheli lezyonlarda işaretleme yapılabilmesidir. Çeşitli deri tümörü veya inflamatuar hastalıklarda dermoskopi ile ilgili bölgelerin işaretlenmesi tanı koyma başarısını arttırmakta, re-eksizyon oranını azaltmaktadır [145-148]. MF'de bulguların fokal olması ve histopatolojik tanıyı zorlaştırması nedeniyle dermoskopi veya daha detaylı şekilde lezyonel kapilleroskopi ile bulguların belirgin olduğu yerlerden biyopsi alınması histopatolojik bulguların saptanması oranını artırabilir. Bu konuda yapılabilecek ileri çalışmalar ihtiyaç vardır. Çalışmamızda MF, KPP açısından bulguların anlatıldığı yaklaşık beş dakikalık bir

eğitim sonrasında dermatoloji araştırma görevlilerinin tanı koyma becerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Böylece saptadığımız bulguların kısa bir eğitim ile günlük pratikteki tanı koyma becerisine de etki edebileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları dermoskopik ve lezyonel kapilleroskopik değerlendirmelerin tek dermatolog tarafından ve histopatolojik değerlendirmelerin de tek dermatopatolog tarafından yapılmış olmasıdır. Dermatopatolog değerlendirme yaparken klinik veya hastalık tanısı üzerine bilgisi olmadan değerlendirmeyi gerçekleştirmiştir. İkinci bir limitasyon ise KPP'nin benign bir dermatoz olarak kabul edilmesine rağmen literatürde MF'e dönüşüm bildirilmesi nedeniyle bazı KPP olgularının aslında erken MF öncesi hastalar olabileceğidir [52]. Bu durumu destekleyenler ise histopatolojik olarak bazı hastalarda epidermotropizm, CD7 kaybı ve atipinin gösterilmiş olmasıdır. Bu hastalar klinik olarak KPP benzeri görünüm gösteren ve henüz MF histopatolojik kriterlerini karşılamayan hastalar olabilir. BPP pre-lenfomatöz bir hastalık olarak değerlendirilse de benign bir antite olarak kabul edilen KPP'nin doğasını ve prognozunu daha iyi anlayabilmek için büyük çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Diğer bir limitasyon ise tanı koyma becerisi açısından yapılan değerlendirmede dermatoloji asistan doktor örnekleminin küçük olmasıdır. Bu konuda çok sayıda merkezi ve dermatoloğu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda CD34 ile gösterilen anjiyogenez ile Guitart skoru ve dermoskopik parametreler arasında anlamlı ilişkiyi gösteren ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Ek olarak MF'de lezyonel kapilleroskopi ilk olarak çalışmamızda kulanılmış olup videodermoskopi ile sağlanamayan netlikte damarların karakterizasyonu ve magnifikasyonu açısından faydalı olmuştur. Lezyonel kapilleroskopinin kullanılacağı daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamız dermoskopi ve lezyonel kapilleroskopinin MF ayırıcı tanısında inflammatuar dermatozlardan KPP ile ayrımda yardımcı bir yöntem olduğunu göstermiştir.
- MF hastalarında KPP hastalarına göre dermoskopik ve lezyonel kapilleroskopik olarak kısa lineer damar, kıvrık lineer damar (spermatozoa benzeri), dallanan lineer damarlanma anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
- MF hastalarında yapısız turuncu alan daha sık gözlenmektedir ve anlamlı olarak yamalı bir özelliktedir.
- MF'de purpurik alan, skuam rengi ve özelliği, beyaz renk, kahverengi retiküler ağ, folliküler bulgular açısından KPP hastalarına göre anlamlı fark saptanmamıştır.
- Histopatolojik bulgulardan spongiyoz azlığı, iri/kıvrık nükleuslu lenfositik infiltrasyon, atipi, belirgin epidermotropizm, band tarzı dermal infiltrasyon, CD7 kaybı MF hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak KPP hastalarında da hafif epidermotropizm ve hafif atipi izlenmiştir.
- MF ve KPP ayrımında MVD en yüksek alan ve MVD en yüksek 3 alanın toplamı MF hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
- Guitart skoru ile MVD en yüksek alan ve MVD en yüksek 3 alanın toplamı ile orta düzeyde, pozitif yönlü ve anlamlı ilişkiler saptanmıştır.
- Histopatoloji ve dermoskopi bağlamında bakıldığında kısa lineer damar, lineer kıvrık damar (spermatozoa benzeri), dallanan lineer damar olanlarda Guitart skoru anlamlı olarak daha yüksektir.
- Dallanan lineer damarlanma varlığında MVD en yüksek alan skoru anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır.
- Lezyonel kapilleroskopi anjiyogenezi göstermede etkin bir yöntem olarak saptanmış olup ilk olarak çalışmamızda kullanılmıştır. Videodermoskopi ile

ulaşılamayan magnifikasyon düzeylerine lezyonel kapilleroskopi ile ulaşılmış olup bu sayede damarların ileri karakterizasyonu yapılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Amorim, G.M., et al., *Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides.* An Bras Dermatol, 2018. **93**(4): p. 546-552.

2. Quaglino, P., 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**(23): p. 5830-9.

3. Jawed, S.I., 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.* J Am Acad Dermatol, 2014. **70**(2): p. 205 e1-16; quiz 221-2.

4. Lewin, J. and J.A. Latkowski, *Digitate dermatosis (small-plaque parapsoriasis).* Dermatol Online J, 2012. **18**(12): p. 3.

5. Errichetti, E., et al., *Dermoscopy of chronic superficial scaly dermatitis (small-plaque parapsoriasis): a controlled comparative morphological study.* Int J Dermatol, 2021. **60**(3): p. e94-e96.

6. Cook, L.C., et al., *Dermoscopy in the Diagnosis of Inflammatory Dermatoses: Systematic Review Findings Reported for Psoriasis, Lupus, and Lichen Planus.* J Clin Aesthet Dermatol, 2018. **11**(4): p. 41-42.

7. Goncharova, Y., et al., *Dermoscopic features of clinically inflammatory dermatoses and their correlation with histopathologic reaction patterns.* Arch Dermatol Res, 2015. **307**(1): p. 23-30.

8. Xu, C., et al., *Dermoscopic patterns of early-stage mycosis fungoides in a Chinese population.* Clin Exp Dermatol, 2019. **44**(2): p. 169-175.

9. Kim, K.J., et al., *Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo.* Nature, 1993. **362**(6423): p. 841-4.

10. Taskinen, M., et al., *Prognostic impact of CD31-positive microvessel density in follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy.* Eur J Cancer, 2010. **46**(13): p. 2506-12.

11. Wu, J., et al., *Prognostic Value of Microvessel Density in Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis.* Acta Haematol, 2021. **144**(6): p. 603-612.

12. Bosseila, M., et al., *Evaluation of Angiogenesis in Early Mycosis Fungoides Patients: Dermoscopic and Immunohistochemical Study.* Dermatology, 2015. **231**(1): p. 82-6.

13. Zohdy, M., et al., *Ki67 and CD31 Differential Expression in Cutaneous T-Cell Lymphoma and Its Mimickers: Association with Clinicopathological Criteria and Disease Advancement.* Clin Cosmet Investig Dermatol, 2020. **13**: p. 431-442.

14. Willemze, R., *Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment.* Semin Cutan Med Surg, 2018. **37**(1): p. 11-17.

15. Hodak, E. and I. Amitay-Laish, *Mycosis fungoides: A great imitator.* Clin Dermatol, 2019. **37**(3): p. 255-267.

16. Willemze, R., et al., *Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2018. **29**(Suppl 4): p. iv30-iv40.

17. Kaufman, A.E., et al., *Mycosis fungoides: developments in incidence, treatment and survival.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**(10): p. 2288-2294.

18. Park, J.H., et al., *World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification of cutaneous lymphoma in Korea: a retrospective study at a single tertiary institution.* J Am Acad Dermatol, 2012. **67**(6): p. 1200-9.

19. Wohl, Y. and E. Tur, *Environmental risk factors for mycosis fungoides.* Curr Probl Dermatol, 2007. **35**: p. 52-64.

20. Tan RA, B.C., McLaughin H, Malka S, Samman PD, *Mycosis fungoides, a disease of antigen persistance.* 1974. **91:607-616**.

21. Slodownik, D., et al., *Occupational mycosis fungoides - a case series.* Int J Dermatol, 2017. **56**(7): p. 733-737.

22. Hauptmann, M., et al., *Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries.* J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(21): p. 1615-23.

23. Mirvish, E.D., R.G. Pomerantz, and L.J. Geskin, *Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma.* J Am Acad Dermatol, 2011. **64**(2): p. 423-31.

24. Pawlaczyk, M., et al., *No evidence of HTLV-I infection in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome.* Neoplasma, 2005. **52**(1): p. 52-5.

25. Dereure, O., et al., *No evidence for viral sequences in mycosis fungoides and Sezary syndrome skin lesions: a high-throughput sequencing approach.* J Invest Dermatol, 2013. **133**(3): p. 853-855.

26. Kural, Y.B., et al., *Atopy, IgE and eosinophilic cationic protein concentration, specific IgE positivity, eosinophil count in cutaneous T Cell lymphoma.* Int J Dermatol, 2010. **49**(4): p. 390-5.

27. Vonderheid, E.C., R.G. Hamilton, and M.E. Kadin, *Mycosis Fungoides and Its Relationship to Atopy, Serum Total IgE, and Eosinophil Counts.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021. **21**(4): p. 279-288 e7.

28. Burns, M.K. and K.D. Cooper, *Cutaneous T-cell lymphoma associated with HIV infection.* J Am Acad Dermatol, 1993. **29**(3): p. 394-9.

29. Rodriguez-Gil, Y., et al., *Mycosis fungoides after solid-organ transplantation: report of 2 new cases.* Am J Dermatopathol, 2008. **30**(2): p. 150-5.

30. Torii, K., Y. Okada, and A. Morita, *Determining the immune environment of cutaneous T-cell lymphoma lesions through the assessment of lesional blood drops.* Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 19629.

31. Chong, B.F., et al., *Immune function abnormalities in peripheral blood mononuclear cell cytokine expression differentiates stages of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides.* Clin Cancer Res, 2008. **14**(3): p. 646-53.

32. Wong, H.K., et al., *Evolving insights in the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome).* Br J Haematol, 2011. **155**(2): p. 150-66.

33. Furue, M. and T. Kadono, *New aspects of the clinicopathological features and treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome.* J Dermatol, 2015. **42**(10): p. 941-4.

34. Yamaguchi, T., et al., *The comparison of expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), and Th1- and Th2-associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma.* Eur J Dermatol, 2003. **13**(6): p. 553-9.

35. Kakinuma, T., et al., *Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in mycosis fungoides: serum TARC levels reflect the disease activity of mycosis fungoides.* J Am Acad Dermatol, 2003. **48**(1): p. 23-30.

36. Cioplea, M., et al., *Dendritic cell distribution in mycosis fungoides vs. inflammatory dermatosis and other T-cell skin lymphoma.* Oncol Lett, 2019. **17**(5): p. 4055-4059.

37. Edelson, R.L., *Cutaneous T cell lymphoma: the helping hand of dendritic cells.* Ann N Y Acad Sci, 2001. **941**: p. 1-11.

38. Berger, C.L., et al., *Cutaneous T-cell lymphoma: malignant proliferation of T-regulatory cells.* Blood, 2005. **105**(4): p. 1640-7.

39. Di Raimondo, C., et al., *Expression of immune checkpoint molecules programmed death protein 1, programmed death-ligand 1 and inducible T-cell co-stimulator in mycosis fungoides and Sezary syndrome: association with disease stage and clinical outcome.* Br J Dermatol, 2022. **187**(2): p. 234-243.

40. Cerroni, L., *Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment.* Semin Cutan Med Surg, 2018. **37**(1): p. 2-10.

41. Ahn, C.S., A.L. A, and O.P. Sangueza, *Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants.* Am J Dermatopathol, 2014. **36**(12): p. 933-48; quiz 949-51.

42. Rodriguez-Pinilla, S.M., et al., *TCR-gamma expression in primary cutaneous T-cell lymphomas.* Am J Surg Pathol, 2013. **37**(3): p. 375-84.

43. Guitart, J., et al., *Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting.* J Cutan Pathol, 2001. **28**(4): p. 174-83.

44. Pimpinelli, N., et al., *Defining early mycosis fungoides.* J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(6): p. 1053-63.

45. Vandergriff, T., et al., *Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas.* J Cutan Pathol, 2015. **42**(5): p. 318-28.

46. Kim, Y.H., et al., *Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression.* Arch Dermatol, 2003. **139**(7): p. 857-66.

47. Amorim, G.M., et al., *Validation of an algorithm based on clinical, histopathological and immunohistochemical data for the diagnosis of early-stage mycosis fungoides.* An Bras Dermatol, 2020. **95**(3): p. 326-331.

48. Jawed, S.I., et al., *Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions.* J Am Acad Dermatol, 2014. **70**(2): p. 223 e1-17; quiz 240-2.

49. Bolognia, J., J.V. Schaffer, and L. Cerroni, *Dermatology*. Fourth edition. ed. Expert consult. 2018, Oxford: Elsevier. 2 volumes (various pagings) : illustrations (chiefly colour).

50. Kamijo, H. and T. Miyagaki, *Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Updates and Review of Current Therapy.* Curr Treat Options Oncol, 2021. **22**(2): p. 10.

51. Bordignon, M., et al., *The role of immunohistochemical analysis in the diagnosis of parapsoriasis.* Acta Histochem, 2011. **113**(2): p. 92-5.

52. Vakeva, L., et al., *A retrospective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoides.* Acta Derm Venereol, 2005. **85**(4): p. 318-23.

53. Quereux, G., et al., *Evaluation of the role of human herpes virus 6 and 8 in parapsoriasis.* Exp Dermatol, 2009. **18**(4): p. 357-61.

54. Salava, A., et al., *Skin Microbiome in Small- and Large-plaque Parapsoriasis.* Acta Derm Venereol, 2017. **97**(6): p. 685-691.

55. King-Ismael, D. and A.B. Ackerman, *Guttate parapsoriasis/digitate dermatosis (small plaque parapsoriasis) is mycosis fungoides.* Am J Dermatopathol, 1992. **14**(6): p. 518-30; discussion 531-5.

56. Fujii, K. and T. Kanekura, *Next-Generation Sequencing Technologies for Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma.* Front Med (Lausanne), 2019. **6**: p. 181.

57. Weedon, D. and G. Strutton, *Skin pathology*. 2nd ed. 2002, London ; New York: Churchill Livingstone. vii, 1158 pages : color illustrations.

58. Zackheim, H.S., *Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids.* Dermatol Ther, 2003. **16**(4): p. 283-7.

59. Aydogan, K., et al., *Narrowband UVB phototherapy for small plaque parapsoriasis.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. **20**(5): p. 573-7.

60. Lindahl, L.M., M. Fenger-Gron, and L. Iversen, *Topical nitrogen mustard therapy in patients with mycosis fungoides or parapsoriasis.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(2): p. 163-8.

61. Errichetti, E., *Dermoscopy of Inflammatory Dermatoses (Inflammoscopy): An Up-to-Date Overview.* Dermatol Pract Concept, 2019. **9**(3): p. 169-180.

62. Sgouros, D., et al., *Dermoscopy of Common Inflammatory Disorders.* Dermatol Clin, 2018. **36**(4): p. 359-368.

63. Lallas, A., et al., *Dermoscopy in general dermatology: practical tips for the clinician.* Br J Dermatol, 2014. **170**(3): p. 514-26.

64. Schneider, S.L., et al., *Emerging imaging technologies in dermatology: Part I: Basic principles.* J Am Acad Dermatol, 2019. **80**(4): p. 1114-1120.

65. Benvenuto-Andrade, C., et al., *Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions.* Arch Dermatol, 2007. **143**(3): p. 329-38.

66. Lallas, A., et al., *Dermoscopy in general dermatology.* Dermatol Clin, 2013. **31**(4): p. 679-94, x.

67. Errichetti, E., et al., *Dermoscopic spectrum of mycosis fungoides: a retrospective observational study by the International Dermoscopy Society.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022. **36**(7): p. 1045-1053.

68. Lallas, A., et al., *Dermoscopy of early stage mycosis fungoides.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(5): p. 617-21.

69. Toncic, R.J., et al., *Dermoscopy of Syringotropic and Folliculotropic Mycosis Fungoides.* Dermatol Pract Concept, 2020. **10**(4): p. e2020069.

70. Piccolo, V., et al., *Dermoscopy of Cutaneous Lymphoproliferative Disorders: Where Are We Now?* Dermatology, 2018. **234**(3-4): p. 131-136.

71. Smith, V., et al., *Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis.* Autoimmun Rev, 2020. **19**(3): p. 102458.

72. Cutolo, M., et al., *Capillaroscopy.* Best practice & research Clinical rheumatology, 2008. **22**(6): p. 1093-1108.

73. Caetano, J., et al., *Nailfold Videocapillaroscopy Changes Are Associated With the Presence and Severity of Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease.* J Clin Rheumatol, 2019. **25**(3): p. e12-e15.

74. Avouac, J., et al., *Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis.* Semin Arthritis Rheum, 2017. **47**(1): p. 86-94.

75. Del Papa, N., et al., *High NEMO score values in nailfold videocapillaroscopy are associated with the subsequent development of ischaemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis.* Arthritis Res Ther, 2020. **22**(1): p. 237.

76. Umashankar, E., et al., *Assessing the role for nailfold videocapillaroscopy in interstitial lung disease classfication: a systematic review and meta-analysis.* Rheumatology (Oxford), 2022. **61**(6): p. 2221-2234.

77. Javinani, A., et al., *Nailfold videocapillaroscopy changes in Takayasu arteritis and their association with disease activity and subclavian artery involvement.* Microvasc Res, 2019. **122**: p. 1-5.

78. Rosina, P., et al., *Videocapillaroscopic alterations in erythematotelangiectatic rosacea.* J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(1): p. 100-4.

79. Scardina, G.A., A. Ruggieri, and P. Messina, *Oral microcirculation observed in vivo by videocapillaroscopy: a review.* J Oral Sci, 2009. **51**(1): p. 1-10.

80. Rosina, P., et al., *Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp.* Dermatology, 2007. **214**(1): p. 21-4.

81. De Angelis, R., et al., *Videocapillaroscopic findings in the microcirculation of the psoriatic plaque.* Dermatology, 2002. **204**(3): p. 236-9.

82. Jankowska-Konsur, A., et al., *Expression of CD31 in Mycosis Fungoides.* Anticancer Res, 2016. **36**(9): p. 4575-82.

83. Kawaguchi, M., et al., *Serum levels of angiopoietin-2, but not angiopoietin-1, are elevated in patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma.* Acta Derm Venereol, 2014. **94**(1): p. 9-13.

84. Miyagaki, T., et al., *Placental Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Together Regulate Tumour Progression via Increased Vasculature in Cutaneous T-cell Lymphoma.* Acta Derm Venereol, 2017. **97**(5): p. 586-592.

85. Mazur, G., et al., *Increased angiogenesis in cutaneous T-cell lymphomas.* Pathol Oncol Res, 2004. **10**(1): p. 34-6.

86. Sucheta, et al., *Histomorphological and Morphometric Evaluation of Microvessel Density in Nodal Non-Hodgkin Lymphoma Using CD34 and CD105.* J Lab Physicians, 2021. **13**(1): p. 22-28.

87. Tamma, R., et al., *Tumor Microenvironment and Microvascular Density in Follicular Lymphoma.* J Clin Med, 2022. **11**(5).

88. Maguire, A., et al., *Early-stage Mycosis Fungoides: Epidemiology and Prognosis.* Acta Derm Venereol, 2020. **100**(1): p. adv00013.

89. Willemze, R., *Primary cutaneous lymphoma: the 2018 update of the WHO-EORTC classification.* Presse Med, 2022. **51**(1): p. 104126.

90. Stevens, S.R., et al., *A simple clinical scoring system to improve the sensitivity and standardization of the diagnosis of mycosis fungoides type cutaneous T-cell lymphoma: logistic regression of clinical and laboratory data.* Br J Dermatol, 2003. **149**(3): p. 513-22.

91. Ryu, H.J., et al., *Evaluation of the International Society for Cutaneous Lymphoma Algorithm for the Diagnosis of Early Mycosis Fungoides.* Cells, 2021. **10**(10).

92. Song, S.X., et al., *Mycosis fungoides: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop.* Am J Clin Pathol, 2013. **139**(4): p. 466-90.

93. Arps, D.P., et al., *Selected inflammatory imitators of mycosis fungoides: histologic features and utility of ancillary studies.* Arch Pathol Lab Med, 2014. **138**(10): p. 1319-27.

94. Zackheim, H.S. and T.H. McCalmont, *Mycosis fungoides: the great imitator.* J Am Acad Dermatol, 2002. **47**(6): p. 914-8.

95. van Santen, S., et al., *Plaque stage folliculotropic mycosis fungoides: histopathologic features and prognostic factors in a series of 40 patients.* J Cutan Pathol, 2020. **47**(3): p. 241-250.

96. van Doorn, R., E. Scheffer, and R. Willemze, *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**(2): p. 191-8.

97. Skov, A.G. and R. Gniadecki, *Delay in the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides.* Acta Derm Venereol, 2015. **95**(4): p. 472-5.

98. Suzuki, S.Y., et al., *Prognosis of 100 Japanese patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome.* J Dermatol Sci, 2010. **57**(1): p. 37-43.

99. Bombonato, C., et al., *Dermoscopy of Lymphomas and Pseudolymphomas.* Dermatol Clin, 2018. **36**(4): p. 377-388.

100. Zhu, M., et al., *Reflectance confocal microscopy may be included as part of the diagnostic algorithm of early-stage mycosis fungoides.* Skin Res Technol, 2020. **26**(4): p. 591-598.

101. Ottevanger, R., et al., *Incidence of mycosis fungoides and Sezary syndrome in the Netherlands between 2000 and 2020.* Br J Dermatol, 2021. **185**(2): p. 434-435.

102. Keto, J., et al., *Mycosis fungoides and Sezary syndrome: a population-wide study on prevalence and health care use in Finland in 1998-2016.* BMC Health Serv Res, 2021. **21**(1): p. 166.

103. Sherman, S., et al., *Melanoma Risk is Increased in Patients with Mycosis Fungoides Compared with Patients with Psoriasis and the General Population.* Acta Derm Venereol, 2020. **100**(19): p. adv00346.

104. Almukhtar, R., et al., *Gender differences in the risk of secondary malignancies in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome.* J Am Acad Dermatol, 2020. **83**(2): p. 647-648.

105. Goyal, A., et al., *Screening for second malignancies in mycosis fungoides: non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, lung cancer, bladder cancer and melanoma.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021. **35**(9): p. 1821-1829.

106. Quaglino, P., et al., *Treatment of early-stage mycosis fungoides: results from the PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIPI) study.* Br J Dermatol, 2021. **184**(4): p. 722-730.

107. Vonderheid, E.C., R.G. Hamilton, and M.E. Kadin, *Prevalence of atopy and staphylococcal superantigen-specific immunoglobulin E (IgE) antibodies and total serum IgE in primary cutaneous T- and B-cell lymphoma.* J Dermatol, 2019. **46**(12): p. 1170-1178.

108. Talpur, R., R. Bassett, and M. Duvic, *Prevalence and treatment of Staphylococcus aureus colonization in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome.* Br J Dermatol, 2008. **159**(1): p. 105-12.

109. Fujii, K., *Pathogenesis of cutaneous T cell lymphoma: Involvement of Staphylococcus aureus.* J Dermatol, 2022. **49**(2): p. 202-209.

110. Zhang, Y., et al., *"Alterations in the Skin Microbiota Are Associated With Symptom Severity in Mycosis Fungoides".* Front Cell Infect Microbiol, 2022. **12**: p. 850509.

111. Bahali, A.G., et al., *Prognostic factors of patients with mycosis fungoides.* Postepy Dermatol Alergol, 2020. **37**(5): p. 796-799.

112. Zampella, J.G. and G.A. Hinds, *Racial differences in mycosis fungoides: a retrospective study with a focus on eosinophilia.* J Am Acad Dermatol, 2013. **68**(6): p. 967-71.

113. Miyagaki, T., *Diagnosis of Early Mycosis Fungoides.* Diagnostics (Basel), 2021. **11**(9).

114. Nuckols, J.D., et al., *Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoides.* J Cutan Pathol, 1999. **26**(4): p. 169-75.

115. Kazakov, D.V., G. Burg, and W. Kempf, *Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004. **18**(4): p. 397-415.

116. Benner, M.F., et al., *Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases.* Blood, 2012. **119**(7): p. 1643-9.

117. Vassilakopoulou, M., A. Psyrri, and A. Argiris, *Targeting angiogenesis in head and neck cancer.* Oral Oncol, 2015. **51**(5): p. 409-15.

118. Hack, S.P., A.X. Zhu, and Y. Wang, *Augmenting Anticancer Immunity Through Combined Targeting of Angiogenic and PD-1/PD-L1 Pathways: Challenges and Opportunities.* Front Immunol, 2020. **11**: p. 598877.

119. Hwang, I., et al., *Tumor-associated macrophage, angiogenesis and lymphangiogenesis markers predict prognosis of non-small cell lung cancer patients.* J Transl Med, 2020. **18**(1): p. 443.

120. Ramjiawan, R.R., A.W. Griffioen, and D.G. Duda, *Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy?* Angiogenesis, 2017. **20**(2): p. 185-204.

121. Birbrair, A., et al., *Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis.* Am J Physiol Cell Physiol, 2014. **307**(1): p. C25-38.

122. Tamma, R., et al., *Tumor Cell Microenvironment and Microvessel Density Analysis in MALT Type Lymphoma.* Anticancer Res, 2021. **41**(3): p. 1291-1297.

123. Tamma, R., et al., *STAT3, tumor microenvironment, and microvessel density in diffuse large B cell lymphomas.* Leuk Lymphoma, 2020. **61**(3): p. 567-574.

124. Marinaccio, C., et al., *T cells, mast cells and microvascular density in diffuse large B cell lymphoma.* Clin Exp Med, 2016. **16**(3): p. 301-6.

125. Raica, M., A.M. Cimpean, and D. Ribatti, *Angiogenesis in pre-malignant conditions.* Eur J Cancer, 2009. **45**(11): p. 1924-34.

126. Schaerer, L., et al., *Angiogenesis in cutaneous lymphoproliferative disorders: microvessel density discriminates between cutaneous B-cell lymphomas and B-cell pseudolymphomas.* Am J Dermatopathol, 2000. **22**(2): p. 140-3.

127. Bilgic, S.A., D. Cicek, and B. Demir, *Dermoscopy in differential diagnosis of inflammatory dermatoses and mycosis fungoides.* Int J Dermatol, 2020. **59**(7): p. 843-850.

128. Ozturk, M.K., I. Zindanci, and E. Zemheri, *Dermoscopy of stage llA mycosis fungoides.* North Clin Istanb, 2020. **7**(2): p. 174-179.

129. Yelamos, O., et al., *Dermoscopy and dermatopathology correlates of cutaneous neoplasms.* J Am Acad Dermatol, 2019. **80**(2): p. 341-363.

130. Errichetti, E., et al., *Dermatoscopy of nodular/plaque-type primary cutaneous T- and B-cell lymphomas: A retrospective comparative study with pseudolymphomas and tumoral/inflammatory mimickers by the International Dermoscopy Society.* J Am Acad Dermatol, 2022. **86**(4): p. 774-781.

131. Geller, S., et al., *Dermoscopy and the diagnosis of primary cutaneous B-cell lymphoma.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(1): p. 53-56.

132. Slawinska, M., et al., *The significance of dermoscopy and trichoscopy in differentiation of erythroderma due to various dermatological disorders.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021. **35**(1): p. 230-240.

133. Cetinarslan, T., A. Turel Ermertcan, and P. Temiz, *Dermoscopic clues of palmoplantar hyperkeratotic eczema and palmoplantar psoriasis: A prospective, comparative study of 90 patients.* J Dermatol, 2020. **47**(10): p. 1157-1165.

134. Yu, X., et al., *Analysis of dermoscopic characteristic for the differential diagnosis of palmoplantar psoriasis and palmoplantar eczema.* Medicine (Baltimore), 2021. **100**(5): p. e23828.

135. Rosina, P., et al., *Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy.* Skin Res Technol, 2009. **15**(2): p. 135-8.

136. Stinco, G., et al., *Cutaneous vascular alterations in psoriatic patients treated with cyclosporine.* Acta Derm Venereol, 2007. **87**(2): p. 152-4.

137. Stinco, G., et al., *Videocapillaroscopic findings in the microcirculation of the psoriatic plaque during etanercept therapy.* Clin Exp Dermatol, 2013. **38**(6): p. 633-7.

138. Stinco, G., et al., *Response of cutaneous microcirculation to treatment with mometasone furoate in patients with psoriasis.* Clin Exp Dermatol, 2009. **34**(8): p. 915-9.

139. Anna, C., et al., *Efficacy of calcipotriol plus betamethasone dipropionate foam on psoriatic skin lesions beyond human eyes: An observational study.* Health Sci Rep, 2022. **5**(3): p. e597.

140. Newell, B., et al., *Comparison of the microvasculature of basal cell carcinoma and actinic keratosis using intravital microscopy and immunohistochemistry.* Br J Dermatol, 2003. **149**(1): p. 105-10.

141. Saito, S., et al., *Capillaroscopy in Pigmented Basal Cell Carcinoma Smaller than 3-mm Diameter: A Report of Four Lesions.* Acta Derm Venereol, 2022. **102**: p. adv00762.

142. Carrera, C., et al., *Dermoscopy Improves the Diagnostic Accuracy of Melanomas Clinically Resembling Seborrheic Keratosis: Cross-Sectional Study of the Ability to Detect Seborrheic*

Keratosis-Like Melanomas by a Group of Dermatologists with Varying Degrees of Experience. Dermatology, 2017. **233**(6): p. 471-479.

143. Yelamos, O., et al., *Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin cancers.* J Am Acad Dermatol, 2019. **80**(2): p. 365-377.

144. Cho, H.G., et al., *Standard dermoscopy and videodermoscopy as tools for medical student dermatologic education.* Dermatol Pract Concept, 2018. **8**(1): p. 39-42.

145. Caresana, G. and R. Giardini, *Dermoscopy-guided surgery in basal cell carcinoma.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. **24**(12): p. 1395-9.

146. Miteva, M. and A. Tosti, *Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(10): p. 1299-303.

147. Firoz, B.F., J.S. Kennedy, and J.S. Henning, *Dermoscopy and suture marking as a tool to enhance diagnosis of pigmented lesions.* Dermatol Surg, 2008. **34**(8): p. 1104-7.

148. Choo, J.Y., et al., *Blue-gray blotch: A helpful dermoscopic finding in optimal biopsy site selection for true vasculitis.* J Am Acad Dermatol, 2016. **75**(4): p. 836-838.

149. Xing, N., et al., *The Use of CT Perfusion to Determine Microvessel Density in Lung Cancer: Comparison with FDG-PET and Pathology.* Chin J Cancer Res, 2011. **23**(2): p. 118-22.

150. Mineo, T.C., et al., *Prognostic impact of VEGF, CD31, CD34, and CD105 expression and tumour vessel invasion after radical surgery for IB-IIA non-small cell lung cancer.* J Clin Pathol, 2004. **57**(6): p. 591-7.

151. Zhang, Q., et al., *Evaluation of Intra-Tumoral Vascularization in Hepatocellular Carcinomas.* Front Med (Lausanne), 2020. **7**: p. 584250.