

Mikozis Fungoides: Bir Kütanöz T-Hücreli Non Hodgkin Lenfoma

Mycosis Fungoides: A Type of Cutaneous T-Cell Non Hodgkin Lymphoma

Betül TAŞ, Tülin UYGUR DERİN, Adem KÖŞLÜ

Şişli Etfal Hastanesi Dermatoloji Kliniği

İlk kez Alibert tarafından 1806 yılında "mycosis fungoides" adı altında tanımlanan bu tablolar daha sonraları Sezary sendromu (Ss), kütanöz retikulum hücreli sarkom, dermal T hücreli lenfoma gibi değişik isimler altında incelenmiştir[1, 2, 3]. 1972 yılında Edelson bunların, aynı hastalığın değişik spektrumları olduğunu bildirerek, tümünü "Kütanöz T Hücreli Lenfomalar (CTCL)" başlığı altında toplamıştır[1, 2].

Edelson CTCL'in genel özelliklerini şu şekilde sıralamıştır.

- 1- Yalnızca cildi tutması veya cilt tutulumunun ön planda olması.
- 2- Epidermotropizmin derecesiyle neoplastik hücre matüresinin direkt olarak ilişkili olması.
- 3- Cilt tutulumunun lokalden, dissemineye doğru progresyon göstermesi.
- 4- Hücrelerin proliferasyon hızının yavaştan (sebreform) hızlıya (blast) doğru değişmesi ve bununla paralel olarak epidermotropizmin kaybolması, prognozun zayıflaması[4].

Bu şekilde belirlenmiş ortak özellikleri bulunan CTCL'lar arasında en sık görüleni olan Mycosis fungoides (MF) Kiel sınıflamasında "düşük maligniteli kütanöz lenfositik non hodgkin lenfoma" grubunda yer almaktadır[5, 6].

İlk kez 1938 yılında Sezary ve Bouvrain tarafından jeneralize eritrodermi, yoğun pruritus, periferik lenfadenopati (LAP), cilt ve periferik kanda serebriform nükleuslu lenfositlerin bulunması şeklinde tanımlanan "Sezary sendromu" ise bugün MF'in lösemik formu olarak kabul edilmektedir[2, 5, 7, 8].

Yazışma Adresi:

Dr. Betül Taş
Şişli Etfal Hastanesi / Dermatoloji Kliniği

İnsidens: Dünyanın her yerinde ve her ırkta gözlenebilen CTCL'lerin insidensi hakkında pek fazla bilgi olmamakla beraber, ABD'de son istatistiklere göre % 0.0002 oranında oldukları ve bunların da % 90'ını MF ve Sezary sendromu'nun oluşturduğu bildirilmiştir (% 85-90 MF, % 10-15 Ss)[6, 9, 10].

Genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan MF erkeklerde kadınlara oranla 2 misli daha sık gözlenmektedir[1, 5, 10, 11, 12].

Etyopatogenez: Etyolojisinde heredite, kromozomal anomaliler, iyonize radyasyon, virütik ve immünolojik faktörler, çevre kirleticiler, gibi birçok faktör suçlanmakla birlikte, hastalığın kesin nedeni henüz açıklık kazanmamıştır[1, 2, 9, 11]. Ayrıca bazı uzun süren dirençli enflamatuvar dermatozlardan sonra da MF gelişebileceği gösterilmiştir[8, 13].

Primer etyolojik faktör ne olursa olsun, bugün patogenez konusundaki genel kanı persistan bir antijene kronik cevap olarak, T helper serisine dönüşen hücrelerin maturasyonları sırasında, herhangi bir dönemde duraklamaları ve monoklonal olarak çoğalmalarıdır. Bu şekilde klonik çoğalma gösteren T lenfositleri, bilinmeyen bir nedenle primer olarak deriye affinite göstererek önce epidermotropik olarak epidermise yönelmekte, daha sonra ise epidermise olan affinite azalarak, tümör tarzındaki lezyonlara neden olan dermal enflamasyon başlamaktadır[1, 3, 12].

Klinik: MF klinikte direkt eritrodermiyle (Hallopeau-Besnier tipi) veya hiçbir öncü belirti vermeden birdenbire tümörlerle (Vidal-Brocq gibi) ortaya çıkabilmesine rağmen, en sık gözlenen form Alibert ve Bazin tarafından tarif edilmiş olan klasik MF'tir[5]. Bu formun 3 evresi bulunur. Premikotik evre denen ilk evrede, yıllar içinde gelişen, genellikle kapalı vücut bölgelerinde ve daha çok alt ekstremitelerde, düzensiz, değişik boyutta pembe-kahverengi hafif skuamli sınırları belirsiz, yama tarzında nonspesifik lezyonlar gelişir. Bu dönemde hastalar uzun süre "teda-

viye rezistan" parapsöriazis, kontakt dermatit, sebo-reik dermatit, atopik dermatit, psöriazis, numuler ekzema gibi tanılar alırlarken, histopatolojik olarak da sıklıkla nonspesifik dermatit tanısı konur[2, 3, 6, 10].

Ortalama 4-10 yıl süren bu dönemden sonra lezyonların sınırları zamanla belirginleşip, renkleri koyulaşır. Kabarıklık ve infiltrasyonları artarak skuamli plaklar halini alırlar. Mikotik dönem de denen bu dönemde plaklarda belirgin pruritus mevcuttur. Spontan regresyonlar gözlenebilen bu dönemde lokalize alopesiler, yüzde "leonine facies" görünümü, pal-moplanter hiperkeratozik lezyonlar ve nonspesifik dermatopatik lenfadenopatiler gelişebilir. Bu dönemde histopatolojik olarak MF tanısı konabilir[2, 3, 5, 11, 12, 14].

Tümöral evrede önceki lezyonlar üzerinde veya normal görünümlü deride özellikle yüz, aksilla, antekübital bölge, kasıklar ve inframammeryal bölgede, kırmızı-mor renkli değişik boyutlu, sıklıkla ağrısız, düzgün yüzeyle tümörler gözlenir. Özellikle büyük tümörler ülserleşerek açılmış domates görünümü verebilirler. Genellikle spontan regresyon görülmeyen bu dönemde sistemik tutulum olunca deri tümörlerinde küçülme gözlenebilir[2, 3, 5, 10, 11, 15, 16].

Eritrodermik MF denen klinik varyant ise ciltte genellikle diffüz üzeri skuamli, özellikle kıvrım bölgelerinde infiltrasyon gösteren canlı bir eritemle başlar. Hastada ateş, titreme, kilo kaybı, halsizlik, şiddetli kaşıntıya bağlı insomnia vardır. Avuç ve ayak tabanlarında hiperkeratoz, diffüz alopesi, ayak bilekleri ve yüzde ödem, ektropion ve tüm ciltte diffüz hiperpigmentasyon gelişir. Genellikle aksiller ve inguinal lenf bezleri büyümüştür. MF'in bu formunda karaciğer ve dalak büyümeleri de görülebilmektedir[2, 3, 5, 10, 11]. Bu tipte epidermotropizm ve infiltrat yoğunluğu önemli farklılıklar gösterebileceğinden tanı için multipl biyopsilere ihtiyaç vardır[3].

Sezary sendromunda ise eritrodermideki özelliklerin yanısıra, iç organ ve lenf nodu tutulumları ve dolaşımdaki total beyaz küre sayısının en az % 10'unun atipik lenfositlerden oluşması gerekir[5, 10, 17].

MF'deki iç organ tutulumlarının sıklığı ortalama olarak % 61 lenf nodu, % 52 dalak, % 45 karaciğer, % 43 akciğer, % 32 kemik iliği, % 31 gastrointestinal sistem, % 28 böbrek, % 21 kalp ve % 18 santral sinir sistemi şeklindedir[3].

Tanı: CTCL tanısı klinikopatolojik kriterlere dayanmaktadır[1, 2, 3, 10, 11]. Tanı için cilt ve lenf bezi biyopsileri, tam kan sayımı, lökosit formülü, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, T hücre sitolojisi ve ab-dominopelvik tomografi yapılmalıdır[1, 2, 3, 4, 10].

Patch döneminde biyopsi sonuçları genellikle "kronik nonspesifik dermatit" olarak gelir. Böyle vakalarda klinikopatolojik korelasyon önemlidir. Eğer klinik olarak CTCL düşündürecek lezyonları varsa 3 ayda bir seri biopsiler yapılarak izlenmelidir[3]. Bu dönemde papiller ve subpapiller dermiste selim görünüşte lenfositler infiltrat vardır. Nadiren MF hücrelerine rastlanabilse de, bu hücrelere selim dermatozlarda da rastlanabileceğinden spesifik değildir[17]. Plak döneminin histolojik bulguları diyagnostiktir. Bunlar üst dermiste, sitoplazması dar, çekirdek kromatini kabalaşmış ve çekirdeği hiperkromatik ve serebriform kıvrımlar gösteren lenfositlerden oluşan bant tarzında atipik infiltrat, bunların epidermis içine doğru belirgin ekzositozu (epidermotropizm) ve bu hücrelerin epidermiste kümelenmesi sonucu oluşan pautrier mikroabseleridir[2, 3, 17].

Eritrodermik dönemdeki histopatoloji oldukça değişkendir. Bu dönemde epidermotropizm ve infiltrat yoğunluğu önemli farklılıklar gösterirken, lenfositik infiltratın perivasküler birikimi karakteristiktir. Tümör evresinde infiltratın epidermotropik özelliği azalır. Atipik lenfoid infiltrat dermisi tamamen doldurmuş hatta subkutan dokuya doğru vertikal olarak yayılmıştır[2, 3, 11, 15, 16, 17].

İmmünfenotip belirlenmesi lenfosit tipi ve subtiplerinin ayrımı için gereklidir ve hastalığın dönemleriyle orantılı olarak, belirli hücre yüzey antijenleri taşıyan T lenfositlerinde (CD4+ ve CD3+ T lenfositleri) artış saptanır (2, 3, 4).

Cilt, periferik kan veya lenf nodlarında yapılan, Southern blotting T cell reseptör geni belirleme tekniğiyle dokulardaki malign klonik bant tespiti yapılabilir. bu tek tip bantın belirlenmesi hastalığın klonik özelliğinin tespiti açısından belirleyicidir [3].

Lenf nodlarının erken dönemdeki histolojik değerlendirilmesi tanıda güçlükler yol açar. Çünkü hastalığın geç dönemlerine kadar dermatopatik lenfadenopati dışında genellikle spesifik tutulumla rastlanmaz [1, 2, 3]. Periferik kanda eritrosit ve lökosit sayı ve morfolojisi genellikle normaldir [15, 16]. Mutlak lenfosit sayımı sonucu lenfositoz veya lenfopeni sap-

tanabilir. Periferik kanda MF hücresinin saptanması MF tanısı için yeterli değildir. Çünkü bu hücreler değişik dermatozlarda da % 10'dan az oranda dolaşım- da bulunabilmektedir [2, 17]. Daha uygun bir yöntem olan flowsitometri ile kandaki CD4+ ve CD8+ seviyelerinin ölçülmesi bu açıdan daha fazla önem taşır. Periferik kanda atipik hücre bulunmadığı takdirde bile yükselmiş olan CD4+ / CD8+ oranı MF'in periferik kan kompartımanına yayılımının bir göstergesidir[3].

Hastalığın izlenmesi hemogram, periferik yayma, serum biyokimyası ve görüntüleme yöntemleriyle yapılır. LDH seviyesinin artışı da hastalığın ilerlemesini gösterebilir ve lösemik hücrelerin direkt göstergesi olabilir[3]. Kemik iliği biyopsisi son döneme kadar normal olabilir[2].

Evreleme: MF'in klinik evrelemesi CTCL çalışma grubunun TNM klasifikasyonuna göre yapılır[3]. Buna göre;

- T: deri

- T 0- Klinik olarak veya histopatolojik olarak CTCL'yi destekleyen şüpheli lezyonlar.
- T 1- Cilt yüzeyinin % 10'undan azını kaplayan, sınırlı plak, papül veya ekzamatöz lezyonlar.
- T 2- Cilt yüzeyinin % 10'undan fazlasını kaplayan jeneralize plak papül veya ekzamatöz lezyonlar.
- T 3- Birden fazla tümör.
- T 4- Generalize eritrodermi.

- N : lenf nodları

- N 0- Klinik ve histopatolojik olarak adenopati yok.
- N 1- Klinik olarak adenopati var. Fakat histopatolojik CTCL için (-).
- N 2- Klinik olarak adenopati yok. Fakat histopatolojik CTCL için (+).
- N 3- Hem klinik olarak, hem de histopatolojik olarak (+) adenopati.

- B: periferik kan

- B 0- Periferik kandaki atipik hücre sayısı % 5'ten az.
- B 1- Periferik kandaki atipik hücre sayısı % 5'ten çok.

- M: visser metastazları

- M 0- Visseral organ tutulumu yok.
- M 1- Visseral organ tutulumu var.

Tedavi:

Tedavi hastalığın dönemlerine göre değişmektedir. Patch ve plak dönemlerinde uygulanan başlıca tedaviler topikal steroidler ve nemlendiriciler, UVB, PUVA, topikal kemoterapötikler ve elektron beam (e.b) radyoterapisidir[1, 2, 3, 5, 18, 19]. Topikal tedavilerle nadiren de olsa kür sağlanabileceğini bildirenler olmuştur [19].

PUVA en etkili fototerapi yöntemidir. Bu yöntemle T1 ve T2 dönemindeki hastalarda % 90'a varan ve 42 ay süren remisyonlar bildirilmiştir. Genellikle 3 ay veya remisyon sağlanana dek, haftada 3 kez 20 joul/cm2 ve daha sonra 2-4 haftada bir 2-4 joul/cm2 dozunda uygulanır. Nüksü önlemek için idame veya ek tedavilere ihtiyaç vardır. Tedavinin aktinik cilt hasarı, bulantı ve nonmelanom cilt kanseri gibi yan etkileri bulunmaktadır[2, 3, 9, 19].

Topikal mekloreteamin, T1 ve T2 döneminde, özellikle sınırlı lezyonlarda etkili bir tedavi şeklidir. 10 mg. / 50 ml. dozunda başlanıp daha sonra doz artırılabilir. İlacın belirgin etkisinin görülmesi için 2 yıl boyunca her gün uygulanması gerekir. Tedaviye yanıt oranı % 70-80 olup, remisyonunda kalma süresi ortalama 8 yıldır. En önemli yan etkisi ilaca bağlı hipersensitivitedir[2, 3, 5, 10., 11, 17].

Topikal olarak uygulanan sitostatik BCNU (karmustin)'dur. Bu ilaç mekloreteamine allerjisi olan hastalar için bir seçenek olabilir. Mekloreteaminden daha fazla sistemik absorpsiyona uğrayan bu ilaç; 100-200 ml alkol solüsyonu içinde 25-50 mg olarak uygulanır. Tedavi boyunca 600 mg aşılmamalıdır [2, 3]. Bu tedavi ile 172 hastalık bir seride T1 döneminde % 86, T2 döneminde % 48 ve T4 döneminde ise % 21 oranında tam remisyon elde edilmiştir [19]. Tedavi irritan reaksiyon görülene kadar ya da maksimum 6-8 hafta uygulanmalıdır [2, 3, 19].

Bir diğer tedavi yöntemi düşük doz radyoterapi olup sınırlı patch plak ve tümöral lezyonlar üzerine 2-4 Gy'lik fraksiyone dozlar halinde uygulanır [5].

E. b. radyoterapisi, patch, plak ve tümör evrelerindeki cilde sınırlı lezyonlarda, sadece palyatif olmayıp küratif de olabilen bir tedavidir [2, 3, 10, 11]. Burada kullanılan elektronların sadece üst dermise kadar penetre olması nedeniyle radyasyona bağlı sistemik yan etkiler görülmez. Bu yöntemle diğer tedavilere oranla remisyonu girme süresi daha kısa olmaktadır.

Total doz 2500-3500 rad şeklinde olup 3000 rad üzeri dozlarda daha iyi sonuç alınmaktadır. Tam remisyona için gereken süre ortalama 3 aydır. Tedavinin dezavantajı pahalı bir yöntem olmasıdır. En önemli yan etkileri radyasyon dermatiti, kalıcı alopesi ve kronik blefarittir. Tedavi sonrası remisyonda kalma süresi sınırlı plaklar için 3 yıldan fazla, jeneralize plaklarda ve eritrodermi döneminde 1 yıl, tümörlerde ise 6 aydan azdır. Bu nedenle PUVA veya meklortamin ile idame tedavi önerilmektedir[2, 3, 19].

Tüm bu tedavilerle uzun süreli remisyonlar sağlanabilmesine rağmen hastaların bir çoğunda relaps olmakta ve hastalık doğal seyri devam ettirmektedir.

CTCL'da sistemik tedavi uygulamaları, T4 döneminde, özellikle de internal tutulumun olduğu veya yüksek malignensili lenfomaya dönüşümün gözlemlendiği vakalarda ve daha çok palyatif amaçlı olarak kullanılmaktadır [2, 3, 5]. Ancak nadir de olsa T1 ve T2 döneminde de sistemik kemoterapi kullanılan vakalar olmuştur. Kemoterapötikler tekli ya da kombine şekilde uygulanabilirler. Kombine tedavilerle genellikle % 85'e varan parsiyel ve % 25 tam remisyon bildirilmişse de remisyonda kalış süreleri çok değişken olmaktadır. Sistemik tedavilerden başlıcaları sistemik kortikosteroid uygulaması mono veya polikemoterapiler, fotoferezis lökoferezis ve interferondur[2, 3, 10, 11, 18].

Tek başına uygulanan kemoterapötikler arasında meklorektamin, metotreksat, siklofosfamid, bleomisin, doksorubisin, klorambusil, vinkristin, aktinomisin-D ve etoposid-C yer almaktadır. Prednizon ile kombine edilebilen bu ilaçlardan klorambusil ve siklofosfamid günlük düşük doz tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır[3, 10, 11, 18].

Eritrodermik dönemdeki en etkin kemoterapötik tedavi olarak, sistemik klorambusil+prednizon kombinasyonu bildirilmiştir. Bu kombinasyon e.b radyoterapisi ile kombine olarak da uygulanabilir[5].

CTCL tedavisinde kullanılan polikemoterapi kombinasyonlarından başlıcaları COP, COPP, CHOP, CA-VOP ve BACOPP'tur. Bunlar arasında CHOP tedavisi diğer kombinasyonlara göre daha güvenli bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında agresif kemoterapilerin sağladığı remisyonlar daha hızlı ve sonuç daha kesin olmaktadır. Ancak her iki grup arasında sürvi açısından herhangi bir fark olmamaktadır [3, 5].

T4'de son yıllarda kullanılmakta olan en güncel tedavi yöntemlerinden birisi de fotoferezistir. Bu tedavide, 8-metoksipsöralen alındıktan sonra lökoferez uygulanan hastanın lökositleri, ekstrakorporal olarak UVA'ya maruz bırakılıp daha sonra tekrar dolaşıma geri verilir. Tedavi her ay ardışık 2 gün uygulanarak 6 ay sürdürülür. Tam remisyon elde edildikten sonra uygulama süresi azaltılarak kesilir [2, 3, 19]. % 75'e varan tam remisyon oranları ve 33 ay ve daha fazla süren remisyonda kalış süreleri bildirilmiştir[19].

Bir başka tedavi yöntemi olan lökoferezis, ileri dönem hastalarda özellikle de mm3'teki lökosit sayısı 50.000 ve üzerinde olduğunda, palyatif amaçlı olarak uygulanmaktadır[2, 3].

Son yıllarda kullanılmakta olan diğer tedavi yöntemleri arasında interferonlar, retinoidler, topikal fosfokolinler, pentostatin, fludarabin, difteri interlökini ve monoklonal antikorlar yer almaktadır. Fakat, deneme aşamasında olan bu tedavilere ait kür ve remisyon oranları henüz tam olarak bilinmemektedir [3, 19].

Bir çok araştırıcı erken dönemde tedavi edilen hastalarda uzun remisyon süreleri bildirmişlerdir, fakat hastalığın doğal seyri dikkate alındığında, tedavide ana hedef progresyonun önlenmesi ve iyi yaşam olanaklarının sağlanması olmalıdır[19].

KAYNAKLAR

- 1 Heald P.W., Edelson R. L.: Cutaneous T cell Lymphomas In: Moschella S. L., Hurley H. J. (eds). Dermatology, Third edition, Volume 2, W. B Saunders Company, Philadelphia, 1992, 1811-1828.
- 2 Heald P. W., Edelson R. L.: Lymphomas, pseudolymphomas and related condions. In: Fitzpatrick T. B., Eisen A.Z., Wolff K. (eds). Dermatology in General Medicine Fourth edition, Volume I, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1993, 1285-1307.
- 3 Pimpinelli N., Santucci N., Giannotti B.: Cutaneous Lymphoma: A clinically relevant classification. Int J Dermatol, 32: 695-700, 1993.
- 4 Falco O. B., Plewing G., Wolff H.H., Winkelmann R. K. In: Dermatology, Third edition, Springer-Verlag, Berlin, 1991, 1101-1802.
- 5 Phillips T. J., Douer I. S.: Recent advances in dermatology. New England Journal of Medicine, 326: 167-178, 1992.
- 6 Epstein E. H.: Mycosis fungoides: Clinical course and cellular abnormalities, J Invest Dermatol, 76: 103-106, 1980.
- 7 Lutzner M.: Ultrastructure of an abnormal cell in Sezary's Syndrome. Blood, 31: 719-723, 1968.
- 8 Aydemir E. H.: T hücreli deri lenfomalarının tedavisi. Memişoğlu H. R. Acar M. A., Aksungur V. L., Özpoyraz m. (eds). XIII. Ulusal Kongresi, II. Kitap, Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana, 1990,17-21.
- 9 Arnold H. L., Odom R.B., James W.D.: Diseases of the skin, Eight edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1986, 1736-1746.
- 10 Mac Kie R.M.: Lymphomas and Leukemias. In: Champion R.H., Burton T.L., Ebling F.J.G., Rook A.W. (eds), Textbook of Dermatology, Fifth edition, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1992, 2018-2025.
- 11 Tüzün Y., Aktunç E.: Parapsoriasis teriminin bugünkü yeri ve mikozis fungoidese dönüşebilen hastalıklar. Deri hastalıkları ve Frengi Arşivi. 22: 13-20, 1988.
- 12 Habif T.: Clinical Dermatology. Second edition. The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1990. 540-543.
- 13 Tappeiner J., Gschnoel F.: Diagnose., Differential diagnose und therapie der Mycosis fungoides. Der Hautarzt 29: 47-51, 1978.
- 14 Lutzner M. A.: The identify and treatment of the lymphoma mycosis fungoides. XIII. Cong. Int. Dermatol. München. 1967. Springer-Verlag, Berlin, 1968, 720-728.
- 15 Blaylock W. K.: Mycosis fungoides. In: Demis J.D., Crounse R. G., Dobson R.L., Mc Guire J. (eds). Clinical Dermatology, Volume 4, Harper and Row Publications, Hagerstown, 1972, 11-20.
- 16 Lever W. F., Schaumburg-Lever G.: Histopathology of the skin, Seventh edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1990, 846-862.
- 17 Greenwald E.S.: Cancer Chemotherapy, Second edition. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1973. 101-102.
- 18 Herrmann J.J., Kuzel T.M., Rosen S.T., Roenigk H.H.: Proceedings of the second international symposium on cutaneous T cell lymphoma. J Am ACAD Dermatol, 31: 819-822, 1994.
- 19 Hoppe R. T., Cox R. S., Fuks Z. et al: Electron-beam therapy for mycosis fungoides: The Stanford University experience. Cancer Treat Rep, 63: 691-700, 1979.