

Özofageal melanositozis - Üç olgu ve literatürün gözden geçirilmesi

Esophageal melanocytosis - Three cases and review of the literature

Ali ÖZDEN¹, Gülseren SEVEN¹, Berna SAVAS², Yusuf ÜSTÜN, Arzu ENSARI², Arzu YUSİFOVA¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Patoloji Bilim Dalı², Ankara

Endoskopik özofageal melanositozis özofagus squamöz epitel bazal tabakasında melanositik proliferasyon ve özofagus mukozasında melanin miktarında artış ile karakterize benign, nadir görülen klinik ve patolojik bir durumdur. Melanozis olarak da adlandırılır. Her ne kadar gastroözofageal reflü hastalığının ve diğer mukozal hasar ve keratinositik hiperplazinin sonucu olabileceği hipotezi ileri sürülse de etyoloji ve patogenezi ile ilgili bilgiler azdır. Ayırıcı tanısı melanositik nevüs ve malign melanomu içerir. Primer özofageal melanomanın prekürsörü olabileceği ileri sürülse de ileri araştırmalar gerekmektedir. Nadir olduğundan spesifik semptom ve spesifik tedavi raporu yoktur. Biz nadir görülen özofageal melanositozisli üç olguyu sunduk ve literatürü gözden geçirdik

Anahtar kelimeler: Özofageal melanositozis

Endoscopic or macroscopic esophageal melanocytosis is a benign, rare clinic and pathologic condition characterized by melanocytic proliferation in the basal layer of esophageal squamous epithelium and an increased amount of melanin in the esophageal mucosa. Esophageal melanocytosis is also called melanosis. Little is known about the etiology and natural course of this condition, although it has been suggested that esophageal melanocytosis may be a result of gastroesophageal reflux disease or other chronic stimuli that cause mucosal damage and keratinocytic hyperplasia. Differential diagnosis of esophageal melanocytosis includes benign melanocytic nevi and malignant melanoma. Although it has been suggested to be a precursor of primary esophageal melanocytosis, this awaits further investigations. Because esophageal melanocytosis is rare, there has been no report of esophageal melanocytosis that resulted in specific symptoms or special treatments. We present three patients with esophageal melanocytosis and review the literature.

Key words: Esophageal melanocytosis

GİRİŞ

Melanozis olarak da adlandırılan özofageal melanositozis nadir, benign melanositik proliferasyondur. Ardışık gastrointestinal endoskopilerin %0.07 ile %2'sinde bulunur. Nadir görüldüğünden gastroenterolog ve patoloğların bu durumla ilgili deneyimleri azdır.

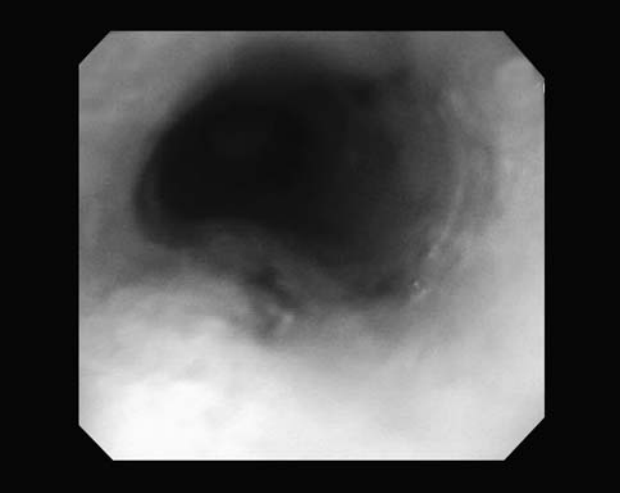
OLGU 1

48 yaşında kadın hastanın epigastrik bölgede devam eden ağrı nedeniyle yapılan üst GİS endoskopisinde özofagusta 4 kadranda kardiaya kadar uzanan lineer, siyah renkli pigmentasyon artışı ile uyumlu bulgular (Resim 1), orta 1/3'lük kısımda 1.5 cm boyutunda, üzeri eksuda ile kaplı sert ülser, antrumda da eritemli ve erozyone mukoza izlendi. Duodenum mukozası normaldi. Özofagus biyopsisinde çok katlı yassı epitel altında lamina propria kahverenkli pigment birikimi

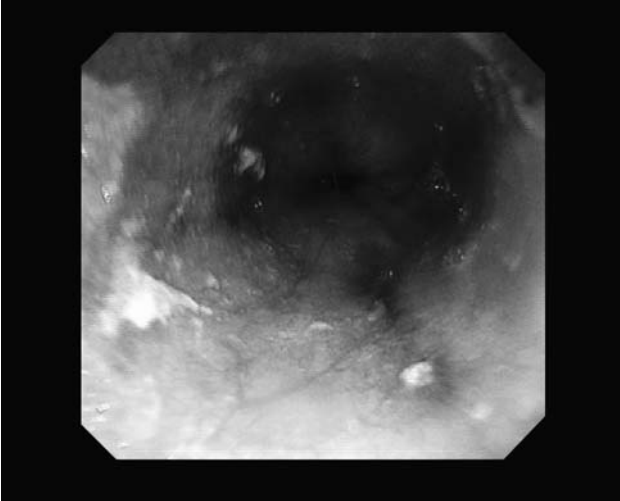
saptandı. Ülserli alandan alınan biyopsi örneği polimorfonükleer lökositlerden zengin ülser eksudası ile uyumluydu. Antrum biyopsisi ise kronik non-atrofik gastrit ile karakterizydi. Laboratuvar parametreleri normaldi.

OLGU 2

63 yaşındaki kadın hastanın dispeptik yakınmaları nedeniyle yapılan üst Gİ endoskopisinde özofagus 25. cm'den itibaren kardiaya kadar 5 alanda, longitudinal, mukozal siyah renk değişikliği izlenerek biyopsi örnekleri alındı (Resim 2). Aradaki mukoza alanları normaldi. "Sliding" tipi hiatus hernisi ve antrumda fokal eritem alanları izlendi. Özofagus biyopsi materyali özofageal melanozis ile uyumluydu. Rutin laboratuvar incelemesinde bozulmuş glukoz toleransı dışında patoloji yoktu.



Resim 1. Özofagusun endoskopik görüntüsü.



Resim 2. Özofagusun endoskopik görüntüsü.

OLGU 3

57 yaşında kadın hastanın dispeptik yakınmaları nedeniyle yapılan üst GİS endoskopisinde "sliding" tipi hiatus hernisi, özofagus mukozasında 25. cm'de yıldız görünümünde, siyah renkli, pigment birikimi ile uyumlu görünüm (Resim 3), mide mukozasında ödem ve eritem ve korpusta mukozal kanama alanları izlendi. Duodenum normaldi. Özofagusun histopatolojik incelemesinde akantotik çok katlı yassı epitel altında organize lenfoid agregat, çevrede vasküler proliferasyon ve bazal membranda hafif kalınlaşma, agregat çevresinde ve bazal membranda sarı-kahverengi pigment bulunduran hücreler izlenerek (Resim 4), melanozis ile uyumlu bulundu. Rutin laboratuvar parametreleri normaldi.

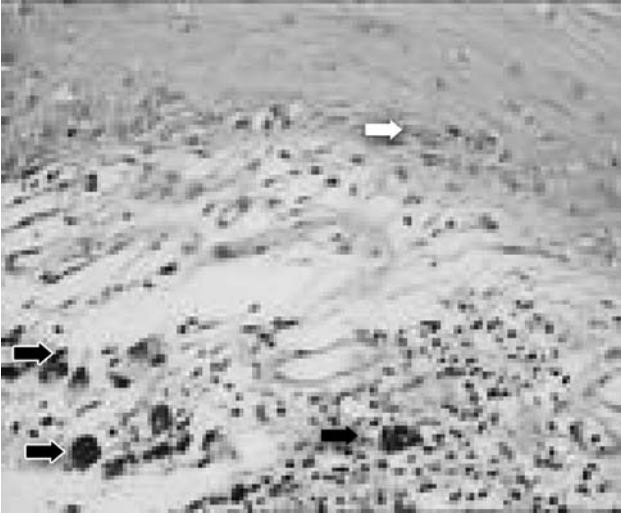
TARTIŞMA

Endoskopik ya da makroskopik özofageal melanositozis özofagus skuamöz epitelinde melanositik proliferasyon ve mukozada melanin birikimi ile karakterize benign, klinikopatolojik bir durumdur. Melanozis olarak da adlandırılır. Doğal seyri ve etyolojisi ile ilgili bilgiler azdır. Bazı yazarlar tarafından primer özofageal melanozisin prekürsörü olabileceği ileri sürülmektedir.

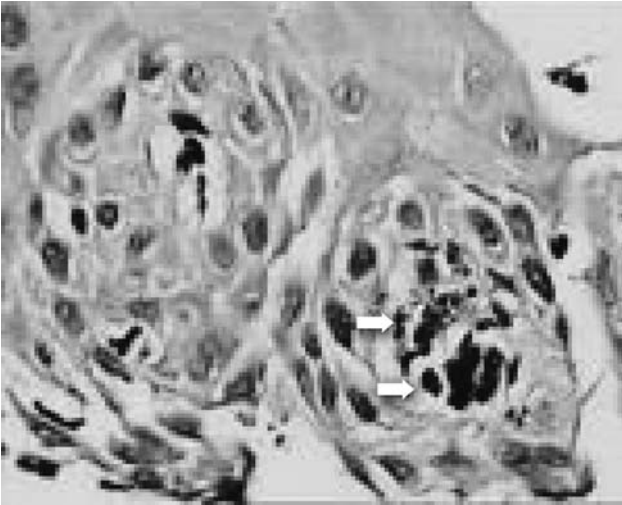
Erken embriyogenez esnasında melanositler nöral krestten epidermis, saç folikülleri, oral kavite, nazofarinks, üvea, leptomeninks ve iç kulağa göç eder. Özofagus melanositlerden yoksundur ve primer malign melanomu içeren özofagusta melanositik lezyonların varlığı yıllardır tartışmalıdır. Bununla beraber embriyogenez esnasında melanositlerin aberan migrasyonu sonucu bazal melanositler normal özofagusun küçük bir kısmında bulunur ve bu durum özofagusta benign ve malign melanositik lezyonların kabul edilmesine yol açmıştır. Ardışık Gİ endoskopilerin %0.07-%2.1'inde saptanmıştır. Nadir olduğundan bu durumla ilgili deneyimler yetersizdir.

Özofageal mukozanın lamina propria ve epiteli arasındaki mesafede melanositler ilk olarak 1963'de De La Pava tarafından tanımlanmıştır (1). Özofageal melanositler desmosom ve toroflamentlerden eksiktir. Uzun dentritik proseslere sahiptir. Nukleus daha küçüktür, hiperkromatiktir, hücreler uniform kromatine sahiptir. İmmunohistokimyasal olarak S 100, Melan- A, HMB-45 pozitifdir. Elektron mikroskopik olarak melanosom gibi özelleşmiş organelleri vardır. Melanin pigmenti melanosomlarda sentezlenir, komşu keratinositlerin sitoplazmasına enjekte olur, Masson-fontana ile pozitif, Perls' iron ve PAS ile negatifdir. Hidrojen peroksit ile beyazlatılır.

Özofagus squamöz epitelinin bazal tabakasında melanosit sayısında artış ve mukozada melanin miktarında artış ile karakterizedir. Hematoksilen eozin boyamada melanositler pigment yüklü dentritik hücrelerdir. Bu hücreler S 100, Melan A ve HMB-45 gibi melanositik markırlar için pozitifdir. Altteki lamina propria değişken pigment yüklü makrofajlar içerir. Pigment hematoksilen eozin boyamada kaba, kahverengi-siyahımsıdır. Masson-fontana yöntemi ile pozitif, PAS ve Perls' iron yöntemleri ile negatifdir. Pigment yüklü makrofajlar CD 68 pozitif, melanositik markırlar için negatifdir. Melanositler herhangi bir nüklear ya da sellüler atipi göstermez. Sadece bir olguda sitolo-



Resim 3. Özofagusda çok katlı yassı epitel bazalinde epitel hücrelerinde (açık ok) ve subepitelyal stromada melanofajlarda (koyu ok) melanin birikimi (HE, x400).



Resim 4. Yassı epitel bazalinde melanin varlığı (ok), (HE, x1000)

jik atipi bildirilmiştir. Squamöz epitel reaktif bazal hiperplazi, akantozis ve hiperkeratozis ve matur diferansiyasyon gösterebilir. Subepitelyal lamina propriada inflamatuvar hücre birikimleri, fibrozis ve telenjektazi yaygın olarak görülür.

Makroskopik ya da endoskopik melanositozis nadirdir ve mikroskopik melanozisden daha az görülür. Çünkü makroskopik olarak görülebilmesi için melanositlerin yüksek konsantrasyonları gereklidir. İngiliz literatüründe 34 ve son olarak da Japonya'dan iki olgu rapor edilmiştir (2-7). Batı toplumlarında son derecede nadirdir. Hindis-

tan'daki bir çalışmada 1000 ardışık rutin endoskopide 21 pigmente melanosit içeren patch saptanmıştır (insidans %2.1) (6). Daha sık olarak erkeklerde (%65) ve başlıca orta ve alt kısımda bulunmuştur. Dumas ve arkadaşları ise üst GI endoskopi alanların %0.07-0.15'inde saptamıştır (10). Endoskopik olarak düz, oval, düzensiz lezyonlar olarak tanımlanmıştır.

En sık orta ve alt özofagusta lokalizedir. Sıklıkla kronik özefajit, akantozis ve bazal hücreli hiperplazi gibi reaktif epitel değişiklikleri ile ilişkilidir. Safra ve gastrik sıvı reflüsünün özefageal melanozise yol açtığı öne sürülmüştür (4, 6). Addison hastalığı, özofagus squamöz hücreli karsinoma insutu ve anal melanomalı hastalarda rapor edilmiştir. Primer malign melanomayı içeren özofagusun cerrahi örneklerinin %25-30'unda saptanmıştır. Bazı otörler tarafından melanomanın prekürsörü olabileceği ileri sürülmüş ancak olgu bildirilmemiştir. Nadir olduğundan spesifik semptom ve spesifik tedavi raporu yoktur.

Melanin birikimi ile seyreden benign nevüs ve malign melanomadan ayırt edilmelidir. Bu lezyonların temel özelliği sıklıkla melanin birikimidir. Melanositik nevi junctional melanositik aktivite olmaksızın subepitelyal konnektif dokuda dentritik melanositlerin varlığı ile karakterizedir. Sitolojik atipi yokluğu ve stromal dokuda yoğun pigmente dentritik melanositlerin varlığı ile melanositozis ve melanomadan ayırımı sağlar. Özofagusun primer malign melanoması nadirdir (0.0036/100000). Tüm özofagus malignitelerinin %0.1-0.2'sini kapsar. Şu ana kadar 200'den az özofageal melanoma vakası bildirilmiştir. Endoskopik olarak orta ya da alt özofagusta pigmente ya da nonpigmente polipoid kitle olarak sıklıkla presente olur. Ayrıca antrakozis, eksojen boya sindirimi, hemosiderozis ve lipofuksin birikimi (psödomelanozis) ile de ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu lezyonlar histolojik ve histokimyasal incelemeden sonra kolaylıkla ayırt edilebilir. Siyah özofagus (koyu, pigmente özofageal mukoza) üst endoskopide nadir görülür, şiddetli kutanöz inflamasyona bağlı ülserasyonlarla görülür. Ateroskleroz, arteryel trombozis ya da aort diseksiyonu tarafından meydana getirilen iskemik hasar olabilir. Blue rubber bleb nevüs sendromunda da gastrointestinal kanalda multipl, mavimtrak, hafifçe yükselmiş angioma benzeri lezyonlar görülebilir. Histolojik incelemede melanositler ve melanin pigmenti görülmez.

Sonuç olarak özofageal melanositozis özofagus squamöz epitelinin bazal tabakasında melanositi-

tik proliferasyon ve özofagus mukozasında melanin miktarında artış ile karakterizedir. Nadir görülen benign bir durumdur. Etyolojisi ve patogenezini açık değildir. Benign melanositik nevüs ve pri-

mer özofageal melanomadan ayırımı yapılmalıdır. Gastroenterologlar ve patologlar tarafından daha yaygın tanınması özofageal melanositik lezyonların daha iyi anlaşılması için dikkate değer.

KAYNAKLAR

1. De La Pava S, Nigogosyan G, Pickren Jw, Cabrera A. Melanosis of the esophagus. *Cancer* 1963;16:48-50.
2. Oshiro T, Shimoji H, Matsuura F, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus arising from a melanotic lesion: report of a case. *Surg Today* 2007;37:671-5.
3. Yokoyama A, Mizukami T, Omori T, et al. Melanosis and squamous cell neoplasms of the upper aerodigestive tract in Japanese alcoholic men. *Cancer Sci* 2006;97:905-11.
4. Ohashi K, Kato Y, Kanno J, Kasuga T. Melanocytes and melanosis of the oesophagus in Japanese subjects--analysis of factors effecting their increase. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;417:137-43.
5. Yamazaki K, Ohmori T, Kumagai Y, et al. Ultrastructure of oesophageal melanocytosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;418:515-22.
6. Sharma SS, Venkateswaran S, Chacko A, Mathan M. Melanosis of the esophagus. An endoscopic, histochemical, and ultrastructural study. *Gastroenterology* 1991;100:13-6.
7. Yamamoto O, Yoshinaga K, Asahi M, Murata I. A Laugier-Hunziker syndrome associated with esophageal melanocytosis. *Dermatology* 1999;199:162-4.
8. Chang F. Melanocytosis of the oesophagus: a case report. *Pathology* 2006;38:83-5.
9. Chang F, Deere H. Esophageal melanocytosis morphologic features and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:552-7.
10. Dumas O, Barthélémy C, Billard F, et al. Isolated melanosis of the esophagus: systematic endoscopic diagnosis. *Endoscopy* 1990;22:94-5.