



Congenitale melanocyttaire naevi

A.C. Fledderus¹, C.J.A. van Eijsden¹, N. den Hertog^{2,3}, M.S. van Kessel⁴, A. Wolkerstorfer², M.M. Pleumeekers³, S.G.M.A. Pasmans¹

Congenitale melanocyttaire naevi (CMN) zijn aangeboren moedervlekken die grote delen van het lichaam kunnen bedekken. CMN kunnen een aanzienlijke impact hebben op het leven van individuen door het ervaren stigma, het risico op melanoomontwikkeling en neurologische complicaties. Om deze complicaties te behandelen en te voorkomen, is adequaat onderzoek en richtlijnontwikkeling noodzakelijk.

In deze review presenteren we een samenvatting van de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn, de lessen die zijn geleerd tijdens de implementatie, en de aanvullende informatie die in samenwerking met de patiëntenvereniging is ontwikkeld. We introduceren ook de kernresultaten van het OCOMEN-project, dat gericht is op het standaardiseren van uitkomsten voor zowel onderzoek als zorg bij CMN. De volgende stap is de ontwikkeling van bijbehorende instrumenten op internationaal niveau.

INLEIDING

Congenitale melanocyttaire naevi (CMN) zijn geboortevlekken die aanwezig zijn bij de geboorte of ontstaan binnen het eerste levensjaar. Ze kunnen solitair of multipel voorkomen, of als een grote CMN met kleinere 'satellietnaevi'. CMN zijn doorgaans groter dan verworven melanocyttaire naevi en hebben andere morfologische kenmerken. De grootte van CMN wordt geclassificeerd op basis van de verwachte grootte op volwassen leeftijd: de voorspelde volwassen grootte, de Projected Adult Seize (PAS). Grootte, aantal en morfologie kunnen worden ingedeeld volgens de Krengel-classificatie (tabel 1). CMN komen relatief vaak voor, met een incidentie van 1:100 bij pasgeborenen. Grote (>20 cm PAS) of gigantische (>40 cm PAS) CMN zijn echter zeldzaam, met een geschatte prevalentie van respectievelijk 1:20.000 en 1:500.000 bij pasgeborenen. Een enkele postzygotische somatische mozaïekmutatie kan CMN veroorzaken. Hoe eerder de mutatie tijdens de embryogenese optreedt, hoe uitgebreider de klinische presentatie, inclusief grotere huidgebieden en neurologische betrokkenheid.

MEDISCHE COMPLICATIES EN BEHANDELING

De grootste zorg bij CMN is het risico op neurologische complicaties en/of maligniteiten, voornamelijk melanoom. Naast deze medische complicaties kan de aanwezigheid van CMN ook psychosociale uitdagingen met zich meebrengen, zoals zorgen over het uiterlijk, toekomstige complicaties en de mogelijke behoefte aan extra zorg.



Het risico op maligniteiten en neurologische complicaties neemt toe met de grootte en het aantal (satelliet)naevi. Andere complicaties die kunnen voorkomen bij (grotere) CMN zijn de ontwikkeling van proliferatieve noduli, folliculitis/hidradenitis-achtige laesies en jeuk. Proliferatieve noduli ontwikkelen zich vaak in de kindertijd en groeien snel, wat de differentiatie van melanoom bemoeilijkt, zowel klinisch als histopathologisch. Een ander probleem bij patiënten met grotere CMN is hyperthermie bij hoge temperaturen of tijdens sporten, vanwege het gebrek aan zweetklieren in het CMN-gebied. Adequate richtlijnen zijn nodig om bovengenoemde complicaties te

¹ Afdeling Dermatologie, Centrum voor Kinderdermatologie, Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus MC Expertisecentrum Zeldzame Huidaandoeningen, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam. Nederlands Multidisciplinair Congenitale Nevus Network. ERN-SKIN-Subthematische groep Mozaïcisme.

² Afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum Amsterdam. Nederlands Multidisciplinair Congenitaal Nevus Network.

³ Afdeling Plastische Chirurgie, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam. Nederlands Multidisciplinair Congenitaal Nevus Network. ERN-SKIN-Subthematische groep Mozaïcisme.

⁴ Patiëntenvereniging Congenitale Melanocyttaire Nevi: Nevus Network Nederland, Naevus Global. Nederlands Multidisciplinair Congenitaal Nevus Network.

Tabel 1. Kregel-classificatie ²

CMN parameters	Terminologie	Definitie
CMN projected adult size (P.A.S.)	Kleine CMN	<1,5 cm
	Medium CMN	
	M1	1.5-10 cm
	M2	>10-20 cm
Grote CMN		
	L1	>20-30 cm
	L2	> 30-40 cm
	Zeer groot CMN	
	G1	>40-60 cm
	G2	> 60 cm
	Meerdere middelgrote CMN	> 2 middelgroot CMN, zonder een dominante CMN
CMN localization*		
CMN of head	Gelaat, schedel	
CMN of trunk	Nek, schouders, bovenrug, middelste deel rug, lagere deel van de rug, mammae borstkast, buik, flank, anogenitaal	
CMN op extremiteiten	boven arm, hand, dij, onderbeen, voet	
Aantal satelliet-moedervlekken	S0	geen satellieten
	S1	< 20 satellieten
	S2	20-50 satellieten
	S3	> 50 satellieten
Additionele morfologische karakteristieken	C0, C1, C2	geen, matig, uitgebreide kleur heterogeniteit
	R0, R1, R2	geen, matig, uitgebreide ruwheid van het oppervlak
	N0, N1, N2	geen, verspreid, uitgebreide dermale of subcutane noduli
	H0, H1, H2,	geen, matig, uitgebreid hypertrichosis

CMN: congenitale melanocytair naevus, M: medium, L: large, G: giant, S: satelliet naevi, C: kleur heterogeniteit, R: onregelmatigheid oppervlak, N: noduli, H: hypertrichosisme.

voorkomen en te behandelen. In 2017 is de Nederlandse CMN-richtlijn ontwikkeld door een multidisciplinaire werkgroep van specialisten samen met de patiëntenvereniging. Deze richtlijn is opgesteld door bestaande literatuur kritisch te beoordelen in combinatie met inzichten en ervaringen van de werkgroep.

De Nederlandse richtlijn ontwikkelde een risicoclassificatie (I-V) op basis van het risico op maligniteiten en neurologische complicaties bij CMN-patiënten, wat leidde tot verschillende zorgstandaarden (tabel 2). De zorg en het follow-up-schema zijn gebaseerd op het risiconiveau en de chirurgische complexiteit (tabel 3).

Behandeling van CMN met een hogere risicoclassificatie (klasse III, IV en V) vereist een multidisciplinaire aanpak. Het is belangrijk om een gespecialiseerd team van deskundigen te betrekken, waaronder dermatologen, plastisch of kinderchirurgen, pathologen, kinderartsen gespecialiseerd in zeldzame aandoeningen, neurologen en psychologen, en indien nodig (kinder)oncologen.

PATIËNTONDERSTEUNING

Naast medische zorg zijn psychosociale ondersteuning en educatie van de patiënt, zorgverleners en families essentieel,

zowel op korte als lange termijn. De betrokkenheid van de patiëntenvereniging is hierbij cruciaal, evenals die van een maatschappelijk werker of (kinder)psycholoog in het multidisciplinaire team.

Voor ondersteuning en educatie zijn in samenwerking met patiënten, ouders, patiëntenverenigingen en professionals diverse hulpmiddelen ontwikkeld. Relevante informatie is opgesteld langs de CMN-patiëntreis. Wanneer een kind wordt geboren met CMN, zijn zowel ouders als betrokken professionals vaak niet op de hoogte van de aandoening. Op internet kunnen zij informatie vinden op Huidhuis.nl (<https://huidhuis.nl/aandoeningen/moedervlek-aangeboren/>) met actuele informatie en hulpmiddelen voor zowel kinderen als ouders als professionals.

TOEKOMSTIGE RICHTINGEN

Tijdens de ontwikkeling van de Nederlandse richtlijn ontdekten we dat de kwaliteit van onderzoek naar CMN over het algemeen laag is. Grote CMN (>20 cm) zijn zeldzaam, wat het lastig maakt om voldoende deelnemers te includeren in klinische studies. Een andere uitdaging is dat studies uit verschillende internationale onderzoekscentra uiteenlopende uitkomsten meten met verschillende meetinstrumenten, wat

Tabel 2. Risicoclassificatie¹

	Een CMN			Multipele CMN	
	I	II	III	IV	V
	CMN <10 cm PAS	CMN 10-20 cm PAS	CMN >20 cm PAS	CMN >20 cm PAS + satellieten	≥3 CMN 1.5-20 cm PAS
Risico op cutaan melanoom	laag (<1%)	laag (<1%)	mogelijk licht verhoogd	verhoogd (2-3%, >60cm PAS ± 9%)	onbekend
Risico op neurologische complicaties (NCM, melanoom)	laag	laag	laag	verhoogd*	verhoogd*
Chirurgische complexiteit	laag	complex	erg complex	erg complex	mogelijk complex

* Het risico op NCM is moeilijk in te schatten door de verschillend gehanteerde definities en NCM classificaties in de literatuur.
cm: centimeters; NCM: Neurocutane Melanocytose; PAS: Projected Adult Size

Tabel 3. Follow-up aanbevelingen gebaseerd op de risicoclassificatie¹

	Een CMN			Multipele CMN	
	I	II	III	IV	V
	CMN <10 cm PAS	CMN 10-20 cm PAS	CMN >20 cm PAS	CMN >20 cm PAS + satellieten	≥3 CMN 1.5-20 cm PAS*
Dermatoloog					
	niet standard, wel bij verandering of zorgen door de patiënt	periodieke evaluatie	periodieke evaluatie	periodieke evaluatie	periodieke evaluatie
Moet gezien worden in een expertisecentrum	neen	alleen de eerste keer*	alleen de eerste keer *	ja	ja
Frequentie	Indien nodig	0-1 j: 2x/j >1 j: elke 2 jaren of 1/j**	0-1 j: 2x/j >1j: Elke 2 jaar of 1/j**	0-1 j: 3,6,12 maanden >1 j: levenslang 1-2x/j	0-1 j: 3,6,12 m >1j: levenslang 1-2x/j
Plastisch chirurg***					
	als er vragen zijn over chirurgie	Informatie over behandeling	Informatie over behandeling	Informatie over behandeling	Informatie over behandeling
Moet gezien worden in een expertisecentrum	neen	expert centrum wordt geadviseerd	ja	ja	expertisecentrum wordt geadviseerd
Frequentie	indien nodig	minstens eenmalig	minstens eenmalig	Jaarlijkse evaluatie	minstens eenmalig
Kinderarts gespecialiseerd					
	Niet nodig, als de ontwikkeling geregeld wordt gecontroleerd door de jeugdgezondheidsarts ****			Periodieke evaluatie tot de leeftijd van 5 jaar	
Moet gezien worden in een expertisecentrum	niet van toepassing			neen	
Frequentie	niet van toepassing			eenmaal per jaar	
Psycholoog					
Op indicatie; Kan soms in de regio plaatsvinden					
Huidtherapeut					
Indien nodig					
Neuroloog, patholoog, radioloog, oncoloog					
als er complicaties optreden naar het expertisecentrum					

* Evaluatie in een expertisecentrum is geïndiceerd wanneer het aspect van het oppervlak of de locatie het goed opvolgen van de CMN bemoeilijkt. ** Afhankelijk van de klinische manifestaties, moet de dermatoloog beslissen of levenslange follow-up nodig is. *** Als de CMN moeilijk te excideren is door de lokatie, dan schuift de classificatie voor chirurgische complexiteit naar een hogere categorie in het classificatieschema. **** in Nederland worden kinderen gemonitord door de jeugdgezondheidszorg.
cm: centimeters; NCM: Neurocutaneous Melanocytosis; PAS: Projected Adult Size.

vergelijking en bundeling van gegevens bemoeilijkt. In 2019 is het Outcomes for Congenital Melanocytic Nevi (OCOMEN; (OCOMEN; <https://www.c3outcomes.org/ocomen>)) project gestart binnen het Nederlandse CMN-netwerk, in samenwerking met Marseille Medical Genetics en de internationale patiëntenvereniging Naevus Global. Het doel van dit project is het ontwikkelen van uitkomstmaten (COS) voor CMN samen met internationale patiënten, ouders en specialisten. Inmiddels zijn door deze personen de uitkomstmaten vastgesteld voor zorg en onderzoek. De volgende stap is het selecteren van instrumenten bij deze uitkomstmaten. Toekomstige richtlijnen (inclusief de modulaire herziening van de Nederlandse richtlijn) zouden de volgende vragen, die samen met de ERN-SKIN-Mosaic groep zijn vastgesteld, moeten beantwoorden:

- Is een uitgangs MRI van het centrale zenuwstelsel geïndiceerd bij risicoklasse IV en V CMN?
- Hoe kan de voorlichting aan ouders bij hoog risico symptomen worden verbeterd zodat zij weten wanneer zij contact met het expertisecentrum moeten opnemen?
- Welke diagnostische methoden zijn geschikt voor histopathologie/moleculaire diagnostiek? En wanneer moeten we deze gebruiken?

- Hoe kunnen proliferatieve noduli, melanoom en metastasen worden onderscheiden met klinisch/histopathologisch/ moleculair en radiologisch onderzoek
- Wat is de beste behandeling van folliculitis/HS-like laesies?
- Welke psychologische begeleiding is wenselijk voor wie?
- Wat is de oorzaak van de jeuk en hoe te behandelen?
- Nieuwe behandelinzichten (chirurgie/laser)?
- Wat is de beste behandeling voor een melanoom in een CMN?

De multidisciplinaire richtlijnengroep zal deze vragen modulaair aanpakken. De conclusies zullen worden bediscussieerd met de leden van de ERN-SKIN-Mosaic groep. We danken de OCOMEN projectgroep (<https://www.c3outcomes.org/ocomen>) voor hun enthousiasme binnen de samenwerking. We danken prof. dr. Jan Kottner voor zijn waardevolle adviezen en voor zijn betrokkenheid evenals de leden van het European Reference Network-SKIN-Mosaic-groep (<https://ern-skin.eu/thematic-groups/>).

Dit artikel is eerder gepubliceerd in het tijdschrift: JEADV Clinical Practice in 2025

FINANCIERINGSBRONNEN

We danken zowel de patiënten met CMN, de ouders en hun families en de betrokken patiëntenverenigingen Nevus Netwerk Nederland, and Naevus Global.

SP ontving een beurs van de European Academy Dermatology Venereology om de COS voor CMN te ontwikkelen. Voor het ontwikkelen van de instrumenten voor CMN binnen het OCOMEN-project samen met de ERN-SKIN-Mosaic Group ontvingen AF, SP, CE en MP in 2024 een subsidie van de Sophia Stichting van Erasmus MC. De modulaire herziening van de CMN richtlijn wordt gefinancierd vanuit de FMS.

ETHISCHE GOEDKEURING

Niet van toepassing

VERKLARING OVER GEGEVENSBSCHIKBAARHEID

Niet van toepassing

De richtlijn inclusief de literatuur is beschikbaar op: <https://nvdv.nl/professionals/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-cmn>.

Het OCOMEN-project is beschikbaar op: <https://www.c3outcomes.org/ocomen>

TREFWOORDEN

Congenitale naevi – melanoom - neurocutane melanosis – richtlijn – kernuitkomstenset - patiënteninformatie

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

- A.C. Fledderus: ontving een onvoorwaardelijke subsidie van de Sophia Stichting van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis
- C.J.A. van Eijdsen: ontving een onvoorwaardelijke subsidie van de Sophia Stichting van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis
- N. den Hertog: geen
- M.S. van Kessel: geen
- A. Wolkerstorfer: geen
- M.M. Pleumeekers: ontving een onvoorwaardelijke subsidie van de Sophia Stichting van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis
- S.G.M.A. Pasmans: ontving onvoorwaardelijke subsidies van de European Academy Dermatology Venereology en van de Sophia Stichting van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis

LITERATUUR

1. Pasmans S, Eggen C, Bergman W, Kukutsch N, et al. Multidisciplinaire Richtlijn Congenitale Melanocytair Naevi 2017 (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/congenitale_melanocytair_naevi_cmn/achtergrond_cmn.html).
2. Kregel S, Scope A, Dusza SW, et al. New recommendations for the

categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 441-51.

3. Hamm H, Hoger PH. Skin tumors in childhood. *Dtsch Arztebl int.* 2011;108:347-53.
4. Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, et al. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by

- postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133:2229-36.
5. da Silva VM, Martinez-Barrios E, Tell-Martí G, et al. Genetic abnormalities in large to giant congenital nevi: beyond NRAS mutations. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139:900-8.
 6. Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2006;155:1-8.
 7. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:747-55.
 8. Koot HM, de Waard-van der Spek F, Peer CD, et al. Psychosocial sequelae in 29 children with giant congenital melanocytic naevi. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:589-93.
 9. Phadke PA, Rakheja D, Le LP, et al. Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: a histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 2011;35:656-69.
 10. Dhami RK, Isaq NA, Tollefson MM. Medium-sized congenital melanocytic nevus spontaneously lightening in a pediatric patient and management. *JAAD Case Rep*. 2023;34:74-6.
 11. Yu Q, Wu M, Sheng L, et al. Therapeutic effects of targeting RAS-ERK signaling in giant congenital melanocytic nevi. *American Journal of Translational Research*. 2018;10:1184.
 12. Rouillé T, Aractingi S, Kadlub N, et al. Local inhibition of MEK/Akt prevents cellular growth in human congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*. 2019;139:2004-15.e13.
 13. Chitsazan A, Ferguson B, Villani R, et al. Keratinocyte sonic hedgehog upregulation drives the development of giant congenital nevi via paracrine endothelin-1 secretion. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138:893-902.
 14. Fledderus A, Franke C, Eggen C, et al. Outcomes and measurement instruments used in congenital melanocytic naevi research: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020;73:703-715.
 15. Oei W, Spuls PI, Fledderus AC, et al. Development of an international core outcome set for medium, large and giant congenital melanocytic nevi. *Br J Dermatol*. 2021;185:371-379.
 16. Fledderus AC, Pasmans S, Wolkerstorfer A, et al. Domains and outcomes of the core outcome set of congenital melanocytic naevi for clinical practice and research, part 2 (the OCOMEN project). *Br J Dermatol*. 2021;185:970-977.
 17. Oei W, Fledderus AC, Korfage I, et al. Protocol for the development of core set of domains of the core outcome set for patients with congenital melanocytic naevi (OCOMEN project). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:267-273.
 18. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012;13:132.
 19. Kottner J, Schmitt J. Core outcome set in dermatology: next steps. *Br J Dermatol*. 2018;179:549-50.
 20. Fledderus A, Boom T, Legemate C, et al. Measurement instruments for the core outcome set of congenital melanocytic naevi and an assessment of the measurement properties according to COSMIN: a systematic review. *JPRAS open*. 2022; 23:35:58-75.

CORRESPONDENTIEADRES

Suzanne Pasmans

E-mail: s.pasmans@erasmusmc.nl