

ORİJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH

DOI: 10.24179/kbbbbc.2021-85463

Laringeal Melanozis: Klinik Önemi ve Malign-Premalign Lezyonlarla İlişkisi

Laryngeal Melanosis: Clinical Importance and its Relation with Malignant-Premalignant Lesions

^{ID} Hazan BAŞAK^a, ^{ID} Hatice Seçil AKYILDIZ^a, ^{ID} Levent YÜCEL^b, ^{ID} Ebru KARAKAYA GOJAYEV^a,
^{ID} Süha BETON^a

^aAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Laringeal melanozis (LM), laringeal mukozanın bazal membranının pigmentasyonu olarak tanımlanmıştır ve her ne kadar sigara ile ilişkilendirilse de malignite ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır. Çalışmadaki amacımız, LM ile malign ve premalign lezyon varlığı hakkında literatüre katkıda bulunmak ayrıca LM şüpheli hastalarda direkt laringoskopi (DL) gerekliliğini tartışmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD’de, 2010-2020 tarihleri arasında DL sonrası histopatolojik sonuçları LM olarak raporlanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya 5 (%83,3) erkek, 1 (%17,7) kadın toplam 6 hasta dâhil edildi ve yaş ortalamaları 62 (±13) idi. Tüm hastalarda sigara kullanımı mevcut idi. Histopatolojik incelemeler sonucunda, 3 (%50) hastada hafif dereceli displazi, diğer hastalarda ise hiperkeratoz saptandı. Hastaların takipleri ortalama 60,6 aydı (18-120 ay arasında) ve herhangi bir maligniteye rastlanmadı. Dört (%66,6) hastaya tekrar biyopsi yapıldı, 2 hastada düşük dereceli displazi saptanırken, diğer 2 hastada hiperkeratoz mevcuttu. **Sonuç:** LM’nin skuamöz hücreli karsinom gelişimi üzerine etkisi henüz bilinemese de premalign lezyonlarla birlikteliği nedeniyle LM’li hastaların uzun süreli takibi önem taşır. LM, nadir bir hastalık olması nedeniyle bu hastalarda muayeneye ek olarak DL incelemelerin semptomatik hastalarda kesin olarak yapılmasını, asemptomatik hastalarda da larinks kanseri gelişiminde etkili risk faktörleri bir arada değerlendirilerek DL uygulanması kararı alınmasını önermekteyiz.

ABSTRACT Objective: Laryngeal melanosis (LM) has been defined as the pigmentation of the basement membrane of the laryngeal mucosa, and although it is associated with smoking, its relationship with malignancy has not been conclusively proven. Our aim in this study is to contribute to the literature of the presence of malignant and premalignant lesions with LM and to discuss the necessity of direct laryngoscopy (DL) in patients with suspected LM. **Material and Methods:** Patients having a histopathological result as LM after DL between 2010-2020 in Ankara University Medical School Department of Otorhinolaryngology were reviewed retrospectively. **Results:** A total of 6 patients, 5 (83.3%) male and 1 (17.7%) female, were included in the study and their mean age was 62 (±13). All patients had a history of tobacco use. Histopathological examinations revealed low-grade dysplasia in 3 (50%) patients, and hyperkeratosis in the other patients. The mean follow-up was 60.6 months (18-120) and no malignancy was detected. Upon repeating histopathological examination in 4 (66.6%) patients, 2 patients were found to have low-grade dysplasia, while the other two patients had hyperkeratosis. **Conclusion:** Although whether or not LM gives rise to squamous cell carcinoma is not well-known yet, long-term follow-up of LM patients is important in detecting coexistence of premalignant lesions. Since LM is a rare disease, we recommend that direct laryngoscopic (DL) examinations should be performed in symptomatic patients, and the decision to perform DL in asymptomatic patients should be made by evaluating the risk factors in the development of laryngeal cancer.

Anahtar Kelimeler: Laringeal melanozis;
premalign larinks hastalıkları;
larinks neoplazmaları

Keywords: Laryngeal melanosis; premalignant laryngeal disease;
laryngeal neoplasms

Laringeal melanozis (LM), laringeal mukozanın bazal membranının pigmentasyonu olarak tanımlanmıştır. Larinksin herhangi bir kısmında ortaya çıkabil-

mektedir ancak nadir görülen bir tablodur.^{1,2} Tanı konulabilmesi için öncelikle şüphelenilmesi ve ardından biyopsi ile tanının histopatolojik olarak doğrulanması

Correspondence: Hazan BAŞAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: hbasak@ankara.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery.

Received: 13 Jul 2021

Received in revised form: 07 Sep 2021

Accepted: 08 Sep 2021

Available online: 13 Sep 2021

1307-7384 / Copyright © 2020 Turkey Association of Society of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

gerekmektedir. Bu nedenle kesin tanıda güçlüklerle karşılaşmaktadır. LM'nin klinik önemi belirsizdir. Literatürde, konu ile ilgili az sayıda çalışma olması dikkat çekicidir. Bu çalışmalarda, çoğunlukla LM'nin sigara ile ilişkisi belirtilmektedir ancak LM ve malignite arasındaki ilişki henüz belirsizdir.^{1,3-5} Maligniteye dönüşüm olasılığı veya premalign-malign lezyonlarla ilişkisi ile ilgili kanıta dayalı bilgi mevcut olmamakla beraber yapılan vaka çalışmaları sonuçları incelendiğinde, yakın birliktelik olduğu görülmektedir.^{1,6} Ancak bu birlikteliğin sigara kullanımına mı yoksa melanozise mi bağlı olduğu bilinmemektedir.

Bu çalışmada amaç, LM ile birlikte malignite veya premalign lezyon varlığı hakkında literatüre katkıda bulunmak ve LM şüpheli hastalarda direkt laringoskopi-nin gerekliliğini tartışmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD'de 2010-2020 tarihleri arasında direkt laringoskopi sonrası histopatolojik sonuçları LM olarak raporlanan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesini içermektedir. Tüm hastalar klinik semptomlarının olması nedeniyle opere edilmiştir. Anamnez, muayene, direkt laringoskopi bulguları, histopatoloji sonuçları ile takip sonuçları değerlendirilmiştir.

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: İ2-148-21, Tarih: 6.5.2021). Çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamız, retrospektif bir çalışma olup, sadece hastaların verilerinin toplanmasını içermektedir. Hasta mahremiyetini ve kişisel bilgilerini içermemektedir ve dolayısıyla bilgilendirilmiş onamdan muaftır.

BULGULAR

Çalışmaya 5 (%83,3) erkek, 1 (%17,7) kadın olmak üzere toplam 6 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 62 ($\pm$ 13) idi. En sık başvuru semptomu ses kısıklığıydı. Ayrıca 3 hastada ses kısıklığının yanı sıra yutma güçlüğü şikâyeti de mevcuttu. Şikâyetlerin başlama süresi 3 ay ile 3 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların %50'sinde daha önce geçirilmiş akut larenjit öyküsü mevcuttu. İki (%33) hastada ise zaman içinde

tekrarlayan larenjit nedenli tedavi uygulanma öyküsü vardı. Hastaların 4 tanesi ses kullanımının önem taşıdığı meslek gruplarından gelmekteydi [1 (%16) hasta seyyar satıcı, 1 (%16) hasta pazarcı, 2 (%33) hasta ise emekli öğretmen]. Hiçbir hastada eşlik eden oral melanozis ile uyumlu lezyon izlenmedi.

Tüm hastalarda sigara kullanımı mevcut idi. Videolaringoskopik incelemelerde, tüm hastalarda vokal kordlarda değişen derecelerde düzensizlik, 1 (%16,6) hastada ise buna eşlik eden vokal kord hiperemisi izlendi. Histopatolojik olarak LM saptanan bu hastalarda eş zamanlı invaziv larinks ya da herhangi bir baş-boyun malignitesi hiç saptanmadı. Ancak histopatolojik incelemeler sonucunda, 3 (%50) hastada hafif dereceli displazi, diğer hastalarda ise hiperkeratoz saptandı.

Hastaların takipleri ortalama 60,6 ay (18-120 ay arasında) olarak hesaplandı (Tablo 1). Hastaların takipleri 6 ayda bir düzenli olarak planlansa da uzun süreli takipte bu süre yılda 1 olmak üzere uzatıldı. Takipler esnasında 4 (%66,6) hastada tekrar direkt laringoskopik değerlendirme ve tekrar biyopsi ihtiyacı ortaya çıktı. Yapılan biyopsilerde invaziv malignite izlenmedi, daha önce hafif displazi tanısı almış olan 2 hastada tekrar hafif dereceli displazi saptanırken, biyopsi uygulanan diğer 2 hastada hiperkeratoz saptandı (Resim 1). Takipler esnasında ses kısıklığı ve seste değişiklik şikâyetleri aralıklı olarak tüm hastalarda devam etti. Yutma güçlüğü tarifleyen 2 hastada yutma güçlüğüne neden olacak laringeal patoloji izlenmedi. Dört (%66,6) hastada videolaringoskopik incelemelerde posterior pakidermi varlığı izlenmesi üzerine laringofaringeal reflü için gastroenteroloji bölümüne yönlendirildi. Reflü tedavisi sonucunda hastaların 3'ünde uzun süre takipte şikâyetler azaldı, diğer 1 hastaya ise reflü için cerrahi önerildiyse de hasta kabul etmedi.

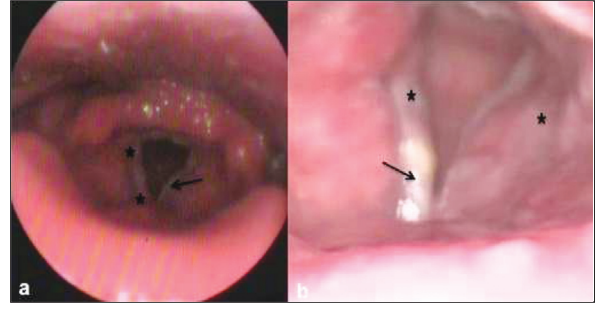
TARTIŞMA

LM larinkste herhangi bir alanı etkileyebilmektedir. Bu hastalarda en sık başvuru şikâyeti ise seste kabalaşmadır.¹ Ancak LM asemptomatik olarak da izlenebilir. LM oral melanozise göre daha az oranda izlenmektedir. İleri yaş hasta grubunda (6-8. dekat arasında) daha sık görülmektedir.^{1,6} Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sık görüldüğü yaş grubu 6. dekat olarak saptanmıştır.

TABLO 1: Laringeal melanozis tanısı alan hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Yaş	Cinsiyet	Başvuru bulgusu	Üst hava yolu enfeksiyon öyküsü	Sigara Kullanımı (paket/yıl)	Videolaringoskopi bulguları	Biyopsi sonucuna göre LM yeri	Üst hava yolu malignite varlığı	Takip süresi (ay)
49	E	Ses kısıklığı	AL tedavisi-2 kez 3 yıl önce	20	Bilateral VK hiperplazisi Sol VK'de mukozal keratotik lezyon	Sol VK	Sol VK'de hafif displazi	120
66	E	Ses kısıklığı	Yok	35	Bilateral VK düzensiz	Sağ-sol VK	Saptanmadı	94
67	E	Ses kısıklığı	AL tedavisi-1 kez 1 yıl önce	40	Bilateral VK anterorda keratotik lezyon	Sağ-sol VK	Sağ-sol VK'de hafif displazi	72
68	E	Ses kısıklığı	Yok	40	Bilateral VK düzensiz Bilateral ventriküler banlar hipertrofik	Sağ-sol bant bazal labaka	Saptanmadı	36
59	K	Ses kısıklığı	AL tedavisi-Son 1 yılda 2 kez	20	Bilateral VK düzensiz	Sol VK	Saptanmadı	24
63	E	Ses kısıklığı	Yok	35	Bilateral VK düzensiz Bilateral aritenoid hipertrofik	Sağ-sol VK	Sağ VK'de hafif displazi	18

AL: Akut larenjit; VK: Vokal kord.



RESİM 1: a) Fleksible videolaringoskopiye bilateral vokal kordlarda melanotik renk değişikliği ve bilateral kord düzensizlikleri, şiddetli posterior pakidermi görünümü; b) Glottik alanda melanozis odakları, vokal kordlarda düzensizlik ve posterior pakidermi görünümü. (Melanozis odakları, ★ displazi izlenen vokal kord alanları).

Literatüre bakıldığında LM ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma yer almaktadır. Mevcut çalışmalar içinde olgu sunumlarında genellikle LM ve kanser birlikteliği üzerinde durulmaktadır.^{1,6-9} Yapılan çalışmalar incelendiğinde, LM ve üst solunum yolu malignite birlikteliği %50'lere varan oranlarda raporlanmıştır. Spesifik olarak üst solunum yolunun skuamöz hücreli karsinom (SHK) ile birlikteliğini araştıran Cordes ve ark.nın çalışmasında, bu oran %26 olarak bulunmuştur. Eş zamanlı olan SHK odağı incelendiğinde, hastaların %33'ünde supraglottik, %22'sinde glottik, %11'inde ise hipofarinks, dil kökü, tonsil gibi alanlarda SHK varlığı saptanmıştır.² LM saptanan hastalarda melanom varlığı ise %8 olarak bulunmuş ancak anlamlı kabul edilmemiştir.² Çalışmamızda, %50 oranında eş zamanlı düşük dereceli malign lezyon odakları bulunmuştur. Bu da LM ile malign lezyonların eş zamanlı görülme oranlarının yüksekliğini göstermektedir. Hiçbir hastada larinks haricinde baş-boyun malignitesi ya da premalign lezyonu izlenmemiştir.

Yine çalışmalar göstermiştir ki hastaların yaklaşık %89'u erkeklerden oluşmaktadır.²⁻⁸ Hastaların neredeyse hepsinde sigara kullanımı mevcuttur. Bu çalışmada da erkeklerde belirgin olarak fazla izlenmiştir ve tüm hastalarda uzun süreli sigara kullanımı mevcuttur. Gonzalez ve ark., yaptıkları çalışmayla sigara kullanımı ve LM arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.¹ Sigara kullanıp LM mevcut olan hastalar, sadece sigara kullanımı olan hastaların larinks spesmenleri ile sigara kullanımı olmayan hastaların kadavralarından alınan laringeal mukoza örnekleri karşılaştırılmış ve sonuç olarak sigara kullanımı ile daha fazla melanosit varlığı arasında korelasyon bulunmuştur. Ancak yine de LM ve eş zamanlı SHK gelişimini açıklayacak bir mekanizma henüz ortaya konulamamıştır.¹ Yokoyama ve ark. çalışmalarında, LM'nin etiyolojisinde üst solunum yolu kanserlerinin ileri yaş, sigara kullanımı ve yüksek düzey ase-

taldehit maruziyeti ile beraber risk faktörü olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada, LM'nin displazi hastalarında SHK gelişiminde rol oynayabileceği de belirtilmiştir.¹⁰ Çalışmamızda, 3 hastada hafif dereceli displazi saptanmış olup, uzun dönem takiplerde SHK gelişimi izlenmedi; hiperkeratoz olan hastalarda takiplerde displazi ya da SHK saptanmadı. Bu nedenle melanozin SHK gelişimine katkı sağladığı düşüncesine destek sağlayacak bulgu elde edilemedi. Gerek larinks SHK gerekse LM gelişiminde, sigara kullanımı önemli risk faktörü olarak kabul edildiğinden sadece LM'ye bağlı SHK gelişiminin olduğu gösterilemedi.

Sadece klinik şikâyeti olan LM şüpheli hastalara direkt laringoskopi ve biyopsi işlemi yapılması nedeniyle LM prevalansı net olarak bilinmemektedir.¹⁻⁶ Mevcut veriler ışığında LM şüphesi tek başına direkt laringoskopi ve biyopsi için yeterli değildir. Öncelikle çalışmalardaki yüksek malignite birlikteliği nedeniyle iyi bir değerlendirme yapmak ve gereğinde direkt laringoskopiden kaçınmamak önem taşımaktadır. Bu açıdan çalışmamızın en büyük eksiklerinden biri sadece LM şüphesi ile semptomsuz hastalara direkt laringoskopi yapılmamış olmasıdır. Bu da LM şüphesi olan hastaların ne kadarında malignite veya displazi gelişimi olduğunu veya takiplerde olacağını belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Çalışmamız, eş zamanlı displazi varlığının semptomatik hastalarda yüksek oranda olduğunu göstermektedir ancak semptom göstermeyen hastalarda LM ve malignite arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Yine LM'li hastaların takibi de diğer bir cevaplanmamış sorudur. SHK ile sık birlikteliği, bu hastaların hangi aralıklarla ve ne şekilde takip edilmesi gerektiği sorusunu akla getirmektedir.^{1-3,9} Öncelikle hastaya mevcut verilere dayanarak baş-boyun kanseri riskinin normal popülasyondan daha fazla olabileceği anlatılmalı, sigara kullanımının bırakılması önerilmelidir. Takip sıklığı ve yöntemi ile ilgili bir çalışma literatürde izlenmiştir. Hastaların semptom gelişmemesi durumunda 6 aylık süreler ile videolaringoskopik takibinin uygun olacağı bu sayede şüpheli lezyon gelişimi durumunda biyopsi ve erken tanı konulabilmesi ihtimalinin artacağını

düşünmekteyiz. Klinik semptomların gelişmesi durumunda ise direkt laringoskopi ve biyopsi en hızlı şekilde gerçekleştirilmelidir.

SONUÇ

LM, çoğunlukla gözden kaçan ancak özellikle semptomatik hastalarda baş-boyun SHK'yi ile sık birlikteliği ispatlanmış bir patolojidir. LM'nin SHK gelişimi üzerine etkisi henüz bilinemese de bu yakın ilişki nedeniyle LM hastalarının uzun süreli takibi önem taşır. LM, nadir bir hastalık olması nedeniyle bu hastalarda muayeneye ek olarak direkt laringoskopik incelemelerin semptomatik hastalarda kesin olarak yapılmasını, asemptomatik hastalarda da larinks kanseri gelişiminde etkili risk faktörleri bir arada değerlendirilerek direkt laringoskopi uygulanması kararı alınmasını önermekteyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hazan Başak, Süha Beton; **Tasarım:** Hazan Başak, Süha Beton; **Denetleme/Danışmanlık:** Hazan Başak, Hatice Seçil Akyıldız, Levent Yücel; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hazan Başak, Ebru Karakaya Gojayev, Süha Beton; **Analiz ve/veya Yorum:** Hazan Başak, Hatice Seçil Akyıldız, Levent Yücel; **Kaynak Taraması:** Hazan Başak, Süha Beton; **Makalenin Yazımı:** Hazan Başak; **Eleştirel İnceleme:** Hazan Başak, Hatice Seçil Akyıldız; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Levent Yücel, Ebru Karakaya Gojayev; **Malzemeler:** Ebru Karakaya Gojayev, Hazan Başak, Levent Yücel.

KAYNAKLAR

1. Gonzalez-Vela MC, Fernandez FA, Mayorga M, Rodriguez-Iglesias J, Val-Bernal JF. Laryngeal melanosis: report of four cases and literature review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(6):708-12. PMID: 9419104
2. Cordes S, Halum S, Hansen L. Laryngeal melanosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(5):733-8. PMID: 23894146
3. Kauzman A, Pavone M, Blanas N, Bradley G. Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations. *J Can Dent Assoc.* 2004;70(10):682-3. PMID: 15530266
4. Axéll T, Hedin CA. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Scand J Dent Res.* 1982;90(6):434-42. PMID: 6961509
5. Hedin CA. Smokers' melanosis. Occurrence and localization in the attached gingiva. *Arch Dermatol.* 1977;113(11):1533-8. PMID: 931390
6. Ayçiçek A, Kenar F, Tokyol C, Sargin R, Yilmaz MD, Dereköy FS. Laryngeal melanosis: a case report and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(10):1281-4. PMID: 18204849
7. Di Gregorio C, De Gaetani CF. Melanosis of the larynx: a case report. *Appl Pathol.* 1983;1(1):10-3. <https://europepmc.org/article/med/6204659>
8. Tate JR, Belafsky PC. Laryngeal melanosis. *Ear Nose Throat J.* 2010;89(6):254. PMID: 20556734
9. Raggio BS, Friedlander P. Laryngeal melanosis: a worrisome finding? *Ear Nose Throat J.* 2020;99(4):227-8. PMID: 30961386
10. Yokoyama A, Mizukami T, Omori T, Yokoyama T, Hirota T, Matsushita S, et al. Melanosis and squamous cell neoplasms of the upper aerodigestive tract in Japanese alcoholic men. *Cancer Sci.* 2006;97(9):905-11. PMID: 16805853