

RICHTLIJNEN

Congenitale melanocyttaire naevi (CMN)

C.A.M. Eggen¹, S.G.M.A. Pasmans²

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:
Suzanne Pasmans
E-mail: s.pasmans@erasmusmc.nl

Deze nieuwe richtlijn is tot stand gekomen in 2016. Aanleiding was de grote variatie in beleid ten aanzien van congenitale melanocyttaire naevi (CMN) binnen en tussen zorginstellingen. Doel is diagnostiek en beleid rondom CMN in Nederland meer te uniformeren en de informatievoorziening aan patiënten met CMN te verbeteren.

Het hebben van een (met name grotere) CMN brengt drie hoofdproblemen met zich mee voor patiënten en hun naasten:

1. Onzeker risico op complicaties (vooral melanoom, neurocutane melanocytose)
2. Cosmetische gevolgen
3. Psychosociale gevolgen

DEFINITIES

CMN zijn benigne melanocyttaire proliferaties die aanwezig zijn bij de geboorte of verschijnen in de eerste levensweken tot en met de leeftijd van drie maanden. Ze worden ingedeeld op basis van verwachte grootte op volwassen leeftijd (*projected adult size*, PAS) (tabel 1).

Daarbij kunnen CMN volgens de volgende verdeling voorkomen:

1. Solitair
2. Een (grotere) ‘moedernaevus’, gepaard gaand met satellietnaevi

3. Multipele (≥ 3) middelgrote CMN (1,5-20 cm PAS) verspreid over het lichaam, zonder duidelijke moedernaevus, al dan niet samengaand met kleine CMN (< 1,5 cm PAS). Dit fenotype wordt in de richtlijn aangeduid als ‘multipele kleinere CMN’

Bij CMN kan de overmatige aanwezigheid van naevuscellen in de huid ook in het centraal zenuwstelsel voorkomen. Bij symptomatische betrokkenheid van zowel huid als zenuwstelsel spreekt men van neurocutane melanocytose (NCM). Mogelijke ernstige complicaties bij NCM zijn progressieve leptomenigeale melanocytose en primair melanoom in het centraal zenuwstelsel.

KLINISCH BEELD

CMN

CMN kunnen op elke locatie op de huid voorkomen en ook de mucosa (onder andere mondholte) kan aangedaan zijn. CMN zijn vaak groter dan verworven naevi en hebben een meer heterogene morfologie. CMN veranderen qua uiterlijk spontaan met toenemende leeftijd, met name tijdens de eerste levensjaren. CMN groeien mee met de huid in proportie met het kind.

Een van de benigne cutane complicaties die in (grotere) CMN kunnen optreden is de ontwikkeling van proliferatieve noduli (PN's). PN's ontwikkelen zich tijdens de kinderjaren en groeien dan vaak snel, waarbij het onderscheid met melanoom zowel klinisch als histopathologisch lastig is.

Melanoom

Cutane melanomen in CMN presenteren zich overwegend als hyper- of hypopigmentatie, een papel of nodus en soms ulceratie. Het lijkt erop dat melanomen in kleinere CMN (< 20 cm PAS) vaker oppervlakkig ontstaan, en in grotere CMN vaker dieper in de huid, en vaker nodulair zijn.

Tabel 1. Indeling congenitale melanocyttaire naevi op basis van *projected adult size*.

Kleine CMN	<1,5cm PAS	1 op 100 pasgeborenen	1%
Middelgrote CMN	1,5-20cm PAS	1 op 1000 pasgeborenen	0,1%
Grote CMN	20-40cm PAS	1 op 20.000 pasgeborenen	0,005%
Reuze CMN	>40cm PAS	1 op 500.000 pasgeborenen	0,0002%

Neurocutane melanocytose (NCM)

De belangrijkste alarmsymptomen zijn verschijnselen van:

- Verhoogde intracranieële druk (hydrocephalus): bijvoorbeeld hoofdpijn, braken, bewustzijnsstoornissen, te hard groeiende schedelomvang (bij hele jonge kinderen)
- Focale afwijkingen: bijvoorbeeld epileptische aanvallen, stoornissen van het bewegen in de zin van halfzijdige uitval bij afwijkingen in de contralaterale hersenhelft
- Tekenen van ruggenmergcompressie: bijvoorbeeld combinatie van loopstoornissen, gevoelsstoornissen benen, problemen met mictie/defecatie
- Stagnatie in de ontwikkeling

PATHOGENESE

Volgens recente inzichten krijgen vroeg in de embryogenese voorlopercellen van melanocyten een enkele somatische mutatie, resulterend in een mozaïek patroon van melanocyten die de huid en leptomeningen kunnen koloniseren. Waarschijnlijk bepaalt 'timing' van de mutatie voor een belangrijk deel de uitgebreidheid van CMN: een vroege mutatie leidt tot wijde verspreiding van naevuscellen naar de huid en ook het centraal zenuwstelsel (ontstaan beide uit het ectoderm). Een late mutatie geeft kleinere, alleen cutane CMN in een omschreven gebied, zonder satellieten.

RISICO OP MELANOOM EN NCM

Hoogte van het cutaan melanoomrisico

In kleinere CMN (< 20 cm PAS) lijkt het risico op melanoom in een CMN niet of nauwelijks verhoogd ten opzichte van de algehele bevolking (< 1%). In patiënten met grotere CMN (> 20 cm PAS of $\geq 2\%$ lichaamsoppervlakte) wordt in de literatuur een risico op melanoom gevonden van 2~3%. De meeste melanomen (cutaan+extracutaan) lijken op te treden in of bij reuze CMN (> 40 cm PAS), in deze groep stijgt het risico. Op basis van één studie lijkt het melanoomrisico in kinderen met CMN > 60 cm PAS $\pm 14\%$ te zijn (cutaan+extracutaan, cutaan maximaal 10%) en lijkt laag in CMN < 60 cm PAS (geen melanoom na ± 9 jaar follow-up). In patiënten met meerdere kleinere CMN is het melanoomrisico in deze studie $\pm 8\%$ (extracutaan).

Het ontbreekt in de literatuur aan cohortstudies in alle leeftijden (ook volwassenen), alle groottes (kleinere CMN) en met voldoende follow-upduur en aantallen patiënten.

Hoogte van het risico op NCM

In de literatuur varieert het risico op symptomatische NCM van 2,4~15%. Dit is echter geen betrouwbare schatting van het risico op NCM, onder andere vanwege de niet heldere definitie (afwijkingen op MRI of symptomen en welke) en selectiebias (risicogroep geselecteerd). Het risico op NCM met een ernstig beloop, door progressieve leptomeningeale

melanose of primair melanoom in het centraal zenuwstelsel, lijkt in patiënten met CMN > 20 cm PAS rond de 2% te liggen. In patiënten met uitgebreidere CMN (> 40 cm PAS, multipole kleinere CMN) ligt dit risico hoger, een getal is op basis van de huidige literatuur niet te geven.

Prognostische factoren melanoom en NCM

Een duidelijke prognostische factor voor het ontwikkelen van cutaan melanoom in CMN is de grootte, en daarmee samenhangend de aanwezigheid van satellietnaevi. In het algemeen geldt hoe groter de CMN hoe hoger het risico op cutaan melanoom, ze treden met name op in reuze CMN (> 40 cm PAS). Melanomen in CMN worden het vaakst gevonden op de romp.

Patiënten at risk voor neurocutane melanocytose of extracutaan melanoom zijn met name:

1. Patiënten met een grotere CMN (> 20 cm PAS met satellietnaevi), of:
 2. Patiënten met ≥ 3 middelgrote CMN (1,5~20 cm PAS) zonder 'moedernaevus', al dan niet samen gaand met multipole kleine CMN (<1,5cm PAS)
- Deze risicofenotypen kunnen pathogenetisch worden verklaard (zie 'Pathogenese').

CLASSIFICATIE

Vanuit de behoefte aan een gestandaardiseerde en meer volledige classificatie beveelt de werkgroep aan patiënten met CMN te classificeren volgens de internationale classificatie van Krengel et al. [Krengel 2013 JAAD, www.nevus.org/CMN-classification], in principe eenmalig (alleen wijzigen bij grote morfologische veranderingen). Zie bijlage 8 in de richtlijn of www.huidhuis.nl/huidaandoening/moedervlek-aangeboren voor de instructies en het formulier.

DIAGNOSTIEK EN FOLLOW-UP

De diagnose CMN wordt gesteld op basis van anamnese (aanwezigheid bij of in eerste drie maanden na de geboorte) aangevuld met lichamelijk onderzoek (grootte, typische klinische kenmerken).

CMN zijn door de morfologie en natuurlijk beloop lastig te vervolgen op maligne degeneratie. Belangrijkste is in de follow-up alert te zijn op veranderingen. Nieuwe laesies, snel groeiende laesies en ulceraties of bloeding verdienen extra aandacht. Anamnese, inspectie en palpatie zijn hierbij van groot belang, waarbij de patiënt in toto wordt geïnspecteerd op de aanwezigheid van verdachte naevi. Dermatoscopie is alleen bij kleine CMN (< 1,5 cm PAS) van meerwaarde, of voor het bepalen van de meest informatieve plaats voor het nemen van een biopsie bij focale verandering. Bij biopsie wordt een diagnostische excisie of incisiebiopsie geadviseerd boven een stansbiopsie. Bij een nieuw ontstane of veranderende nodus dient een patiënt binnen twee weken te worden gezien, waarbij in principe altijd diagnostische excisie van de nodus geldt. Bij patiënten met grotere CMN (> 20 cm PAS) met

satellietnaevi adviseert de werkgroep jaarlijks de lymfeklieren te palperen op lymfadenopathie. De werkgroep stimuleert het gebruik van foto's in de verslaglegging, tevens als screeningsinstrument om veranderingen in de tijd te detecteren.

Indien er geen neurologische symptomen zijn, wordt geen screenende MRI van hersenen/ruggenmerg geadviseerd. MRI met contrast dient wél laagdrempelig te worden verricht bij patiënten met enige aanwijzing voor het bestaan of ontwikkelen hiervan. De MRI-beelden dienen tevens te worden beoordeeld in een expertisecentrum.

BEHANDELING

Wel/niet behandelen

Bij een verdenking op een melanoom in CMN wordt de laesie (ten minste het verdachte deel) zo spoedig mogelijk verwijderd. De werkgroep is van mening dat bij een benigne ogende CMN profylactische verwijdering in principe niet is aangewezen, dit geldt voor CMN van alle groottes. Achterliggende reden hiervoor is dat het melanoomrisico tegenwoordig veel lager wordt ingeschat dan vroeger, met het hoogste risico in de (chirurgisch complexe of soms onmogelijk te verwijderen) grotere CMN. Indicaties om wel te verwijderen zijn bijvoorbeeld een moeilijk te vervolgen aspect of op cosmetische indicatie. Hierbij dienen onder andere verwacht cosmetisch resultaat en risico's van de ingreep te worden afgewogen.

Invasieve behandeling

Er zijn twee soorten chirurgische behandeling van CMN:

- *full thickness*-behandeling waarbij de naevus in de gehele diepte kan worden verwijderd (d.m.v. (seriële) excisie met sluiting primair, met flap of huidtransplantaat al dan niet na 'tissue expansion')
- *partial thickness*-behandeling waarbij alleen oppervlakkige naevuscellen kunnen worden verwijderd (dermabrasie, curettage, lasertherapie).

Er is slechts weinig en weinig betrouwbare literatuur voorhanden om een uitspraak te kunnen doen

over het cosmetisch resultaat en het risico op complicaties van de verschillende behandelingen. In combinatie met expert opinion komt de werkgroep tot de volgende leidraad: indien er een indicatie bestaat voor behandeling heeft in principe excisie (eventueel met reconstructie) de voorkeur; Pas in tweede instantie dient *partial thickness*-behandeling te worden overwogen, indien excisie niet mogelijk (CMN te groot) of niet wenselijk is (waarschijnlijk zeer ontsierende littekens of functieverlies geeft, bijvoorbeeld op cosmetisch kwetsbare lokalisaties). Het is van belang dat behandeling van complexe CMN in ervaren handen gebeurt, liefst in een expertisecentrum.

Het advies van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie luidt: liefst geen electieve ingrepen voor de leeftijd van 3 jaar. Kleinere CMN kunnen in principe op elke leeftijd behandeld worden, maar voor grotere CMN kan de leeftijd een belangrijke rol spelen (liefst zo jong mogelijk). Verwacht resultaat en risico op complicaties dienen goed met de patient/ouders te worden doorgesproken. Vroegtijdige voorlichting vanuit een expertisecentrum is van belang voor het openhouden van alle behandelopties. Als voorkeurleeftijd voor curettage geldt de leeftijd van 1-3 maanden.

Ook na chirurgische behandeling blijft levenslange follow-up bij bepaalde (zie 'Organisatie van zorg') risicofenotypen van belang, omdat de verwijdering van alle naevuscellen niet gegarandeerd is (ook bij excisie) en er een (laag) risico blijft bestaan op neurologische complicaties.

PSYCHOSOCIALE CONSEQUENTIES

Patiënten met CMN en hun ouders hebben een verhoogd risico op psychosociale problematiek (sociale, gedrags-, emotionele problemen). Dit lijkt onafhankelijk te zijn van de zichtbaarheid van de aandoening. Het is van belang hier alert op te zijn. Men kan korte screenende vragen stellen, bijvoorbeeld uit de CDLQI, DLQI of FDLQI (zie bijlage 10 richtlijn). Bij verminderd psychosociaal welbevinden dient verwijzing voor psychologische counseling bij een (kinder)psycholoog laagdrempelig te worden overwogen. Ook onder andere lotgenotencontact (via patiëntenvereniging Nevus Netwerk Nederland

Tabel 2. Indeling in risicotypen.

	solitaire CMN			multipole CMN	
	I	II	III	IV	V
	CMN <10cm PAS	CMN 10-20cm PAS	CMN >20cm PAS	CMN >20cm PAS + satellieten	≥3 CMN 1,5-20cm PAS*
risico cutaan melanoom	lijkt niet verhoogd (<1%)	lijkt niet verhoogd (<1%)	mogelijk iets verhoogd	verhoogd (2-3%, >60cm PAS ±9%)	onbekend
risico neurologische complicaties (NCM, melanoom)	laag	laag	laag	verhoogd**	verhoogd**
chirurgische complexiteit	laag	complex	zeer complex	zeer complex	mogelijk complex

* het risicofenotype is ≥3 middelgrote laesies, deze kunnen al dan niet samengaan met kleine laesies van <1,5cm PAS
 ** de hoogte van het risico op NCM is vanwege verschillende definities voor NCM en verschillende classificaties van CMN niet goed uit de literatuur af te leiden. Het risico op NCM met fatale afloop is in de grote groep met grote (>20cm PAS) ±2%. In CMN >40cm lijkt dit risico hoger; analoog aan cutaan melanoom. Ook het hebben van multipole kleinere CMN (≥3 middelgrote) is een prognostische factor voor neurologische complicaties, een getal is niet te noemen

Tabel 2. Indeling in risicotypen.

	enkele CMN			multipole CMN	
	I	II	III	IV	V
	CMN <10cm P.A.S.	CMN 10-20cm P.A.S.	CMN >20cm P.A.S.	CMN >20cm P.A.S. + satellieten	≥3 CMN 1,5-20cm P.A.S.
dermatoloog (of andere hoofdbehandelaar)					
ja/nee?	niet standaard, wel bij verandering of zorgen	periodieke controle	periodieke controle	periodieke controle	periodieke controle
expertisecentrum/ perifeer?	i.p. perifeer	éénmalig in expertisecentrum, ema in periferie*	éénmalig in expertisecentrum, ema in periferie*	blijvend in expertisecentrum	blijvend in expertisecentrum
frequentie?	zo nodig	0-1jaar: 2x/jr >1jaar: 0,5-1x/jr**	0-1jaar: 2x/jr >1jaar: 0,5-1x/jr**	0-1 jaar: 3,6,12 mndn >1 jaar: 1-2x/jr, levenslang	0-1 jaar: 3,6,12 mndn >1 jaar: 1-2x/jr, levenslang
plastisch chirurg***					
ja/nee?	niet standaard, alleen bij chirurgische vraag	voorlichting behandelopties binnen 3 maanden p.n.	voorlichting behandeloptie binnen 1 maand p.n.****	voorlichting behandelopties binnen 1 maand p.n.****	voorlichting behandelopties binnen 3 maanden p.n.
expertisecentrum/ perifeer?	i.p. perifeer	perifeer of expertisecentrum (advies in e.c.)	expertisecentrum	expertisecentrum	perifeer of expertisecentrum (advies in e.c.)
frequentie?	zo nodig	tenminste éénmalig advies	tenminste éénmalig advies	naast advies kort na geboorte jaarlijks evaluatie	tenminste éénmalig advies
kinderarts					
ja/nee?	nee, consultatiebureau volstaat			periodieke controle, tot de leeftijd van 5 jaar	
expertisecentrum/ perifeer?	n.v.t.			perifeer	
frequentie?	n.v.t.			1x/jaar	
psycholoog					
of en waar?	op indicatie, kan in periferie of in expertisecentrum				
huidtherapeute					
of en waar?	op indicatie, kan in periferie				
neuroloog, patholoog, radioloog, oncoloog					
of en waar?	op indicatie (bij complicaties), meestal in expertisecentrum				
* tenzij lastige lokalisatie/aspect, dan eventueel expertisecentrum ** afhankelijk van klinisch beeld (eigeninzicht behandelaar of levenslange follow-up nodig is) *** indien een CMN zich op een lastige lokalisatie bevindt (zoals gelaat, behaarde hoofd, genitaalstreek etc.) schuift een patiënt een klasse omhoog qua chirurgische complexiteit **** snelle verwijzing is nodig om alle behandelopties open te houden (bv. curetage kan alleen op zeer jonge leeftijd worden verricht); p.n. = post natum					

(NNN) kan helpen in het leren omgaan met het hebben van een CMN.

ORGANISATIE VAN ZORG

Indeling in risicotypen

Op basis van de hoogte van het risico op complicaties, prognostische factoren daarbij en chirurgische complexiteit heeft de werkgroep een indeling gemaakt in groepen patiënten die meer of minder standaard zorg nodig hebben (tabel 2).

Follow-upschema

De werkgroep heeft een leidraad voor een follow-upschema opgesteld (tabel 3), ingedeeld volgens de risicoklassen genoemd in tabel 2. Patiënten met multipole CMN (IV+V) worden ten minste jaarlijks gezien in een expertisecentrum door in ieder geval de dermatoloog. In een expertisecentrum is multidisciplinaire zorg voorhanden. De lijst met expertisecentra is bekend bij de patiëntenvereniging NNN. Voor de overige risicotypen en follow-up bij overige specialismen zie ook tabel 3.

VOORLICHTING EN ZELFMANAGEMENT

Artsen dienen aan patiënten/ouders ten minste voorlichting te geven over de volgende zaken:

1. Risico op en herkennen van complicaties (inclusief zelfonderzoek, frequentie 1x/maand)
2. Therapeutische opties en overwegingen
3. Kenmerken en verzorging van de naevushuid
4. Support, informatie en contact

Zie ook de richtlijn en www.huidhuis.nl/huidaan-doening/moedervlek-aangeboren