

Hipopigmente Mikozis Fungoides: Olgu Sunumu

Emine Derviş*, Kadriye Koç*, Deniz Balaban*, Gülay Akalın**

* SB Haseki Eğitim Hastanesi Dermatoloji Kliniği

** SB Haseki Eğitim Hastanesi Patoloji Kliniği

Özet

Mikozis fungoides'in (MF) nadir bir tipi olan hipopigmente MF genellikle gençlerde ve kahverengi-siyah derili kişilerde görülür. Yaygın hipopigmente makülleri ile birkaç yama lezyonu olan ve histopatolojik tetkik sonucu MF tanısı konan 35 yaşında bir kadın olgu, hipopigmente MF in beyaz ırkta çok nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mikozis fungoides, hipopigmente

Derviş E, Koç K, Balaban D, Akalın G. Hipopigmente mikozis fungoides: olgu sunumu. TÜRKDERM 2004; 38: 286-290

Summary

Hypopigmented Mycosis fungoides (MF) is a rare variant of MF that usually has a predilection for young individuals with black-dark complexion. We present a 35-year-old woman in whom widespread hypopigmented macules and a few patches developed as the initial clinical feature of MF. Histopathological examination confirmed the diagnosis. Hypopigmented MF must now be included in the differential diagnosis of hypopigmented macular lesions not only in black or dark-skinned patients but also in white patients.

Key Words: Mycosis fungoides, hypopigmented

Derviş E, Koç K, Balaban D, Akalın G. Hypopigmented mycosis fungoides: case report. TÜRKDERM 2004; 38: 286-290

Mikozis fungoides (MF) T lenfositlerden kaynak alan malin bir neoplazidir. Kronik, yavaş ilerleyen bir hastalık olup yama lezyonlar, infiltrate plaklar, tümörler ve eritrodermi şeklinde değişik evrelere ait belirtiler gösterebilir. MF genellikle pruritusun eşlik ettiği düz yamalarla başlar. Erken yama evrede 1-5 cm. veya üstü çapta, eritemli, hafif kepekli, çoğunlukla maküler, nadiren hafif infiltrate, bazen atrofik yüzeyle olabilen lezyonlar görülür. Lezyonlar yuvarlak veya ovoid, bazen anüler, polisiklik, arkiform şekiller gösterebilir. Renkleri turuncudan morumsu kırmızıya değişebilir. Karın alt kısmı, kalçalar, bacakların üst kısımları ve göğüs belirtilerin sık görüldüğü yerlerdir. Bu evre belirtileri ekzemayı hatırlatır. Erken yama evrenin yukarıda tanımlanan klasik görünümü dışında daha nadir görülen bazı tipleri de vardır. Bunları verüköz veya hiperkeratotik tip, hipopigmen-

te tip, pigmente purpuraya benzeyen lezyonlar, veziküler, bülloz veya püstüler tipler olarak sıralayabiliriz^{1,2}.

Erken yama evre MF in nadir tiplerinden olan bir hipopigmente MF olgusu ülkemiz kaynaklarında pek tanımlanmamış olması nedeniyle sunulmuş ve hastalığa ilişkin bilgiler gözden geçirilmiştir.

Olgu Sunumu

Otuzbeş yaşında, kadın hasta vücudundaki beyaz lekeler nedeniyle kliniğimize başvurdu. İlk kez 2 yıl önce sağ bacak üst kısmında şikayet vermeyen beyaz bir leke oluşmuş ve zamanla üzerindeki kıllar dökülmüştü. Son 1 sene beyaz lekeler hızla bacaklara ve gövdeye yayılmaya başlamış ve birkaçının üzerinde kırmızı kepekli alanlar ortaya çıkmıştı.

Alındığı Tarih: 01.04.2003 **Kabul Tarihi:** 04.07.2003

Yazışma Adresi: Dr. Emine Derviş, Sarıgül Laleli Cad. No: 3/5 Gaziosmanpaşa-İstanbul, e-mail: eminedervis@hotmail.com

Hastanın dermatolojik muayenesinde tüm vücutta dağınık yerleşimli, çoğunun çapları 5-10 cm arasında değişen, bir kısmı birleşerek daha büyük alanlar oluşturan asemptomatik, kılsız çok sayıda hipopigmente makül görüldü. Lezyonlarda his kaybı yoktu. İki sağ uylukta (ön yüz ve lateralde) biri sol göğüste olmak üzere 3 yerde hipopigmente maküller üzerinde 3-4 cm. çaplı eritemli, ince pitiriyazik skuamli yama tipi lezyonlar vardı (Şekil 1).

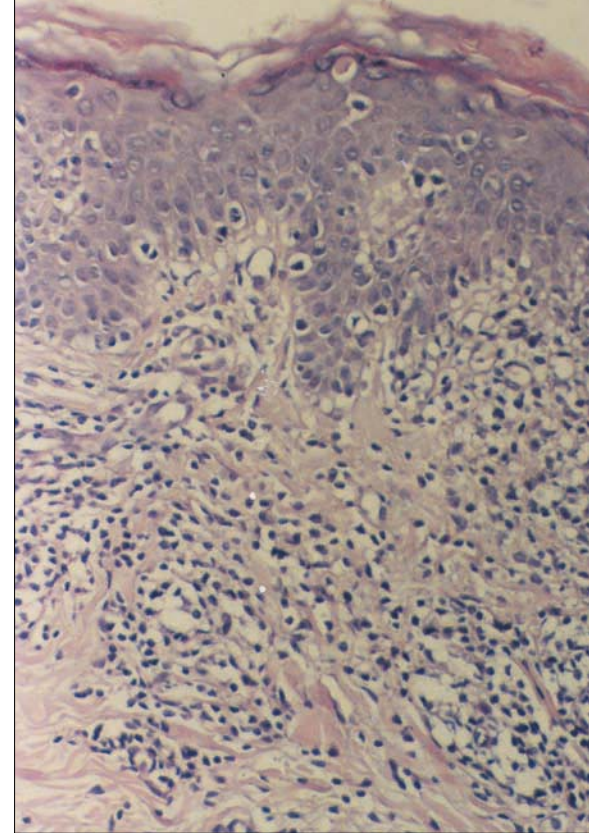
Biri hipopigmente alandan diğeri eritemli skuamli alandan olmak üzere 2 ayrı yerden punch biyopsi örneği alındı. Her iki biyopsinin histopatolojik inceleme sonuçları benzerdi. Epidermiste epidermotropizm gösteren atipik lenfoid hücreler ile yer yer Pautrier mikroabseleri saptandı. Dermal lenfositik infiltrasyon atipik lenfoid hücrelerden oluşmaktaydı. Atipik lenfoid hücrelerde nüvelerde irileşme, hiperkromazi ve çekirdek membran düzensizliği vardı (Şekil 2). İmmünohistokimyasal incelemede lenfoid hücreler CD4(+), CD8(-) bulundu (Şekil 3). Hastanın sistemik muayenesinde, rutin kan ve idrar tetkiklerinde, periferik yaymasında, PA akciğer grafisinde, batin ultrasonografisinde bir özellik yoktu. Olgumuz klinik ve laboratuvar özellikleriyle Evre I B MF olarak değerlendirildi.

Hastaya başlangıç dozu 0,5 j/cm² olmak üzere haftada 3 kez PUVA tedavisi başlandı, toleransına göre doz arttırmaları yapıldı. Toplam 83 j/cm²'ye ulaşıldığında (3.5 aylık bir sürede) hipopigmente alanlar silinmeye başladı. 150 j/cm² total doza ulaşıldığında (5.5 ay) lezyonlar görülmez oldu ve değişik

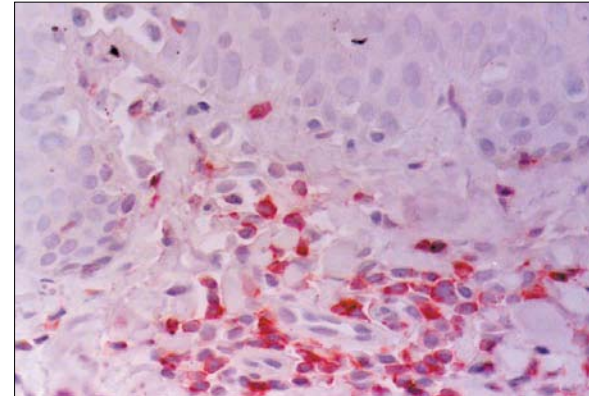


Şekil 1: Sağ bacak dış yüzünde hipopigmente maküller ve eritemli skuamli yama lezyon.

bölgelerden alınan biyopsi incelemelerinde MF'e ait hiçbir bulgu saptanmadı. Hasta 1 yıldır idame tedavisindedir ve yeni lezyonu yoktur (Total doz: 281.5 j/cm²).



Şekil 2: Epidermotropizm ve dermal atipik lenfoid hücre infiltrasyonu (HEEx 200).



Şekil 3: İmmünohistokimyasal incelemede CD4 pozitifliği (x400).

Tartışma

MF de pigmentasyon değişmeleri denince poikiloderma atrofikans vaskülar veya MF lezyonları tedavi ile gerileyen hastalarda görülen hipo-hiperpigmentasyon akla gelir. Buna karşılık MF de ilk belirti olarak hipopigmentasyon sık görülebilen bir klinik görünüm değildir. Bu yüzden, Ryan ve ark. (1973) ile Smith & Sammon (1978) hipopigmentasyonları olan ve histopatolojik incelemede MF tanısı konan ilk olguları tanımladıklarında çok üzerinde durulmamıştır³. Ancak 1982'de yayınlanan hipopigmente MF tanılı olgu serileri dikkat çekmiş ve zaman içinde bu tanı yerleşmiştir^{3,4}.

Bugüne kadar yayınlanmış hipopigmente MF olgularını araştırdığımızda 75 olguya ulaşabildik ve bu kaynaklardan yol açarak hipopigmente MF in özelliklerini gözden geçirdik³⁻¹⁹. Bu taramada hipopigmente MF'li olguların çoğunda lezyonların yaşının 2.-4. on yıllarında ortaya çıktığı görüldü³⁻¹⁸. Klasik MF in genellikle orta yaşın üstündeki bireylerde görüldüğünü dikkate alırsak², hipopigmente MF klasik MF'e göre daha erken yaşlarda görülmektedir. Bildirilmiş olguların yaklaşık 1/3 ünde hastalık 20 yaşından önce başlamıştı^{6,9,11,13,14,16,18,19}. Ülkemizden de Gülekon ve arkadaşları tarafından III. Çukurova Dermatoloji günlerinde 11 yaşında erkek bir hipopigmente MF olgusu sunulmuştur¹⁹. Hipopigmente MF'te cins ayrımı bildirilmemektedir^{6,8,12,13,16,17}. Ancak son bildirilen serilerden birinde (15 olguluk) kadın hasta sayısı daha fazla bulunmuştur¹⁸.

İlk hastalık belirtilerinin çıkışı ile hastalara tanı konması arasında uzun bir latent dönem vardır. Bu latent dönem 7 hastalık bir seride 5.5 yıl, 9 hastalık bir seride 9,2 yıl, 30 hastalık bir seride 6.3 yıl olarak bildirilmişti^{12,17}. Ancak bu süreler klasik MF erken evre latent döneminden (6,1 yıl) pek farklı görülmemektedir¹.

Hastaların çoğu kahverengi-siyah tene sahip olup Uzakdoğu, Latin Amerika ve Afrika kökenliydi. Toplam 9 beyaz olguya rastlayabildik^{5,7,9,10,11,18,19}. Bizim olgumuz da nadir görülen beyaz ırktan olma özelliği göstermektedir.

Hipopigmente MF klinik olarak yalnızca hipopigmente alanlar halinde görülebileceği gibi eritemli, ince skuamli, bazen atrofik, bazen hafif infiltrate, pruritik yama ve plaklarla birlikte görülebilir¹⁷. Ulaşabildiği-

miz 75 olgunun 29 unda dermatolojik özellikler net olarak tanımlanmamıştı. Deri bulguları iyi tanımlanmış olgulardan 25 inin sadece hipopigmente makülleri, 21'inin ise hipopigmente makülleri yanısıra yama ve plak tarzı lezyonları vardı³⁻¹⁹. Bizim olgumuzda da hipopigmente maküllere ilave olarak 3 bölgede eritemli ince skuamli yama lezyonlar görüldü.

Hipopigmente maküllerin görüldüğü bu hastalığın ayırıcı tanısında vitiligo, tinea versikolor, postenflamatuvar hipopigmentasyon, lepra, sifiliz, pitiriazis likenoides kronika gibi hipopigmentasyon yapabilen diğer hastalıklar düşünölmeli ve gerekli laboratuvar incelemeler yapılmalıdır¹⁷.

Olgumuzda olduğu gibi klasik MF histopatolojisinin görüldüğü durumlarda (anormal lenfositler, epidermotropizm ve Pautrier mikroabseleri) tanı zorluğu söz konusu değildir. Ancak erken yama evrede histopatolojik kriterler yetersiz kalırsa PCR gibi moleküler biyoloji tekniklerinden yararlanılabilir. T hücre reseptör (TCR)- zincir geninin genotipik analizi lenfosit klonal topluluğunu tanımlamada yararlı olabilir¹⁶.

Hipopigmente MF tanısında immunofenotipik hücre marker incelemelerinin kullanımı ve değeri halen tartışmalıdır¹². Bazı çalışmalarda lenfoid hücrelerin immunofenotipik analizi klasik MF'teki gibi CD 4+ T hücrelerini gösterir^{6,11,17,19}. CD7 antijeninin nisbi bir kaybı^{6,16} veya normal CD4/CD8 oranları^{8,16} bildiren çalışmalar da vardır. Son yapılan immunohistokimyasal çalışmalardan birinde 15 hipopigmente MF olgusunun 9'unda belirgin CD8 hücre hakimiyeti bildirilmiştir¹⁸.

Hipopigmente MF te CD8 T hücrelerinin daha yoğun olduğunu gösteren çalışmalar sonucu, bazı yazarlar bu hücrelerin hastalık süreci üzerine immunoregulator ve supressif etki sağlayabileceğine ve bu durumun tanıdan önceki uzun öyküyü izah edebileceğine dair varsayımlarda bulunmuşlardır²⁰. Ancak hipopigmente MF'te CD8 T hücrelerinin baskınlığının prognoza etkisi hakkında yorumlar hala çok çelişkilidir¹⁸. Bizim olgumuzda yapılan immunohistokimyasal incelemede lenfoid hücreler klasik MF'te olduğu gibi CD4 pozitifliği göstermiştir.

Hipopigmente MF'te pigment bozukluklarının mekanizması halen tartışmalı olup belirli bir yere oturulamamıştır. Melanositlerde dejeneratif değişmele-

rin, keratinositlerde sitoplazmik vakuolizasyonun ve melanozomlarda tam olmayan melaninizasyonun gösterildiği elektronmikroskopik bir çalışma sonucu inflamasyon sırasında oluşan hücre hasarına karşı nonspesifik bir cevap olarak hipopigmentasyonun ortaya çıktığı yorumu yapılmıştır³. Bir başka çalışmada Goldberg ve arkadaşları melanositlerden keratinositlere melanozom transferinde bir defekt olduğunu ileri sürmüşlerdir²¹. Diğer bir varsayım da lezyonal lenfositlerin melanogenez sürecini inhibe eden faktörler salgıladığıdır¹⁰.

Yama evresi MF tedavisinde topikal steroidler, topikal nitrojen mustard, topikal karmustin, UVB ve PUVA tedavileri önerilmektedir^{1,2}. Yayınlanmış hipopigmente MF'li olgularda tedavi olarak en sık PUVA ve nitrojen mustardın kullanıldığı görüldü. Tedavi takibinin yapıldığı çalışmalarda klasik MF evre I deki gibi bu tedavilere iyi cevap alındığı ama sık relapslara rastlandığı bildirilmekteydi^{12,17}. Biz hastamıza uyguladığımız PUVA tedavisinden tam iyileşme şeklinde bir cevap elde ettik. Birbuçuk yıllık izleme sürecinde relapsla karşılaşmadık.

Hipopigmente MF'li olgu sayısı az olduğu için prognoz tam bilinmemektedir. Ancak yayınlanmış olgular arasında 2 ölüm bildirimine rastladık. Biri 64 yaşında beyaz bir kadındı. Başvurusundan 2 yıl sonra multipl eritematoz papüller ve lenf nodu tutulumuyla kaybedilmişti⁵. Diğeri 56 yaşında zenci bir kadındı. Bu hasta da başvurusundan 2 yıl sonra generalize eritematöz plak, nodül ve tümörlerin ortaya çıkışıyla kaybedilmişti¹⁷.

Ülkemizde hipopigmente MF sayısının azlığının aşğıdaki nedenlerle ilgili olabileceğini düşünüyörüz.

1. Hipopigmente MF tanısı almış hastaların bildirilmemiş olması.
2. Beyaz ırkta çok nadir olduğu için gerçekten ülkemizde çok az rastlanıyor olması.
3. Hastaların beyaz lekeleri şikayet vermedikleri sürece ihmal etmeleri ve bu nedenle bir hekime gitmemeleri.
4. Hipopigmentasyon yapabilen diğör hastalıkların tanısını almaları (özellikle vitiligo ve çocukluk döneminde pitiriazis alba).

Sonuç olarak hipopigmentasyona sebep olan hastalığın tanısı netleşmemiş ise ve uygun görülen bir tedaviye rağmen hipopigmentasyon kalıcı oluyor veya giderek artıyorsa, hastanın biyopsi tekrarları ile izlenmesini önerebiliriz.

Kaynaklar

1. Heald PW, Edelson RL: Cutaneous T cell lymphomas. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5. baskı. New York, Mc Graw-Hill, 1227-1250.
2. Odom RB, James WD, Berger TG: *Andrews' Diseases of the Skin*. 9. baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000;920-929.
3. Breathnach SM, Mc Kee PH, Smith NP: Hypopigmented mycosis fungoides: report of five cases with ultrastructural observations. *Br J Dermatol* 1982;106:643-649.
4. Zackheim H, Epstein E, Grekin D, et al.: Mycosis fungoides presenting as areas of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:340-345.
5. Sigal M, Grossin M, Laroche LL, et al: Hypopigmented mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:453-454.
6. Whitmore SE, Simmons-O'Brien E, Rotter FS: Hypopigmented mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1994;130:476-480.
7. Amichai B, Grunwald MH, Avinoach I, Halevy S: Hypopigmented mycosis fungoides in a white female. *J Dermatol* 1996;23:425-426.
8. Lambroza E, Cohen SR, Phelps R, et al: Hypopigmented variant of mycosis fungoides: demography, histopathology and treatment of seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:987-993.
9. Landro AD, Marchesi L, Naldi L, Motta T, Cainelli T: A case of hypopigmented mycosis fungoides in a young Caucasian boy. *Pediatr Dermatol* 1997;14:449-452.
10. Robert C, Moulouguet I, Baudot N, et al: Hypopigmented mycosis fungoides in a light-skinned woman. *Br J Dermatol* 1998;139:341-343.
11. Grunwald MH, Amichai B: Localized hypopigmented mycosis fungoides in a 12-year-old caucasian boy. *J Dermatol* 1999;26:70-71.
12. Akaraphanth R, Douglass MC, Lim HW: Hypopigmented mycosis fungoides: Treatment and a 6 _year follow-up of 9 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:33-39.
13. Zackheim HS, McCalmont TH, Deanovic FW, Odom RB. Mycosis fungoides with onset before 20 years of age. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:557-562.
14. Neuhaus IM, Ramos-Caro FA, Hassanein AM: Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence. *Pediatr Dermatol* 2000;17:403-406.
15. Choe YB, Park KC, Cho KH.: A case of hypopigmented mycosis fungoides. *J Dermatol* 2000;27:543-546.

16. Qari MS, Li N, Demierre MF: Hypopigmented mycosis fungoides: Case reports and literature review. *J Cutan Med Surg* 2000;4:142-148.
17. Stone ML, Styles AR, Cockerell CJ, Pandya AG: Hypopigmented mycosis fungoides: A report of 7 cases and review of the literature. *Cutis* 2001;67:133-138.
18. Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LJ, McCalmont TH: Hypopigmented mycosis fungoides, frequent expression of a CD8 + T-Cell phenotype. *Am J Surg Pathol* 2002;26:450-457.
19. Gülekon A, Özsoy E, Gürer MA, Ataoğlu Ö: Adelasan döneminde hipopigmente mikozis fungoides. III. Çukurova Dermatoloji günleri kitabı. Ed. Memişoğlu HR, Acar MA, Aksungur VL, ve ark. Adana, Çukurova Üniversitesi basımevi, 2002;365-369.
20. Rustin MHA, Griffiths M, Ridley CN. The immunopathology of hypopigmented mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 1986;11:332-339.
21. Goldberg DJ, Schinella RS, Kechijian P: Hypopigmented mycosis fungoides speculation about the mechanism of hypopigmentation. *Am J Dermatopathol* 1986;8:326-330.