

Behandling og håndtering af kongenitte melanocytære naevi

Kamille-Amalie Bahn¹, Merete Hædersdal², Grethe Schmidt³ & Lisbet Rosenkrantz Hölmich¹



STATUSARTIKEL

- 1) Plastikkirurgisk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital
- 2) Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 3) Klinik for Plastikkirurgi, Brystkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016;178:V04160243

Kongenitte melanocytære naevi (CMN) er medfødte, benigne ansamlinger af nævomelanocytære celler, som skønnes at forekomme hos 2,6% af nyfødte kaukasider [1]. Naevusceller deriverer fra neuralrørets stamceller og vandrer under embryogenesen ud i huden; forekomsten af naevusceller langs kar og nerver, såkaldt angiotropisme, som udtryk for vandring langs disse strukturer er karakteristisk for CMN. Ætiologien er endnu ukendt, men der er mistanke om særlige mutationer. CMN kan være kosmetisk skæmmende, og der er potentiel risiko for malign transformation. Traditionelt klassificeres CMN efter størrelse, hvilket er relevant, fordi malignitetsrisikoen er associeret med størrelsen af læsionen. I det mest benyttede klassifikationssystem inddeler man efter den forventede diameter i voksenalderen i hhv. små (< 1,5 cm), mellemstore (1,5 cm-20 cm) og store naevi (gigantiske kongenitte melanocytære naevi (GCMN)) (> 20 cm) [2]. Det er beregnet, at et CMN på 12 cm (på hovedet) og 7 cm (på kroppen) i spædbarnalderen vil være 20 cm i voksenalderen [3]. I litteraturen anvendes der forskellige klassifikationssystemer, hvilket vanskeliggør sammenligning af studier.

CMN kan være stigmatiserende for patienten og påvirke den psykosociale trivsel i negativ retning, hvilket kan medføre et stærkt behandlingsbehov. Et hollandsk studie med 29 patienter viste, at 30% havde adfærdsmæssige og 26% emotionelle problemer, mens 69% af mødre fandt det frygteligt at have et barn med

GCMN [4]. I et svensk studie med alle størrelser af CMN fandt man, at 8% af 192 patienter mente, at deres CMN eller ar efter fjernelse af CMN reducerede aktiviteter og medførte social utilpashed [5].

CMN kan transformere malignt, og risikoen stiger med størrelsen af naevus, men det er vanskeligt at give et samlet estimat [6]. I det mest omfattende arbejde på området har man sammenlignet 35 studier. Her fandt man, at der udvikledes melanom hos 1-31%. Den samlede risiko i de prospektive studier for GCMN var 2-5% med en opfølgingsperiode på 4,5-7,3 år [7]. I et systematisk review fra 2006, hvor man medtog studier med ≥ 20 patienter, fandt man en melanomrisiko på 0,05-10,7%; samlet set 0,7%.

Blandt de 46 melanomtilfælde hos 6.571 patienter var gennemsnitsalderen ved diagnose 15,5 år (medianalder: syv år) [6].

Det overvejes, om tidlig behandling kan reducere risikoen for senere malign transformation, idet man skønner derved at mindske antallet af celler i naevus, men dette er ikke afklaret. I et britisk arbejde fra 2008 dokumenteredes det, at mange CMN med årene spontant afbleges, hvorfor man i dette studie anbefaler, at man tidligst behandler efter det første leveår [8].

Kutant kæmpenaevus og leptomeningeal affektion kan ses samtidigt, såkaldt neurokutan melanocytose (NCM), som kan give udviklingsmæssige forstyrrelser og transformere malignt. Risikoen er størst ved lokalisering af CMN på hhv. hoved, hals og ryg samt ved forekomst af > 20 satellitnaevi i treårsalderen [9]. Incidensen af NCM blandt patienter med GCMN er angivet til at være 2,5-45%, men estimatet er usikkert [2]. Diagnosen stilles ved MR-skanning, som anbefales til børn med neurologiske symptomer samt alle med medfødte satellitnaevi. Disse patienter, samt patienter hvor CMN forventes at være > 20 cm i voksenalderen, bør også følges med regelmæssig neuropædiatrisk vurdering [10].

BEHANDLINGSMULIGHEDER

Overordnet findes der tre behandlingsmuligheder: behandling i dermatologisk regi med laser, behandling i kirurgisk regi med *cuirettage* eller excision. Her gennemgås principper, evidens samt fordele og ulemper ved de forskellige behandlinger.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kongenitte melanocytære naevi (CMN) forekommer hos ca. 2,6% kaukasider, og behandlingsmodaliteterne varierer fra *cuirettage* hos det spæde barn til laserbehandling eller kirurgisk excision i alle aldre.
- ▶ CMN kan blegne spontant, og malignitetsrisikoen er formentlig mindre end tidligere antaget. Både *cuirettage*, laserbehandling og excision kan anvendes til behandling, men ingen metode er optimal, og der forekommer hyppigt bivirkninger.
- ▶ Spædbørn med store CMN bør tilknyttes en plastikkirurgisk og/eller dermatologisk afdeling for kontrol af CMN. Der er ingen tvingende behandlingsindikation – hverken for små eller store CMN, men der skal behandles ved mistanke om malignitetsudvikling. Man kan overveje behandling af kosmetiske årsager, men ingen af de nuværende behandlingsformer er uden bivirkninger, og evidensniveauet for de forskellige behandlinger er lavt.

Laserbehandling

Laserlys karakteriseres ved at være energirigt, monokromatisk, kohærent og kollimeret. Laser-hud-interaktionen er en selektiv energiafsættelse til melaninholdige strukturer, og der kan med korrekt bølge- og pulslængde opnås selektiv fototermolyse, som er den mest selektive form for vævsdestruktion med minimal påvirkning af de omkringliggende hudstrukturer. Pigmentspecifikke lasere inkluderer *quality-switched* lasere, som opererer med melaninabsorberende bølglængder på hhv. 694 nm for rubinlaser, 755 nm for alexandritlaser og 1064 nm for neodmium-yttrium-aluminum-garnet (bedre kendt under betegnelsen Nd:YAG)-laser. Trods selektiv destruktion ses manglende effekt på de dybtliggende pigmentceller, og der kan ses bivirkninger i form af spættet, ujævn pigmentering samt arvævdsdannelse [11].

Der findes 12 studier (hver især med ≥ 10 patienter), hvor man har benyttet sig af laserbehandling; heraf ingen kontrollerede studier. Ni studier er caseserier på evidensniveau IV [12], og to studier er retrospektive studier på evidensniveau III [12]. De fleste patienter er asiater, hvorfor resultaterne har begrænset relevans for kaukasider. Opfølgningstiderne er korte, typisk ca. 6 mdr., i enkelte studier har man 1-2 års opfølgning, mens man i ét studie har otte års opfølgning [13]; i dette studie med CMN i alle størrelser fandt man tilfredshed hos 45 patienter (87%), mens syv patienter (13%) var utilfredse med resultaterne [13]. Komplikationerne var hypertrofisk arvæv (9%), hyperpigmentering (2%), manglende virkning (9%), recidiv af CMN (9%) og delvist recidiv (4%) [13]. I andre studier har man fundet en større andel med recidiv, delvist recidiv eller repigmentering på hhv. 46%, 80% og 100% [14-16].

Laserbehandling af CMN bruges i Danmark kun i få, udvalgte tilfælde (Figur 1), da effekten oftest er begrænset og temporær, og der er stor recidivrisiko over tid. Ydermere er det uvist, om laserens termiske påvirkning kan inducere malignitet, eller om en laserinduceret ændret hudstruktur kan kamuflere malignitet, så korrekt diagnose forsinkes [17]. Behandlingen bør derfor udelukkende foretages af speciallæger i dermatologi med indgående kendskab til dermatologisk laserbehandling. Hyppig repigmentering kan betyde, at resultatet ikke står mål med indsatsen.

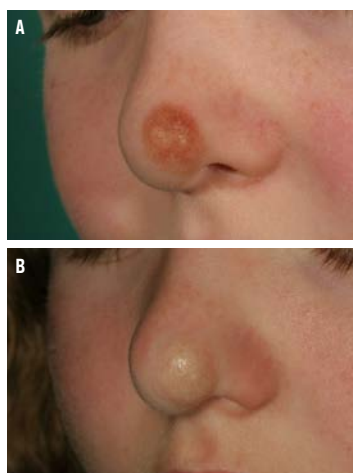
Kirurgiske behandlingsmuligheder

De to kirurgiske behandlinger er *curettage* og excision. *Curettage* anvendes hos spædbørn, mens excision kan foretages hele livet. Ved begge metoder er det relevant at sende det fjernede væv til histologisk undersøgelse.

Curettage

Curettage er brug af *curette* til afskrab af huden og benyttes hos få uger gamle spædbørn. Såret heler i løbet

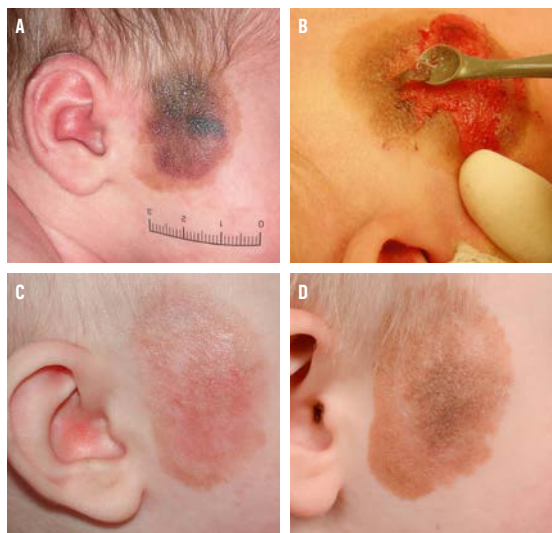
FIGUR 1



En niårig pige med en kongenit melanocytært naevus på næseryggen. A. Naevus før behandling. B. Naevus efter flere behandlinger med *quality-switched*-yttrium-aluminum-garnet-laser, 1.064 nm. Naevus er afbleget og har en hvid halo efter lokalanæstesi med vasokonstriktor.

FIGUR 2

Curettage af kongenit melanocytært naevus (CMN) på højre kind hos en to uger gammel dreng. A. Præoperativt. B. Peroperativt. C. Fire mdr. postoperativt med fin opheling og afblegning. D. To år postoperativt med delvis repigmentering af CMN.



af 1-2 uger (Figur 2). *Curettage* er en relativt utraumatisk procedure og kan foretages i ét stadie. Behandlingen kan, ud over farvereduktion, være velegnet til reduktion af ruhed og behåring, hvilket faciliterer fremtidig kontrol [18].

I tre studier (hver med ≥ 10 patienter) har man benyttet *curettage*; heraf ingen kontrollerede studier. Der var en caseserie på evidensniveau IV og to retrospektive studier på evidensniveau III [18-20]. Studierne havde en opfølgningstid på op til 30 år, og nogle resultater var gode, men der sås stor risiko for repigmentering, hvilket dog ikke er kvantificeret [18-20]. I et

dansk studie med 16 patienter, som havde fået foretaget *curtette* og gennemsnitligt 11 års opfølgning sås ingen malign transformation [18]. Der foreligger to andre tilsvarende studier, og i det ene blev der fundet et malignt melanom blandt 12 patienter efter gennemsnitligt 10,5 års opfølgning [19]; i det andet sås ingen malign transformation blandt 16 patienter og gennemsnitligt 5,6 års opfølgning [20]. I ingen af studierne opgjorde man kosmetiske resultater eller sammenlignede patienter, som ikke havde fået behandling, med patienter, som havde fået foretaget *curtette*.

Sårinfektion i ophelingsfasen medfører risiko for fuld hudstab og skæmmende ar. Behandlingen udføres under generel anæstesi med deraf følgende risiko for anæstesikomplikationer. Et stort australsk kohortestudie viste, at tiårige børn, som var blevet udsat for fuld anæstesi inden fireårsalderen, havde signifikant forringet sprog og kognition i forhold til jævnaldrende [21].

Excision

Excision er kirurgisk fjernelse. Mindre naevi kan excideres, og såret lukkes direkte. Nogle større naevi fjernes ved såkaldt serieexcision, hvor man fjerner så stor en del af naevus, som stramning i hudområdet tillader, og lukker såret. Man opererer igen efter 6-12 måneder, når vævet har givet sig; i reglen foretages der i alt 2-4 operationer. Ved excision af større naevi i én seance må huddefekten lukkes med en lapplastik eller hudtransplantat (**Figur 3**). Herved kommer der ekstra ar, og ved hudtransplantation ses der arkontraktur og niveauforskel til det omgivende væv. Man kan forberede excisionen ved i området omkring naevus at implantere en eller flere vævseksperandere, som i ugerne efter løbende påfyldes saltvand, så huden udvides successivt. Efter 1-3 måneder excideres naevus, eksperanderen fjernes, og såret lukkes med den udvidede hud (**Figur 4**) [22].

Der findes otte studier (hver med ≥ 10 patienter), hvor man har benyttet excision til CMN-behandling; heraf et serieexcisionsstudie på evidensniveau IV [23], fem retrospektive studier [24-28] og en tværsnitsundersøgelse på evidensniveau III [29] samt et prospektivt kohortestudie på evidensniveau II [8]. I fire studier har man ikke angivet nogen opfølgningsperiode; det prospektive kohortestudie havde en gennemsnitlig opfølgningstid på 9,1 år [8], mens tværsnitsundersøgelsen med 17 patienter havde en opfølgningstid på 8,7 år [29]. Komplikationer i de to sidstnævnte er beskadigelse af motoriske nervegrene ved lokalisation i ansigtet samt dyspigmentering [8, 29]. Et retrospektivt studie med 12 patienter, 37 vævseksperandier og uden angivet opfølgningstid viste, at 58% var meget tilfredse, 32% var moderat tilfredse, mens 8% kun var lidt tilfredse med resultaterne. Studiet viste komplikationer i form af infektion hos 8%, mekaniske fejl med eksperanderen hos 8%, serom hos 5,4%, sårruptur hos 5,4%, hæmatom hos 2,7% og cikatriceruptur hos 2,7% [27]. De øvrige studier viste tidlige komplikationer som eksperanderproblemer og transplantattab, mens senkomplikationer var ektropion, dyspigmentering og arkontraktur [24, 25].

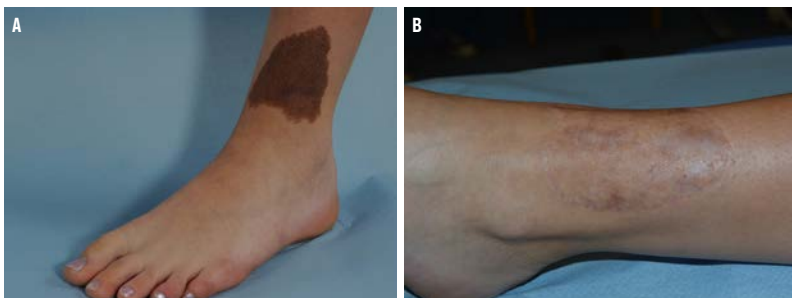
Der er komplikationer ved vævseksperandier og excision samt i forbindelse med anæstesi, hvis barnet behandles tidligt. Nogle studier viser, at excision kan nedsætte malignitetsrisikoen, hvis der excideres dybt, men der er ingen garanti for, at alle melanocytter medtages [30], hvorfor der altid efterfølgende bør være fokus på malignitetstegn.

HÅNDTERING AF KONGENITTE MELANOCYTÆRE NAEVI

Det er vanskeligt at give konkrete, generelle anbefalinger, fordi patientgruppen er særdeles heterogen, og fordi der i dag ikke findes en enkeltstående behandlingsmodalitet, som bidrager med en effektiv, sikker og kosmetisk tilfredsstillende fjernelse af CMN. Der er lavt

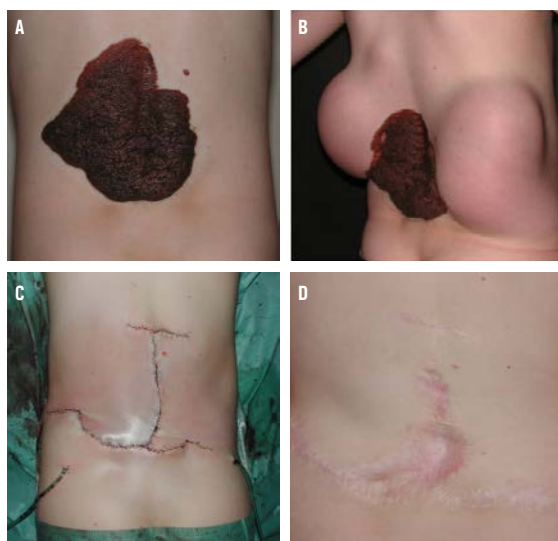
FIGUR 3

En 17-årig kvinde med en kongenit melanocytær naevus på venstre crus. **A.** Naevus før excision. **B.** To år efter operation med excision og dækning af defekten med fuld hud, som blev høstet i lyskeregerne.



FIGUR 4

Fjernelse af gigantisk kongenit melanocytær naevus hos en ni år gammel dreng efter forudgående ekspansion af huden over otte uger. **A.** Præoperativt. **B.** Efter fuld ekspansion, umiddelbart før fjernelse af naevus. **C.** Ved operationens afslutning. **D.** Tre år postoperativt.



evidensniveau for de forskellige eksisterende behandlinger, recidivtilbøjeligheden er udtalt ved både laser- og curettage-behandling, og excision efterlader ar og kan være særdeles kompliceret. Mange CMN bliver aldrig behandlet, og der er enighed om, at der ikke foreligger en tvingende behandlingsindikation; ej heller for GCMN. Hver enkelt patient vurderes individuelt, og der informeres om behandlingsmuligheder, resultater og risici samt behov for livslang opfølgning for at diagnosticere eventuel malignitet så tidligt som muligt. I planlægningen af håndteringen af CMN skal der tages hensyn til, at CMN kan afblege spontant. Bioptering er indiceret ved mistanke om malignitet.

CMN behandles primært for at forbedre patientens udseende. Alle personer med store CMN (> 20 cm i voksenalder) bør følges med jævnlig kontrol 1-2 gange årligt ved dermatolog/plastikkirurg med anvendelse af fotos til kontrol. Desuden bør alle patienter oplæres i omhyggelig selvundersøgelse med fokus på ændring i naevus, herunder farve, størrelse, ændring i form, sår-dannelse og kløe. Enhver mistanke om malignitet bør føre til hurtig specialistvurdering. Ved dårlig selvkontrol bør patienter med CMN følges hos en specialist.

Familier med spædbørn med store og/eller skæmmende CMN bør tilbydes henvisning til vurdering og rådgivning på en plastikkirurgisk/dermatologisk afdeling. Her planlægges i fællesskab med forældrene håndtering af naevus og eventuelt behandlingsniveau samt fremtidig opfølgning.

Vi opfordrer til, at patienter med problematiske CMN fremover diskuteres ved tværfaglige konferencer med deltagelse af både plastikkirurger og dermatologer. Herved sikres deling af erfaringer og viden, og behandlingsmodaliteter kan måske supplere hinanden.

Patienter med CMN på en estimeret diameter \geq 20 cm i voksenalderen opfordres til at lade sig registrere i den verdensomspændende Nevus Outreach-database på www.nevus.org. Herved øges forskningsmuligheder og viden om denne tilstand.

SUMMARY

Kamille-Amalie Bahn, Merete Hædersdal,
Grethe Schmidt & Lisbet Rosenkrantz Hölmich:
Treatment and management of congenital
melanocytic naevi
Ugeskr Læger 2016;178:V04160243

Congenital melanocytic naevi (CMN) appear in approximately 2.6% of Caucasians. There is a major demand for treatment but no vital indication. Laser therapy, curettage and excision are available treatment modalities, but there is no ideal treatment with documented long-term effect and without side effects, and the level of evidence for the treatment options is generally low. The risk of malignancy has probably been overestimated, and furthermore new research shows that untreated CMN often show spontaneous lightening. We

review the literature for pros and cons of different treatments.

KORRESPONDANCE: Kamille-Amalie Bahn.

E-mail: kamille.bahn@gmail.com

ANTAGET: 18. juli 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. september 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Karin Dahlstrøm, Plastikkirurgisk Afdeling, Hvidovre Hospital, takkes for tilladelse til at offentliggøre af Figur 3. Endvidere takkes patienterne for tilladelser til offentliggørelse af deres fotos.

LITTERATUR

1. Kanada KN, Merin MR, Munden A et al. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr* 2012;161:240-5.
2. Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:495.e1-17.
3. DeDavid M, Orlow SJ, Provost N et al. Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:529-38.
4. 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.
5. Berg P, Lindelof B. Congenital nevocytic nevi: follow-up of a Swedish birth register sample regarding etiologic factors, discomfort, and removal rate. *Pediatr Dermatol* 2002;19:293-7.
6. Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 2006;155:1-8.
7. Zaal LH, Mooi WJ, Sillevius Smitt JH et al. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: a review of the literature. *Br J Plast Surg* 2004;57:707-19.
8. Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for Congenital Melanocytic Naevi: prospective study 1988-2007. Part 2 - Evaluation of treatments. *Br J Dermatol* 2009;160:387-92.
9. Marghoob AA, Dusza S, Oliveria S et al. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2004;140:171-5.
10. Kinsler VA, Chong WK, Aylett SE et al. Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol* 2008;159:907-14.
11. Landthaler M, Bäuml W, Hohenleutner U. Lasers and flashlamps in dermatology. I: Goldsmith LA, Katz ST, Gilchrist BA et al, red. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, eighth ed. McGraw-Hill Medical 2012:2886-7.
12. Matzen P, Andersen IB. Evidensbaseret medicin. Gads Forlag, 2005.
13. Al-Hadithy N, Al-Nakib K, Quaba A. Outcomes of 52 patients with congenital melanocytic naevi treated with ultrapulse carbon dioxide and frequency doubled Q-switched Nd-Yag laser. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:1019-28.
14. August PJ, Ferguson JE, Madan V. A study of the efficacy of carbon dioxide and pigment-specific lasers in the treatment of medium-sized congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2011;164:1037-42.
15. Helsing P, Mork G, Sveen B. Ruby laser treatment of congenital melanocytic naevi - a pessimistic view. *Acta Derm Venereol* 2006;86:235-7.
16. Ostertag JU, Quaadvliet PJ, Kerckhoffs FE et al. Congenital naevi treated with erbium:YAG laser (Derma K) resurfacing in neonates: clinical results and review of the literature. *Br J Dermatol* 2006;154:889-95.
17. Larsen TH, Nielsen M, Lindskov R et al. Metastases from malignant melanoma after laser treatment of undiagnosed pigmented skin lesions. *Lasers Med Sci* 2013;28:1403-4.
18. Rasmussen BS, Henriksen TF, Kolle SF et al. Giant congenital melanocytic nevus: report from 30 years of experience in a single department. *Ann Plast Surg* 2015;74:223-9.
19. Bohn J, Svensson H, Aberg M. Dermabrasion of large congenital melanocytic naevi in neonates. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2000;34:321-6.
20. De Raevé LE, Roseeuw DI. Curettage of giant congenital melanocytic nevi in neonates: a decade later. *Arch Dermatol* 2002;138:943-7.
21. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics* 2012;130:e476-85.
22. Arad E, Zuker RM. The shifting paradigm in the management of giant congenital melanocytic nevi: review and clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:367-76.
23. Schiestl C, Stiefel D, Meuli M. Giant naevus, giant excision, eleg(i)ant closure? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:610-5.

24. Rehal B, Golshanara N, Maguina P. Burn unit experience treating giant melanocytic nevi: 10-year review. *J Burn Care Res* 2011;32:475-80.
25. Gur E, Zuker RM. Complex facial nevi: a surgical algorithm. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:25-35.
26. Rothfuss M, Schilling M, Breuninger H. Early excision of congenital melanocytic nevi under tumescent anesthesia and skin expansion by intracutaneous double butterfly sutures. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:427-33.
27. Fahmy MA, Mazy A. The feasibility of tissue expanders in reconstruction of giant congenital melanocytic nevi in children. *Surg Innov* 2010;17:189-94.
28. Hassanein AH, Rogers GF, Greene AK. Management of challenging congenital melanocytic nevi: outcomes study of serial excision. *J Pediatr Surg* 2015;50:613-6.
29. Zaal LH, van der Horst CM. Results of the early use of tissue expansion for giant congenital melanocytic naevi on the scalp and face. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:216-20.
30. Streams BN, Lio PA, Mihm MC et al. A nonepidermal, primary malignant melanoma arising in a giant congenital melanocytic nevus 40 years after partial surgical removal. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:789-92.