

## DERMATOLOJİDE T HÜCRE RESEPTÖR GEN REARRANJMANI

Emel Çalikoğlu\* • Rana Anadolu\*\*

### ÖZET

Moleküler genetik tekniklerinin dermatoloji alanında kullanılmaya başlaması, etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir çok hastalığın etiopatogenezinin aydınlatılmasında, tanısı ve tedavisinde yeni yaklaşımları beraberinde getirmiştir. T hücre reseptör(THR) gen rearranjanının saptanması, lenfoid klonalite hakkında bilgi vermekte ve malignite kriteri olarak kabul edilmemektedir. Bu derlemede, THR gen rearranjanı ve dermatolojideki kullanım alanları değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** T hücre reseptör gen rearranjanı

### SUMMARY

**T Cell Receptor Gen Rearrangement in Dermatology**  
Molecular genetic studies have brought out new considerations in dermatology about the diagnosis, treatment and aetiopathogenesis of some diseases with unknown etiology. The detection of T cell receptor(TCR) gen rearrangement demonstrates lymphoid clonality and this is not necessarily always sign of malignancy. In this manuscript, TCR gen rearrangement in dermatology is reviewed.

**Key Words:** T cell receptor gen rearrangement

İmmünolojik sistemde görevli olan ve lenfoproliferatif hastalıkların oluşumunda sorumlu T ve B hücreleri, yüzeylerinde T hücre ve immünglobulin reseptörleri taşırlar. Bu reseptörler, immünglobulin(Ig) ve T hücre reseptör(THR) genleriyle kodlanırlar. Çeşitli antijenik sitümlusların etkisiyle bu genlerde farklı rearranjanlar oluşmaktadır. Bu gen rearranjanlarının saptanması, hücre orijini ve klonalitesi hakkında bilgi vermektedir. Bu nedenle, lenfoproliferatif hastalıkların sınıflandırılmasında gen rearranjanlarından faydalanılması gündeme gelmiştir(1).

1983 yılında, immünglobulin reseptör gen rearranjanı ile ilgili moleküler düzeydeki ilk çalışmalar, B hücreli malignitelerin sınıflandırılmasında kullanılmıştır. 1985 yılında, T hücre gen reseptör rearranjanını, T hücreli lösemi/lenfoma'ların klinik göstergesi olarak bildirilmiştir (2).

### T HÜCRE BİYOLOJİSİ

T lenfositler, hücrel immün sistemin ana hücreleridir. Bu hücreler, fetusta karaciğer, yolk sak, dalak gi-

bi organlarda bulunan pluripotent hematopoetik ana hücrelerden oluşmaktadır. Bu ana hücreler, aynı zamanda B lenfosit, eritrosit, megakaryosit ve granülosit yapımına da neden olmaktadır. Embriyonik hayatta ana hücrelerden kaynaklanan büyük lenfoblastik hücreler, timusa doğru hareket ederler. Timusta matürasyona uğrayan lenfositler, buradan ayrılırken, T-yardımcı/indükleyen(CD4+) ve ya T-sitotoksik/T-süpresör(CD5+ / CD8+) hücre özelliklerini kazandıktan sonra periferik kana ve lenfoid sisteme katılırlar (3).

T lenfositleri, yabancı antijenleri, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan major histokompatibilite (MHC) kompleksiyle birlikte, THR aracılığı ile tanımlanmaktadır(2,3). Moleküler genetik tekniklerinden faydalanılarak, THR'ünün bir zincirini kodlayan iki çift komplementer DNA(cDNA) olduğu gösterilmiştir. Bu DNA'nın sentezlendiği protein sekansları, immünglobulin hafif zincirin değişken(V), ara(J) ve sabit(C) parçaları ile ileri derecede benzemektedir. Araştırmalar sonucunda THR reseptör ve Ig genlerinin aynı organizasyonlarda olduğu ve aynı değişikliklere uğradığı gösterilmiştir(3).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

### THR'ÜNÜN YAPISI

45-50 kd ağırlığındaki  $\alpha$  ünitesi, 40-45 kd ağırlığındaki  $\beta$  ünitesi, 55 kd ağırlığındaki  $\gamma$  ünitesi ve 40 kd ağırlığındaki  $\delta$  ünitesi olmak üzere, THR'ünün dört glikoprotein alt grubu tanımlanmıştır(2,3). Periferik kan ve lenfoid dokularda bulunan T lenfositlerinin THR'lerinin büyük çoğunluğu  $\alpha$  ve  $\beta$  alt gruplarını içermektedir. Öte yandan %1-5 oranındaki, doğal öldürücü sitotoksik hücrelere benzer aktivitedeki T hücrelerinin reseptörleri,  $\gamma$  ve  $\delta$  alt gruplarını içermektedir(2,3).

### Ig RESEPTÖRÜNÜN YAPISI

İmmünooglobulin B lenfositlerin yüzeyinde bulunan çok sayıda alt ünite içeren bir glikoproteindir. THR' ünden farklı olarak Ig reseptörü serbest antijeni tanıma özelliğine sahiptir. İki tane hafif (IgL) ve iki tane ağır ( IgH) zincir içermektedir. Her zincirin V, D (sadece ağır zincirde), J, C bölgeleri vardır. B hücre gelişimi sırasında Ig L rearranjmanını, IgH rearranjmanını izlemektedir(2).

### GEN REARRANJMANIN TESPİT EDİLMESİ

**Southern Blot:** THR veya Ig reseptör rearranjmanının saptanmasında, ilk kullanıma giren ve en yaygın olarak kullanılan teknik, Southern Blot analiz (SBA) yöntemidir. Bu yöntemle DNA içeren gen fragmanları, artırma teknikleri ile tanımlanmaktadır. Öncelikle DNA dokulardan ekstrakte edilmekte, daha sonra bakteriyel restriksiyon enzimleri uygulanmaktadır. Bu şekilde, spesifik DNA parçaları ayrılmaktadır. Bu parçalar, jel elektroforez yöntemi ile boylarına göre ayrıldıktan sonra, jelden membran yapısında bir filtreye aktarılmaktadır. Daha sonra filtre, hedef gene bağlanma (hibridizasyon) yeteneğindeki problemlerle karşılaştırılmaktadır. Poliklonal bir lenfosit infiltrasyonunun söz konusu olduğu durumlarda, herhangi bir rearranjman diğerine göre daha dominant olmadığı için, rearranjmana uğramış band görülmezken, monoklonal bir hastalık söz konusu ise (Ig ve ya THR) tek bir band tespit edilmektedir(2). Bu yöntemin sensitivitesi %1-5 dolaylarındadır. Yani 100 hücreden birinde rearranjman olduğunda bu durum saptanabilmektedir(2, 3).

**PCR:** Rearranjmanların tespitinde kullanılan ikinci teknik, PCR analiz yöntemidir. Bu yöntemde, DNA sekanslarını tanıyan oligonükleotid primerleri, hedef genin her bir bölgesine uygulanır. Sonuçta, başlayan in vitro polimerizasyon sonucunda hedef genin bir çok kopyası elde edilmiş olur. SBA yöntemi ile karşılaştırıldığında, bu teknikle sensitivite 10-1000 kez daha fazla olmaktadır. PCR analizi, bu alanda klon spesifik (T ya da B hücre klonları) problemler kullanılarak da yapılabilmektedir. Klonalitenin belirlenmesinde büyük önem taşıyan bu yöntem, spesifik rearranjmanların tespit edilmesinde SBA'nın yerine geçmeye başlamıştır(2).

PCR analizi, bu alanda klon spesifik (T ya da B hücre klonları) problemler kullanılarak da yapılabilmektedir. Klonalitenin belirlenmesinde büyük önem taşıyan bu yöntem, spesifik rearranjmanların tespit edilmesinde SBA'nın yerine geçmeye başlamıştır(2).

Sonuçta, tek başına Ig reseptör rearranjmanının saptanması mevcut hastalığın B hücre kökenli olduğunu gösterirken, Ig reseptör gen rearranjmanı olmadan THR gen rearranjmanı saptanması, T hücre infiltrasyonunu gösterir. Pek çok mikozis fungoides(MF)'li olguda hem IgH hem de THR gen rearranjmanı saptanabilmektedir (2,3).

THR  $\gamma$  gen rearranjmanları,  $\beta$  ve  $\alpha'$  ya göre daha az spesifiktir. Bu rearranjmanlar, hem T hem de B hücre infiltrasyonu ile karakterize durumlarda saptanabilmektedir(2).

Sezary sendromu(SS) ve MF tanısı alan olgularda, THR rearranjmanının saptanamadığı durumlarda, tekniğin sensitivitesinden daha az miktarda materyal kullanıldığı, yetersiz restriksiyon enzimi kullanılmış olabileceği, THR  $\beta$  gen rearranjmanı araştırılıyorsa,  $\beta$ 'nin derinde yerleştiği durumlarda,  $\gamma$  veya  $\delta$  gen rearranjmanının saptanabileceği ve kromozomal kaybın söz konusu olabileceği akılda tutulmalıdır(3, 4)

### LENFOPROLİFERATİF VE REAKTİF İNFİLTRASYONUN BELİRLENMESİNDE THR GEN REARRANJMANI

THR reseptör gen rearranjmanı, dermatolojide hastalıkların tanısı, orijini, etiopatogenezi, evrelendirilmesi, rezidüel hastalığın belirlenmesi ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Belirtilmesi gereken en önemli nokta, THR reseptör gen rearranjmanının lenfoid klonaliteyi belirlediği ama malignite kriteri olmadığıdır(2).

"Lenfoproliferatif" terimi, belli bir hücre klonalitesi gösteren lenfoid infiltrasyonu ifade etmektedir. THR gen rearranjmanının gösterilmesiyle, bir hastalığın reaktif ya da lenfoproliferatif olduğuna karar verilebilmektedir. Çalışmalar sonucunda, kutanöz T hücreli lenfoma, adult T hücreli lösemi/lenfoma, periferik T hücreli lenfoma, pajetoid retikülozis, granülatöz gevşek deri sendromu, regrese olan atipik histiositoz, histiositik pajetoid pannikülit, lenfomatoid papillomatöz, primer foliküler musinoz, PLEVA, lenfositoma kutis gibi dermatolojik hastalıklarda TCR gen rearranjmanı saptanmıştır. Bu nedenle bu hastalıklar, "lenfop-

roliferatif infiltrasyon" olarak değerlendirilmektedir. Öte yandan klonal T hücre popülasyonunun saptanmadığı, fenitoinin indüklediği psödolenfoma, liken planus, allerjik kontakt dermatit, pitriasis rozea, kronik ekzema gibi dermatozlar "reaktif infiltrasyon" olarak kabul edilmektedir(2).

### KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMALARDA THR GEN REARRANJMANI

Kutanöz T hücreli lenfoma(KTHL), CD4 fenotipindeki, malign, yardımcı T lenfosit klonundan kaynaklanan T lenfositlerin oluşturduğu hastalık grubunu ifade etmektedir. Hastalığın % 65'ini, en yaygın formları MF ve Sezary sendromu olmak üzere, primer kutanöz lenfomalar oluşturmaktadır. Diğer KTHL varyantları ise pagetoid retikülozis, CD8+T hücreli lenfoma, granülatöz gevşek deri sendromu, adult T hücreli lösemi/lenfoma, periferik T hücreli lenfoma, CD30+(Ki-1+) büyük hücreli anaplastik lenfoma ve lenfomatoid granülatosis olarak sıralanabilir(5). Büyük plaklı parapsoriasis ve foliküler musinoz gibi KTHL prekürsörü olan hastalıkların varlığında tanı oldukça güç olmaktadır(4).

KTHL'nin etyopatogenezinde, kronik antijenik sitümlasyon suçlanmaktadır. Bu antijenik sitümlasyon, bilinmeyen bir nedenle, T hücrelerinde malign bir klonal artışa yol açmaktadır. Tanıda, rutin histopatoloji, immünohistokimya ve THR gen rearranjmanı tekniklerinden faydalanılmaktadır(5). PCR yönteminin gelişmesiyle birlikte, erken dönemde olan MF'lerde bile, histopatolojinin tanı koydurucu olmadığı durumlarda, THR gen rearranjmanı ile tanı koyulabilmektedir (5,6,7).

Ancak THR gen rearranjmanı, benign lenfoproliferatif hastalıklarda da saptanabilmektedir(5). Lenfoproliferatif hastalıkların bazılarının MF'le birlikteliği bildirilmektedir. Klonal rearranjmanın gösterilmesinin malign neoplazi ile eşanlı olmadığı ama maligniteye dönüşebilecek, anormal hücre proliferasyonunu gösterdiği düşünülmektedir(4). Bu düşünceden yola çıkılarak, bilinmeyen kronik antijenik sitümlasyonun T hücrelerinde proliferasyona neden olduğu, eğer vücut savunma sistemleri bu proliferasyonu durdurabilirse, fenomenin spontan olarak gerilediği, ama eğer proliferasyon engellenemezse malignite gelişiminin görülebileceği görüşü savunulabilir.

#### 1. MF, Sezary Sendromu ve THR Gen Rearranjmanı

MF'de THR gen rearranjmanı, evrelendirme ve prognozun belirlenmesinde histopatolojik yöntemlere

yardımcı olarak kullanılabilir. MF'te monoklonal hücreler önce deride belirir. Plak ve tümör oluşumundan sonra lenf nodu, ardından da periferik dolaşıma yayılır. Hastalık monoklonal hücrelerin dağılımı ile deriden yayılarak sistemik özelliğini kazanmaktadır(1). MF'te lenf nodu tutulumu, ekstrakutanöz yayılımın ilk klinik belirtisidir. MF'li bir hastada lenf nodu tutulumunun saptanması kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir(6,7). Fakat erken dönemde lenf nodu tutulumunun histopatolojik olarak saptanması oldukça güçtür. Yapılan çalışmalarda, histopatolojik değerlendirmede, sadece kısmi ya da tam lenf nodu tutulumunun prognostik kriter olarak kabul edilebileceği ve MF'in evrelendirilmesinde, lenf nodunun TCRβ gen rearranjmanı ile değerlendirilmesinin daha objektif olduğu savunulmuştur(6). THR β gen rearranjmanı ile MF'te erken dönemde lenf nodu tutulumu saptanabilmektedir(8,9). Bakels ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, birinci kategori( Genişlemiş lenf nodu var ama MF tutulumu yok), üçüncü kategori(lenf nodunda parsiyel silinme) ve dördüncü kategori (lenf nodunda total silinme) ve THR gen rearranjmanının saptanması prognoz ve tedavi yaklaşımı açısından histolojik değerlendirmeye ek bir yarar sağlamadığı ama ikinci kategori(lenf nodunda erken MF tutulumu)' de THR rearranjmanının saptanmasının prognozu değiştirdiğini gösterilmiştir. Bu nedenle yazarlar, ikinci kategoride mutlaka THR gen rearranjmanın yapıp, klonal hücre saptandığı durumlarda tedavide sistemik kemoterapi gibi daha agresif tedavi alternatiflerinin kullanılması gerektiğini savunmuşlardır(6).

Kern ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, lenf nodu tutulumu, THR gen rearranjmanı ile değerlendirilmiş ve hastaların klinik seyri ile karşılaştırılmıştır. Yazarlar, erken dönemlerdeki MF'li olguların bir kısmında da lenf nodunda THR gen rearranjmanı saptamışlar ve bu durumun saptandığı olgularda prognozun daha kötü olduğunu göstermişlerdir. Öte yandan LN3 LN4 lenf nodu tutulumu olanlarda THR gen rearranjmanının saptanmaması iyi prognostik kriter olarak değerlendirilmiştir(7).

KTHL' sı olan olgularda bir diğer kötü prognostik kriter, periferik kanda hastalığın saptanmasıdır(10,11). Yapılan çalışmalarda, periferik kanda dolaşan klonal T hücreleri, ileri dönem MF ve SS'da saptanmıştır. Ancak, evrelendirmeden bağımsız olarak, erken evrelerdeki bazı MF' lerde, periferik kanda tutulum görülebileceği gösterilmiştir. Muche ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, erken dönem MF'ler de dahil olmak üzere,

KTHL' sı olan olgularda, yüksek oranda periferik kanda dolaşan T hücre klonları olduğunu THR gen rearranjanından faydalanarak göstermişlerdir. Bu durum, bazı olgularda var olduğu düşünülen ve prognozu etkileyen erken hematolojik yayılım varlığı görüşünü desteklemektedir (11).

Erken dönem lenf nodu tutulumu olmayan, %1-5'in altında Sezary hücresi olan MF'li olgularda THR  $\beta$  rearranjanı saptanırken, %67'nin üzerinde Sezary hücresi olan bir olguda ise THR rearranjanı saptanmamıştır. Bu durum, neoplastik olmayan, reaktif Sezary hücrelerinin MF'li hastaların periferik kanında bulunabileceği görüşü ile açıklanmaktadır(2).

Sezary sendromunun erken dönemlerinde, mevcut eritrodermi tablosunun ilaç erüpsiyonları ya da kronik dermatitten ayırımı güç olmaktadır. Tanı için kullanılan, dolaşan Sezary hücre yüzdesi hakkında konsensus yoktur. Bazı MF'li olgularda, reaktif(neoplastik olmayan) Sezary hücreleri görülebilmektedir. Öte yandan, Sezary hücreleri, bazı benign hastalıkların seyri sırasında da saptanabilmektedir. Bu nedenle eritrodermi ayırıcı tanısında, erken dönem SS ve benign dermatozların oluşturduğu eritroderminin ayırımında THR $\beta$  gen rearranjanından faydalanılmaktadır(12).

KTHL'lı olgularda, hastalığın tedaviye olan cevabının belirlenmesinde ya da minimal rezidüel hastalığın belirlenmesinde, deri ve kanda malign T hücre klonlarının araştırılması amacıyla, THR gen rearranjanından faydalanılabilir(2).

## 2. Lenfoma ve Psödolenfoma Ayırımında THR Gen Rearranjanı

Sander ve arkadaşlarının bir araştırmasında, yanlılıkla T hücreli lenfoma ya da psödolenfoma olarak adlandırılan T hücresinden zengin B hücreli lenfoma isimli yeni bir antite tanımlanmıştır. Bu çalışmada, 6 olguluk bir seride, infiltrasyonda %5-15 oranında B hücre saptanırken, bu T hücrelerinden zengin infiltrasyonda B hücre klonalitesinin saptanmıştır(13).

Klinik ve histolojik olarak lenfomayı taklid edebilen lenfoid lezyonlara psödolenfoma denilmektedir. Psödolenfomalar ve B hücreli lenfomalar, Ig reseptör gen rearranjanı göstermektedirler(14).

Bu nedenle, THR gen rearranjanı, primer kutanöz lenfomaların, psödolenfomalardan ayırımında kullanılmaktadır (14).

## 3. Adült T hücreli lösemi /lenfoma Tanısında THR Gen Rearranjanı

Adült T hücreli lösemi/lenfoma(ATL), ani başlangıçlı, kötü prognozlu, lenfadenopati, hepatosplenomegali, yüksek kan kalsiyum düzeyleri ile seyreden, %43-72 oranında deri lezyonlarının tabloya eşlik ettiği bir T hücreli malignitedir. Hastalığın etyolojisinde HTLV-1 virusu suçlanmaktadır. Deri bulguları ilk semptom olabilir. Bu nedenle ATL'nin erken tanısında deri lezyonlarından tanı koyulması, büyük önem taşımaktadır. Malignite kriterlerinin tam olarak belirlenmediği olgularda, deride monoklonal THR gen rearranjanı ve HTLV-1 integrasyonunun tespit edilmesi erken tanıyı kolaylaştırmaktadır. ATL'nin özel bir tipinde, monoklonal THR gen rearranjanı ve HTLV-1 integrasyonu, sadece deride gösterilebilmiştir. Hastalığın bu özel tipi, ektranodal lenfoma ya da kutanöz ATL olarak adlandırılmaktadır(1,15).

## 4. Lenfoid Granülamatozis Tanı ve Tedavisinde THR Gen Rearranjanı

Lenfoid granülamatozis, anjiosentrik T hücre kökenli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisinde EBV suçlanmaktadır. EBV' ün B lenfositleri enfekte ettiği bilinmektedir. Bu nedenle oluşan T hücre proliferasyonu tam olarak açıklanamamaktadır. McNiff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PCR ile EBV etkisinde oluşan B hücre klonalitesi ve T hücre cevabı saptanmıştır. Hastalığın EBV ile enfekte olan, B hücre klonalitesi ile birlikte seyreden formlarında, antiviral tedavinin denenebileceği savunulmaktadır. Hastalığın sadece T hücre proliferasyonu ile karakterize olduğu durumlarda antiviral tedavinin kullanılması önerilmemektedir (16).

## 5. Granülamatöz Gevşek Deri Sendromu ve THR Gen Rearranjanı

Granülamatöz gevşek deri sendromu tanısı, klinikopatolojik bir değerlendirme sonucunda konulmaktadır. Bu sendrom, gevşek deri, elastofagositoz ve granülamatöz infiltrasyon ile karakterizedir. Yapılan çalışmalarda, olgularda, THR V  $\gamma$  ve  $\beta$  gen rearranjanı saptanmıştır (17, 18). Bu nedenle hastalığın etyolojisinde klonal T hücreleri suçlanmaktadır. Artan T hücrelerinin, lenfokinlerin salınımına, ardından monositlerin göçüne ve dev hücre oluşumuna yol açabileceği ya da bu olgularda klonal T hücrelere karşı yabancı cisim reaksiyonu oluşabileceği savunulmaktadır. Öte



yandan bu sendromun, Hodgkin hastalığı ve MF ile birlikteliği, aynı monoklonal T hücrelerinden kaynaklandığını düşündürmektedir(17).

### PSORIASIS VULGARIS VE THR GEN REARRANJMANI

Psoriasis vulgaris etyopatogenezinde T hücre bağımlı mekanizmalar suçlanmaktadır. Streptokokal antijenlerin T hücre aktivasyonuna yol açtığı düşünül-

mektedir. PCR yöntemiyle, erken dönemdeki psoriasis olguları dışında, psoriasis vulgarisli olgularda, THR  $\beta$  zincir V bölgesinde rearanjmanı saptanmıştır(19, 20).

Sonuç olarak, THR gen rearanjmanı, hiç bir zaman histopatolojik tanının yerini tutamayacak, her vaka için ayrı ayrı klinikopatolojik korelasyon gerektiren, yardımcı bir tanı yöntemidir.

### KAYNAKLAR

1. Nakajima N, Tanaka T, Miyachi Y ve ark. Characterization of the Lymphoproliferative Diseases in the Skin by DNA Analysis, *J Dermatol.* 1991; 18: 627-634
2. Weinberg JM, Rook AH, Lessin SR, Molecular Diagnosis of Lymphocytic Infiltrates of the Skin, *Arch Dermatol.* 1993; 129: 1491-1500
3. Terhune MH, Cooper KD, Gene Rearrangements and T-Cell Lymphomas, *Arch Dermatol.* 1993; 129: 1484-1490
4. Zelickson BD, Peters MS, Muller SA ve ark. T-cell receptor gene rearrangement analysis: Cutaneous T cell lymphoma, peripheral T cell lymphoma, and premalignant and benign cutaneous lymphoproliferative disorders, *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25: 787-96
5. Dalton JA, Yag-Howard C, Messina JL ve ark. Cutaneous T-cell lymphoma, *Int J Dermatol.* 1997; 36: 801-809
6. Bakels V, Oostveen JWV, Geerts ML ve ark. Diagnostic and Prognostic Significance of Clonal T-cell Receptor Beta Gene Rearrangements in Lymph Nodes of Patients With Mycosis Fungoides, *J Pathol.* 1993; 170: 249-255
7. Kern DE, Kidd PG, Moe R ve ark. Analysis of T-cell Receptor Gene Rearrangement in Lymph Nodes of Patients With Mycosis Fungoides, *Arch Dermatol.* 1998; 134: 158-64
8. Volkennandt M, Soyer HP, Cerroni L ve ark. Molecular detection of clone-specific DNA in hypopigmented lesions of a patient with early evolving mycosis fungoides, *Br J Dermatol.* 1993; 128: 423-428
9. Boehncke WH, Krettek S, Parwaresch MR ve ark. Demonstration of Clonal Disease in Early Mycosis Fungoides, *Am J Dermatopathol.* 1992; 14(2): 95-99
10. Bakels V, Oostveen JWV, Gordijn RLJ ve ark. Frequency and prognostic Significance of Clonal T-Cell Receptor  $\beta$ -gene Rearrangements in the Peripheral Blood of Patients With Mycosis Fungoides, *Arch Dermatol.* 1992; 128: 1602-1607
11. Muche M, Lukowsky A, Asadullah ve ark. Demonstration of Frequent Occurrence of Clonal T Cells in the peripheral Blood of Patients With Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma, *Blood.* 1997; 90(4): 1636-1642
12. Bakels V, Oostveen JWV, Gordijn RLJ ve ark. Diagnostic Value of T-Cell Receptor Beta Gene Rearrangement Analysis on Peripheral Blood Lymphocytes of Patients with Erythroderma, *J Invest Dermatol.* 1991; 97: 782-786
13. Sander CA, Kaudewitz P, Kutzner ve ark. T-Cell-rich B-cell lymphoma presenting in skin, *J Cutan Pathol.* 1996; 23: 101-108
14. Landa NG, Zelickson BD, Peters MS ve ark. Lymphoma versus pseudolymphoma of the skin: Gene rearrangement study of 21 cases with clinicopathologic correlation, *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29: 945-53
15. Dosaka N, Tanaka T, Miyachi Y ve ark. Examination of HTLV-1 Integration in the skin Lesions of Various Types of Adult T-Cell Leukemia (ATL): Independence of Cutaneous-Type ATL Confirmed by Southern Blot Analysis, *J Invest Dermatol.* 1991; 96: 196-200
16. McNiff JM, Cooper D, Howe G ve ark. Lymphomatoid Granulomatosis of the Skin and Lung, *Arch Dermatol.* 1996; 132: 1464-1470
17. Mouly F, Baccard M, Cayuela JM ve ark. Cutaneous T-Cell Lymphoma Associated with Granulomatous Slack Skin, *Dermatology.* 1996; 192: 288-90
18. Camacho FM, Burg G, Moreno Jc ve ark. Granulomatous Slack Skin in Childhood, *Pediatr Dermatol.* 1997; 14(3): 204-208
19. Vekony MA, Holder JE, Lee AJ ve ark. Selective Amplification of T-Cell Receptor Variable Region Species Is Demonstrable but Not Essential in Early Lesions of Psoriasis Vulgaris: Analysis by Anchored Polymerase Chain Reaction and Hypervariable Region Size Spectratyping, *J Invest Dermatol.* 1997; 109: 5-13
20. Moss P, Charmley P, Mulvihill E ve ark. The Repertoire of T cell Antigen Receptor  $\beta$ -Chain variable Regions Associated with Psoriasis Vulgaris, *J Invest Dermatol.* 1997; 109: 14-19