

Συγγενείς μελανοκυτταρικοί σπίλοι (ΣΜΣ)

Στεφανάκη Χ. | Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός",
Κατσάμπας Α. | Αθήνα

Περίληψη

Οι συγγενείς μελανοκυτταρικοί σπίλοι (ΣΜΣ) ορίζονται ως σπίλοι οι οποίοι είναι παρόντες κατά τη γέννηση. Ωστόσο, ορισμένοι ΣΜΣ μπορεί να μην είναι εμφανείς αμέσως μετά τη γέννηση, επειδή στερούνται ορατής χρωστικής, και γίνονται αντιληπτοί αργότερα. Οι ΣΜΣ ταξινομούνται ανάλογα με το μέγεθος τους ή το μέγεθος που υπολογίζεται ότι θα αποκτήσουν στην ενήλικη ζωή σε μικρούς (<1,5 εκ), μέσου μεγέθους (1.5-19.9 εκ) και μεγάλους (>20 εκ). Μεγάλοι ΣΜΣ ορίζονται και αυτοί που κατ'ελάχιστον καλύπτουν επιφάνεια σώματος >5%, δηλαδή αυτοί οι οποίοι στη νεογνική ηλικία έχουν μέγιστη διάμετρο 9εκ στην κεφαλή ή 6εκ στα άλλα σημεία του σώματος. Οι πολύ μεγάλοι ΣΜΣ είναι επίσης γνωστοί και ως γιγάντιοι. Οι ορισμοί παρόμοια αυτά είναι αυθαίρετοι και δε βασίζονται σε επιδημιολογικά δεδομένα. Θεωρητικά μελάνωμα μπορεί να αναπτυχθεί σε κάθε ΣΜΣ. Παρόμοια αυτά ο κίνδυνος ανάπτυξης μελάνωματος φαίνεται να σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το μέγεθος.

Congenital Melanocytic Nevi

Stefanaki Ch., Katsambas A.

Summary

Congenital melanocytic nevi are usually present at birth. However, sometimes they may first appear later, as they lack visible pigment. Depending on their size they are classified into: small (<1,5cm), medium (1.5-19.9 cm) and large (>20 cm). Congenital nevi that cover greater than 5% of the body surface, or alternatively nevi measuring 9 cm on the scalp and 6 cm elsewhere at the neonatal period are considered large. Large nevi are also known as giant. Unfortunately this classification is not based on epidemiological data.

In theory melanoma may appear on any congenital nevus, but the risk increases in parallel with the size.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Συγγενείς μελανοκυτταρικοί σπίλοι, γιγάντιοι σπίλοι, μελάνωμα

KEY WORDS • Congenital melanocytic nevi, giant nevi, melanoma

ΟΡΙΣΜΟΣ

Οι ΣΜΣ ορίζονται ως σπίλοι οι οποίοι είναι παρόντες κατά την γέννηση. Ωστόσο, ορισμένοι ΣΜΣ μπορεί να μην είναι εμφανείς κατά τη γέννηση καθώς στερούνται ορατής χρωστικής και γίνονται αντιληπτοί αργότερα.^{1,2} Αυτοί οι σπίλοι με χαρακτηριστικές ΣΜΣ των οποίων η παρουσία κατά τη γέννηση δε μπορεί να πιστοποιηθεί ονομάζονται

σπίλοι συγγενούς τύπου.³ Οι περισσότεροι σπίλοι συγγενούς τύπου πιθανότατα αντιπροσωπεύουν αληθείς ΣΜΣ, άλλοι όμως μπορεί να είναι συνήθεις σπίλοι με συγγενείς χαρακτηριστικές.

Πρόσφατα οι Schaffer et al⁴ πρότειναν την ένταξη του nevus spilus ή στικτιού φακοειδούς σπίλου (ΣΦΣ) στο φάσμα των συγγενών σπύλων.

Δυστυχώς η αλληλοεπικάλυψη των χαρακτηριστικών μεταξύ ΣΜΣ και κοινών σπύλων αποκλείει το σα-

φή και ασφαλή διαχωρισμό τους.⁵ Ίσως στο μέλλον η έρευνα σε μοριακό και γενετικό επίπεδο αποκαλύψει την πραγματική φύση όλων των σπίλων συμπεριλαμβανομένων και των ΣΜΣ.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η συχνότητα των ΣΜΣ ποικίλει από 0.25% στις μεγάλες σειρές ασθενών έως 5.9% στις πιο μικρές σειρές.⁶⁻¹² Περίπου 2-6% του πληθυσμού έχουν έναν τουλάχιστον συγγενούς τύπου σπίλο.¹¹⁻¹⁴ Η συχνότητα των μεγάλων ΣΜΣ ποικίλει από 1:1160 έως 1:20500, ανάλογα με τη μελέτη.^{10,15} Μεγάλοι ΣΜΣ είναι συχνότεροι στα κορίτσια και ιδίως οι γιγάντιοι.¹⁶⁻¹⁹ Ακόμη σπανιότεροι είναι οι ΣΜΣ που καταλαμβάνουν ολόκληρο τον κορμό (bathing trunk) και παρατηρούνται σε 1:500000 νεογνά.¹⁰

Η συχνότητα των ΣΦΣ στα νεογνά είναι 0.2%, ενώ στους ενήλικες 2.3% καθώς εμφανίζονται τους συνήθως μετά τη γέννηση.²⁰

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Οι ΣΜΣ δημιουργούνται κατά τα πρώτα στάδια της εμβρυογένεσης μεταξύ της 5^{ης} και 24^{ης} εβδομάδας. Τα μέχρι σήμερα γνωστά στοιχεία σε σχέση με τους γενετικούς παράγοντες που καθορίζουν την εμφάνισή τους ή με συμβάντα κατά την εγκυμοσύνη που μπορεί να προδιαθέσουν είναι περιορισμένα.¹⁵

Η παθογένεση των μεγάλων ΣΜΣ δεν έχει διευκρινιστεί. Έχει ενοχοποιηθεί η παθολογική αύξηση των μελανοκυττάρων λόγω κάποιας de novo μετάλλαξης, η οποία πιθανώς πυροδοτείται από κάποιο εξωγενή παράγοντα, όπως λοίμωξη ή φάρμακο ή κάποια κληρονομική προδιάθεση με ποικίλη διεισδυτικότητα και έκφραση.¹⁵ Ενώ έχει προταθεί πολυπαραγοντικός τρόπος κληρονομικότητας και έχει σημειωθεί ταυτόσημη ανάπτυξη μεγάλων ΣΜΣ σε μονογενείς διδύμους,¹⁵ αυτός δεν είναι ο κανόνας.²¹ Σε γενικές γραμμές, ο αριθμός των ΣΜΣ είναι αυξημένος σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού σε άτομα με μεγάλους ΣΜΣ.^{6,22} Μελέτη σε 9 άτομα με δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 7 έδειξε ότι 5 από αυτά είχαν μεγάλους ΣΜΣ.^{23,24} Ίσως υπάρχει κάποια συσχέτιση με τη γριππώδη συνδρομή κατά την εγκυμοσύνη.²⁵

Παρά το γεγονός ότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οικογενούς εμφάνισης ΣΜΣ, οι περισσότεροι εμφανίζονται σποραδικά. Η έρευνα σήμερα αρχίζει πλέον να φωτίζει τις σκοτεινές πλευρές της παθογένεσης

τους. Έχει υποθεθεί ότι κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης μια μορφολογική διαταραχή στην ανάπτυξη του νευροεξωδέρματος έχει σαν αποτέλεσμα τον παθολογικό έλεγχο της ανάπτυξης των μελανοβλαστών (των κυττάρων που δίνουν γένεση στα μελανοκύτταρα).²⁶ Οι μελανοβλάστες επίσης μπορεί να μεταναστεύουν από την νευρική ακρολοφία στις λεπτομήνιγγες και να εγκατασταθούν με παθολογικό τρόπο.²⁶ Διαταραχές στη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μελανοβλαστών που προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία μπορεί να σχετίζονται με το πρωτο-ογκογονίδιο c-met, το οποίο ελέγχει την έκφραση του υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης Met. Αυτός ο υποδοχέας συνδέει τον hepatocyte growth factor-scatter factor και αν ο υποδοχέας Met ή ο παράγοντας που συνδέεται σε αυτόν (hepatocyte growth factor-scatter factor) παρουσιάσουν αυξημένη έκφραση το αποτέλεσμα μπορεί να είναι η δημιουργία ΣΜΣ ή νευροδερμικής μελάνωσης (ΝΔΜ).²⁶⁻²⁸ Είναι αποδεκτό ότι ο hepatocyte growth factor-scatter factor δρα ως χημειοτακτικός παράγοντας, ο οποίος καθορίζει τη μετανάστευση των μελανοκυττάρων που εκφράζουν Met.²⁸ Το c-met πρωτο-ογκογονίδιο μπορεί επίσης να ευθύνεται εν μέρει για την ανάπτυξη μελανώματος ή ραβδομυοσαρκώματος, τα οποία παρατηρούνται σε αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με μεγάλους ΣΜΣ.^{26,29-32}

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι ΣΜΣ ταξινομούνται ανάλογα με το μέγεθος τους ή το μέγεθος που υπολογίζεται ότι θα αποκτήσουν στην ενήλικη ζωή σε μικρούς (<1,5 εκ), μέσου μεγέθους (1.5-19.9 εκ) και μεγάλους (>20 εκ).¹ Μεγάλοι ΣΜΣ ορίζονται και αυτοί που καταλαμβάνουν επιφάνεια σώματος >5%, δηλαδή αυτοί που στην νεογνική ηλικία έχουν μέγιστη διάμετρο 9 εκ στην κεφαλή ή 6 εκ στα άλλα σημεία του σώματος. Οι πολύ μεγάλοι ΣΜΣ είναι επίσης γνωστοί και ως γιγάντιοι. Οι ορισμοί παρόλα αυτά είναι αυθαίρετοι και δε βασίζονται σε επιδημιολογικά δεδομένα.¹⁶

Έχει προταθεί ένας καινούριος τρόπος ταξινόμησης, σύμφωνα με τον οποίο οι ΣΜΣ πρέπει να χωρίζονται σε μικρούς (<1.5 εκ), μεσαίου μεγέθους (1.5-10 εκ), μεγάλους (10-20 εκ) και γιγάντιους (>20 εκ). Οι γιγάντιοι υποδιαιρούνται σε 1) 21-30 εκ, 2) 31-40 εκ και 3) >40εκ.³³ Σύμφωνα με το σύστημα αυτό πρέπει να υπολογίζεται επίσης ο αριθμός των δορυφόρων βλαβών και εάν αυτές είναι περισσότερες από 50 τότε πρέπει ο σπίλος να θεωρείται υψηλότερης κατ-

γορίας από αυτήν στην οποία κατατάσσεται λόγω μεγέθους. Αυτή η ταξινόμηση θα μπορούσε να βοηθήσει αρκετά επιδημιολογικές μελέτες με σκοπό τη διευκρίνιση της βιολογικής συμπεριφοράς των ΣΜΣ.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η συχνότερη θέση εντόπισης των μεγάλων ΣΜΣ φαίνεται να είναι ο κορμός και αμέσως μετά η κεφαλή.^{15,16,18} Οι ΣΜΣ παρουσιάζονται ως μελαχρωματικές βλάβες, με σαφώς περιγεγραμμένα όρια και με σχετικά ομοιογενή κατανομή του χρώματος παρότι συχνά μπορεί να παρουσιάζουν ποικιλία αποχρώσεων του καφέ.¹ Συχνά παρουσιάζουν ανώμαλη οζώδη επιφάνεια και υπερτρίχωση.¹ Ιδιαίτερα οι μεγάλοι ΣΜΣ εμφανίζουν ετερογένεια στην κατανομή του χρώματος, πολυοζώδη επιφάνεια και ασυμμετρία.

Ενώ οι μεγάλοι ΣΜΣ είναι πάντα παρόντες στην γέννηση, οι μικροί ΣΜΣ μπορεί να κάνουν την εμφάνισή τους αργότερα ως σπίλοι συγγενούς τύπου μέχρι την ηλικία των 2 ετών.²⁰

Οι ΣΦΣ εμφανίζονται συνήθως κατά τη γέννηση ή λίγο μετά σαν café au lait κηλίδες, ενώ αργότερα στην επιφάνεια τους αναπτύσσονται μελαχρωματικές κηλίδες και βλατίδες. Ορισμένες φορές μπορεί να καταλάβουν μεγάλες δερματικές επιφάνειες, αλλά πάντα με σαφή αφορισμό κατά τη μέση γραμμή.⁴ Άλλες φορές παρουσιάζουν ζωστήροειδή κατανομή ακολουθώντας τις γραμμές του Blaschko. Οι επί μέρους μελαχρωματικές κηλίδες και βλατίδες ποικίλουν στην εμφάνιση, ενώ το μέγεθος τους συνήθως κυμαίνεται από 1-3 χιλ.

ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΑΝΩΣΗ (ΝΔΜ)

Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εμβρυογένεσης οι μελανοβλάστες μεταναστεύουν από τη νευρική ακρολοφία στις λεπτομήνιγγες και το δέρμα. Η διαταραχή στη ρύθμιση αυτής της μετανάστευσης μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την παθολογική υπερπλασία των μελανοκυττάρων και την παθολογική εναπόθεση μελανίνης στις λεπτομήνιγγες, μία κατάσταση γνωστή και ως νευροδερματική μελάνωση (ΝΔΜ).^{26,34} Η ΝΔΜ είναι σπάνια και μόλις 100 περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία.³⁵ Συνήθως αφορά ασθενείς με 1 μεγάλο ΣΜΣ ή >3 μικρότερους.³⁶ Στην πλειονότητα των περιπτώσεων τα συμπτώματα της ΝΔΜ εκδηλώνονται πριν από

τον 3^ο χρόνο της ζωής, παρότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εκδήλωσης των συμπτωμάτων στην ενήλικη ζωή.^{37,38} Τα συμπτώματα οφείλονται στην αύξηση της πίεσης του ΕΝΥ και τη δημιουργία υδροκέφαλου λόγω της απόφραξης των αποχετευτικών οδών και των αραχνοειδών πλεγμάτων από τα υπερπλαστικά και πολλαπλασιαζόμενα μελανοκύτταρα.^{36,37} Οι ασθενείς παρουσιάζουν σπασμούς, ευερεθιστότητα, λήθαργο, εμέτους, φωτοφοβία, οίδημα της θηλής του οφθαλμού, αυχενική δυσκαμψία και παρέσεις των εγκεφαλικών συζυγιών ιδιαίτερα του προσωπικού και του οφθαλμοκινητικού.³⁹ Η πρόγνωση της συμπτωματικής ΝΔΜ είναι κακή, καθώς περισσότερο από το 90% των ασθενών καταλήγουν λόγω καλοήθους ή κακοήθους μελανοκυτταρικής υπερπλασίας.^{36,37} Η πλειονότητα των ασθενών καταλήγουν μέσα σε 3 χρόνια από τη διάγνωση, ενώ το 70% καταλήγει πριν από το 1^ο χρόνο της ζωής.^{36,37} Περίπου το 40-50% των ατόμων με συμπτωματική ΝΔΜ αναπτύσσουν πρωτοπαθή μελανώματα του ΚΝΣ.^{36,37} Ασυμπτωματική μορφή ΝΔΜ έχει περιγραφεί σε ασθενείς με μεγάλους ΣΜΣ.⁴⁰ Στην πραγματικότητα η ασυμπτωματική ΝΔΜ είναι ο συχνότερος τύπος, ενώ η συμπτωματική αφορά τη μειοψηφία των ασθενών.⁴⁰

Ο κίνδυνος για τους ασθενείς με μεγάλους ΣΜΣ να εκδηλώσουν ΝΔΜ δεν έχει υπολογιστεί με ακρίβεια. Ασθενείς με μεγάλους ΣΜΣ που εντοπίζονται στο τριχωτό, την οπίσθια επιφάνεια του τραχήλου και την παρασπονδυλική περιοχή παρουσιάζουν το μεγαλύτερο κίνδυνο.^{36-38,41,42} Οι DeDavid et al⁴¹ ανασκοπώντας 289 περιπτώσεις μεγάλων ΣΜΣ διαπίστωσαν ότι το 12% παρουσίαζαν συμπτωματική ΝΔΜ. Όλοι οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν δορυφόρες βλάβες και το 61% είχαν μέγεθος >50 εκ. Οι Bittencourt et al³⁷ εξετάζοντας μία σειρά 160 ασθενών υπολόγισαν ότι ο 5ετής κίνδυνος για ΝΔΜ σε ασθενείς με μεγάλους ΣΜΣ ανέρχεται σε 2.5%. Όλοι οι ερευνητές συμφωνούν ότι ο κίνδυνος σχετίζεται άμεσα με τον αριθμό των δορυφόρων βλαβών και τη θέση του σπίλου.^{34,37,41} Ιδιαίτερα ο αριθμός των δορυφόρων βλαβών φαίνεται να παίζει το σημαντικότερο ρόλο, όπως αποδείχθηκε σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση.³⁴

Η καλύτερη μέθοδος για τον έλεγχο ατόμων με μεγάλους ΣΜΣ για ΝΔΜ, είναι η μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό. Συνήθως στη μαγνητική τομογραφία παρατηρείται βράχυνση του T1, ενδεικτική μελάνωσης σε μία ή πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου, ιδιαίτερα τους κροταφικούς λοβούς, την παρεγκεφαλίδα, τη γέφυρα και τον προμήκη.⁴⁰ Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων απαιτεί εμπειρία και προσοχή καθώς ανάλογα ευρήματα με τη ΝΔΜ μπορεί να δώσουν η αιμορραγία

και η ύπαρξη λίπους.³⁵ Η συμμετοχή των λεπτών μινιγγών μπορεί να είναι ενδεικτική μιας πιο διάχυτης μεσεγχυματικής δυσπλασίας και χειρότερης πρόγνωσης.⁴⁰ Το εύρημα της λεπτομινιγγικής ή παρεγχυματικής επίτασης φαίνεται ότι αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο, καθώς ανευρίσκεται όταν τα εναποτιθέμενα μελανοκύτταρα έχουν υποστεί κακοήγη εξαλλαγή και επεκτείνονται πέρα από τους υπαρχνοειδείς χώρους.⁴⁰

Η μαγνητική τομογραφία παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ευαισθησία σε νεογνά μέχρι τον 4^ο μήνα της ζωής. Αργότερα, τα ευρήματα μπορεί να μην είναι τόσο αξιόπιστα, καθώς η απεικόνιση του εγκεφάλου τροποποιείται λόγω της μυελίνωσης.⁴⁰

Γενικά η μαγνητική τομογραφία συστήνεται σε όλα τα παιδιά με μεγάλους ΣΜΣ, ιδίως σε θέσεις κινδύνου και με πολλαπλές δορυφόρες βλάβες και κυρίως εάν παρουσιάζουν συμπτώματα ΝΔΜ, καθώς η ύπαρξη της ίσως να καθορίσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση του σπίλου. Σε ασυμπτωματικά παιδιά με ΝΔΜ ίσως έχει θέση η χειρουργική αντιμετώπιση, καθώς δεν παρουσιάζουν κακή πρόγνωση.⁴⁰ Η αντιμετώπιση στην περίπτωση αυτή έχει σκοπό τη βελτίωση στην εμφάνιση τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μελανώματος, παρότι δεν τον εκμηδενίζει. Άλλοι συγγραφείς συστήνουν η χειρουργική αντιμετώπιση να αναβάλλεται μέχρι το 3^ο έτος, εάν η ΝΔΜ είναι ασυμπτωματική, καθώς τα περισσότερα παιδιά γίνονται συμπτωματικά μέχρι το 3^ο έτος.⁴¹ Η απόφαση αυτή βέβαια είναι δύσκολη καθώς τα περισσότερα μελανώματα αναπτύσσονται μέχρι τον 3^ο χρόνο της ζωής.

Κάθε πότε πρέπει να επαναλαμβάνεται η μαγνητική τομογραφία δεν έχει καθοριστεί, αλλά ο επίσιος έλεγχος συστήνεται από ορισμένους και είναι αυτονόητο ότι πρέπει να πραγματοποιείται σε όλες τις περιπτώσεις εμφάνισης συμπτωμάτων.⁴⁰

Τα παιδιά με μεγάλους ΣΜΣ παρουσιάζουν μεγάλη συχνότητα νευρολογικών διαταραχών και διαταραχών ανάπτυξης.¹⁵ Παιδιά με μεγάλους ΣΜΣ στην οσφυοϊερά χώρα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη δισχιδούς ράχης, και καθώς η κατάσταση αυτή είναι θεραπεύσιμη, τα παιδιά αυτά πρέπει να ελέγχονται με μαγνητική τομογραφία σπονδυλικής στήλης.⁴⁰

Οι ΣΜΣ μπορεί να σχετίζονται με μια ποικιλία νευρολογικών διαταραχών μη σχετιζόμενων με τη ΝΔΜ, όπως το σύνδρομο Dandy Walker (υποπλασία ή απλασία του σκώληκα της παραγκεφαλίδας, κυστική διάταση του οπισθίου κρανιακού βόθρου, διάταση της 4^{ης} κοιλίας και υδροκέφαλο), εγκεφαλοκλήλη, υποπλασία του κατώτερου σκώληκος της παρεγκεφαλίδας, πολλαπλά μινιγγιώματα, μερική αγενεσία του

δεξιού κροταφικού λοβού, και διαταραχή τύπου Chiari I.^{39,42,43,44,45}

Επίσης μεγάλοι ΣΜΣ με εντόπιση στα άκρα μπορεί να σχετίζονται με υποπλασία του σύστοιχου άκρου.⁴⁶

ΠΟΡΕΙΑ

Οι περισσότεροι ΣΜΣ μεγαλώνουν αναλογικά με την αύξηση του σώματος, με μόνη εξαίρεση τους μεγάλους ΣΜΣ οι οποίοι στη νεογνική ηλικία μπορεί να μεγαλώσουν ταχύτατα.⁴⁷ Σε ποσοστό περίπου 62% οι μεγάλοι ΣΜΣ παρουσιάζουν ελάττωση του χρώματος, ενώ το 20% εμφανίζουν εντοπισμένη αύξηση του χρώματος.¹⁸ Το 24% παρουσιάζουν αύξηση των τριχών, ενώ το 38% οζώδη διαμόρφωση.¹⁸ Σε μία μελέτη που έγινε σε 144 παιδιά με μεγάλους ΣΜΣ η μελάχρωση αυξήθηκε στο 37%, ελαττώθηκε στο 17%, ενώ δε σημειώθηκε καμία αλλαγή στα υπόλοιπα παιδιά.¹⁵ Σε αυτή τη σειρά ασθενών η τριχοφυΐα αυξήθηκε στο 61%.¹⁵ Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι μεγάλοι ΣΜΣ μπορεί να υποστρέψουν και να εξαφανιστούν εξολοκλήρου.^{15,48}

Οι μεγάλοι ΣΜΣ μπορεί να παρουσιάσουν εντοπισμένες βλάβες, όπως ανάπτυξη οζιδίων (αναλύονται στη συνέχεια) και εντοπισμένες εξελκώσεις και διαβρώσεις.⁴⁹ Οι εξελκώσεις επειδή αποτελούν και χαρακτηριστικό του μελανώματος μπορεί να προκαλέσουν άσκοπη ανησυχία, καθώς δεν σχετίζονται σε καμία περίπτωση με κακοήθεια, αλλά αποτελούν μορφολογικό χαρακτηριστικό του σπίλου. Πιθανότητα η αυξημένη συγκέντρωση των μελανοκυττάρων κάτω από τη βασική μεμβράνη μειώνει τη σύνδεση της με το υποκείμενο χόριο και οδηγεί στον αποχωρισμό της.⁴⁹ Άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι τα μελανοκύτταρα εκκρίνουν κάποιους παράγοντες που εμποδίζουν τη δημιουργία ενός ή περισσότερων στοιχείων της βασικής μεμβράνης.⁴⁹

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΣΜΣ

Οι ΣΜΣ μπορεί να αποτελούν εκδήλωση και ορισμένων συνδρόμων όπως του συνδρόμου Carney, του συνδρόμου του επιδερμидικού σπίλου, της νευροϊνωμάτωσης τύπου I, και της προγηρίας.⁵⁰

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι ΣΜΣ μπορεί να είναι συνδεσμικοί, μικτοί ή

χοριακοί, ανάλογα με την ηλικία στην οποία αφαιρούνται. Στα νεογνά συχνότεροι είναι οι συνδεσμικοί στους οποίους εάν εξεταστούν την πρώτη εβδομάδα της ζωής παρατηρείται ότι η μελανοκυτταρική υπερπλασία είναι αρκετά εμφανής στην επιδερμίδα και γύρω από τα εξαρτήματα.^{51,52} Δύο τύποι κυττάρων έχουν παρατηρηθεί σε ΣΜΣ που αφαιρούνται τον πρώτο χρόνο της ζωής. Ο πρώτος τύπος είναι μικρά σπιλοκύτταρα στο δικτυωτό χόριο, τα οποία διαχωρίζονται από τα υπερκείμενα μεγαλύτερα συνδεσμικά κύτταρα της επιδερμίδας ή εμφανίζουν κατά συνέχεια στενή συσχέτιση.⁵³

Στοιχεία τα οποία παραδοσιακά θεωρούνται χαρακτηριστικά τόσο των μικρών όσο και των μεγάλων ΣΜΣ είναι:⁵⁴

1. η παρουσία σπιλοκυττάρων στα κατώτερα 2/3 του χορίου και στο υποδόριο λίπος
2. η επέκταση των σπιλοκυττάρων μεταξύ των κολλαγόνων ινών του δικτυωτού χορίου είτε μεμονωμένα, είτε σε γραμμοειδή/ δοκιδώδη διάταξη.
3. η επέκταση των σπιλοκυττάρων γύρω από τα νεύρα, αγγεία και τα εξαρτήματα του δέρματος
4. η περιαγγειακή και περιθυλακική κατανομή των σπιλοκυττάρων η οποία μοιάζει με φλεγμονώδη αντίδραση
5. οι υπερμεγέθεις, κατεστραμμένοι και διπθημένοι από σπιλοκύτταρα ανελεγκτές των τριχών μύες

Τα περισσότερα από τα στοιχεία αυτά είναι εμφανέστερα σε μεγάλους ΣΜΣ. Τα τρία πρώτα χαρακτηριστικά ανευρίσκονται και στους σπίλους της νεογνικής περιόδου.⁵⁵ Μία μελέτη έδειξε επέκταση των σπιλοκυττάρων στο εν τω βάθει χόριο μόνο στο 37% των ΣΜΣ,⁵⁶ ενώ μια δεύτερη ανοσοϊστοχημική μελέτη, ανιχνεύοντας την S-100 πρωτεΐνη, έδειξε παρουσία σπιλοκυττάρων γύρω από τα εξαρτήματα σε όλες τις περιπτώσεις.⁵⁵ Οι Gribier et al⁵ έδειξαν την ύπαρξη μικρής συσχέτισης μεταξύ της ιστολογικής εικόνας και του ιστορικού για την ταυτοποίηση ενός σπίλου ως συγγενής ή επίκτητος. Η επινέμηση των αποκρινών αδένων και των κολλαγόνων δεσμίδων θεωρείται από ορισμένους ως το ειδικότερο μορφολογικό στοιχείο για τον χαρακτηρισμό ενός σπίλου ως συγγενή ή όχι.⁵ Η συμμετοχή ολόκληρης της έκτασης του χορίου η οποία είναι εμφανής με τις συνήθεις χρώσεις αιματοξυλίνης-πρωσίνης, φαίνεται ότι αποτελεί χαρακτηριστικό των μεγάλων ΣΜΣ και όχι των μικρότερων, στους οποίους τα σπιλοκύτταρα κατανέμονται στο χόριο κατά τόπους.⁵⁷ Παρά το γεγονός ότι αρκετοί πιστεύουν ότι οι μικροί ΣΜΣ δε διαφέρουν σημαντικά από τους συνήθεις μελανοκυτταρικούς, άλλοι υποστηρίζουν ότι

είναι εφικτός ο διαχωρισμός των μικρών ΣΜΣ από τους συνήθεις σπίλους με τα κλασικά ιστολογικά κριτήρια, τα οποία προαναφέρθηκαν.^{58,59}

Ιδιαίτερα ιστολογικά ευρήματα που έχουν αναφερθεί σε ΣΜΣ είναι η υποπλασία του υποκείμενου υποδέρματος και η απώλεια των ελαστικών ινών στο θηλώδες χόριο με αποτέλεσμα τη δημιουργία χαρακτηριστικών ανετοδερμίας.^{60,61}

Τα μελανώματα τα οποία αναπτύσσονται σε έδαφος μεγάλων ΣΜΣ είναι συχνά μη επιδερμικής προέλευσης και το μεταστατικό τους δυναμικό είναι γνωστό.⁶² Οι τύποι που έχουν περιγραφεί είναι α) ατρακτοκυτταρικής/στρογγυλοκυτταρικής διαφοροποίησης, β) τύπου κακοήθους κυανού σπίλου, καθώς και γ) με ετερόλογη κακοήθη μεσεγχυματογενή διαφοροποίηση συμπεριλαμβανομένων του ραβδομυοσάρκωματος, νευροσάρκωματος, λιπোসαρκώματος και αδιαφοροποίητου ατρακτοκυτταρικού σαρκώματος.^{63,64}

Άτυπα χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά που μπορούν να εντοπιστούν στους δυσπλαστικούς σπίλους, μπορεί μερικές φορές να παρατηρηθούν και σε ορισμένους ΣΜΣ.⁶⁵ Ως άτυπα χαρακτηριστικά των ΣΜΣ θεωρούνται η δυσπλασία των ενδοεπιδερμικών σπιλοκυττάρων, η διαεπιδερμική (pagetoid) επέκταση των μεμονωμένων σπιλοκυττάρων και τα άτυπα χοριακά οζίδια που θα αναλυθούν στη συνέχεια.⁵⁴

Η δυσπλασία των ΣΜΣ μοιάζει με αυτή που παρατηρείται στους απλούς δυσπλαστικούς σπίλους, με φακοειδή ανάπτυξη των μελανοκυττάρων, ελαφρά έως σοβαρή κυτταρολογική ατυπία και ποικιλομορφία των συνδεσμικών φωλεών.⁵⁴ Η παζετοειδής ανάπτυξη των σπιλοκυττάρων αποτελεί συχνό εύρημα σε ΣΜΣ που αφαιρούνται κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής, αλλά περιορίζεται στην περιοχή των ενδοεπιδερμικών φωλεών και συνήθως στο κατώτερο ήμισυ της επιδερμίδας, σε αντίθεση με το μελάνωμα, όπου η παζετοειδής ανάπτυξη ξεπερνά τα όρια της ανάπτυξης των φωλεών.⁵⁴

Σχετικά με τους ΣΦΣ το κηλιδώδες στοιχείο αντιπροσωπεύει ιστολογικά σε φακί ή café au lait κηλίδα, ενώ το στικτό μελαχρωματικό στοιχείο αντιστοιχεί συνήθως σε εικόνα συνδεσμικών ή μικτών μελανοκυτταρικών σπίλων.⁴ Παρόλα αυτά διάφορες μελανοκυτταρικές βλάβες μπορεί να βρεθούν στους ΣΦΣ, όπως ιστολογικά ευρήματα κυανού σπίλου ή σπίλου Spitz.

ΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΟΖΙΔΙΑ ΣΕ ΣΜΣ

Τα άτυπα υπερπλαστικά οζίδια περιγράφηκαν αρχικά το 1973 από τους Reed et al,⁶⁵ αλλά θεωρήθη-

καν ξεχωριστή οντότητα μόνο από τους Clark et al⁶⁶ το 1990. Συχνά είναι παρόντα κατά τη γέννηση στα πλαίσια ενός ΣΜΣ, αν και παρόμοια οζίδια μπορεί να αναπτυχθούν και αργότερα στη ζωή σε ΣΜΣ και σε κοινούς σπίλους, παρά το γεγονός ότι σε αυτούς δεν παρουσιάζουν την κυτταρική ατυπία των οζιδίων των ΣΜΣ.⁶⁷

Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί 8 περιστατικά νεογνικού μελανώματος σε έδαφος γιγάντιου ΣΜΣ και 1 επί μικρότερου ΣΜΣ.⁶⁸⁻⁷⁶ Το περίεργο είναι ότι μόνο 3 νεογνά πέθαναν, ενώ τα άλλα παρουσίασαν μέχρι και 10ετή επιβίωση. Είναι λοιπόν πιθανό αυτές οι περιπτώσεις να μην αντιπροσωπεύουν αληθή μελανώματα, αλλά καλοήθεις υπερπλασικές τύπου υπερπλαστικών οζιδίων.

Γενικά όμως τα υπερπλαστικά οζίδια τα οποία μπορεί κλινικά να προκαλούν ανησυχία, χωρίζονται συνήθως σε 2 τύπους:⁶⁸ 1. Μικρά δερματικά οζίδια διαμέτρου <1 εκ. τα οποία είναι συνήθως παρόντα κατά τη γέννηση, αλλά μπορεί και να παρουσιαστούν οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή κυρίως κατά την παιδική ηλικία. Το χρώμα τους ποικίλει από ανοιχτό έως σκούρο καφέ και συνήθως παρουσιάζουν άθικτη επιδερμίδα. 2. Μεγάλα χοριακά οζίδια διαμέτρου >1 εκ. Αυτά είναι σπανιότερα. Μπορεί να παρουσιάσουν μια ταχεία φάση ανάπτυξης, μερικές φορές εξελκωνονται και είναι βαθυχρωματικά. Εάν δεν αντιμετωπισθούν συνήθως γίνονται μικρότερα και πιο μαλακά και δεν παρουσιάζουν κακοήθη φαινότυπο.^{68,72,77-80}

Αυτοί οι κλινικοί τύποι παρουσιάζουν διάφορες ιστολογικές διαβαθμίσεις.

1. Καλοήθη υπερπλαστικά ή αναπτυσσόμενα οζίδια.

Αυτός ο όρος αντιστοιχεί σε εστίες μελανοκυττάρων με έντονη κυτταροβρίθεια ή οζίδια άτυπων μελανοκυττάρων. Αυτό αποτελεί κυρίως μια ιστολογική διάγνωση, αλλά συνήθως αντιστοιχεί στα μικρά δερματικά οζίδια κλινικά. Αυτός ο τύπος περιλαμβάνει 2 υπότυπους: (α) Υπερπλαστικά οζίδια με άτυπα επιθηλιοειδή μελανοκύτταρα με ελάχιστες μιτώσεις, τα οποία αναμειγνύονται χωρίς διακριτά όρια με τον υποκείμενο σπίλο και παρουσιάζουν εμφανή στοιχεία ωρίμανσης⁸¹ (β) Σαφώς περιγεγραμμένα οζίδια επιθηλιοειδών σπιλοκυττάρων με άφθονο κυτταρόπλασμα και χωρίς εμφανείς μιτώσεις στο θηλώδες ή μέσο χόριο.⁸² Και στους δύο υπότυπους δεν παρατηρούνται μιτώσεις, νέκρωση ή άτυπα συνδεσμικά στοιχεία.

2. Ογκόμορφα χοριακά και υποδερματικά οζίδια.

Αυτά συνήθως αποτελούνται από μονόμορφα επιθηλιοειδή και ατρακτόμορφα ή μικρά μελανοκύτταρα και μπορεί να παρουσιάζουν νευρογενή

ή σπανιότερα μεσεγχυματογενή διαφοροποίηση. Επιπλέον, μπορεί να συνυπάρχουν αμαρτωμάδη στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων των λιποκυττάρων και του χόνδρου.⁶⁸ Στον ένα τύπο που έχει περιγραφεί έχει δοθεί η ονομασία υπερπλαστικό οζώδες νευροκρυστικό αμάρτωμα^{68,72} και αποτελείται από περισσότερους του ενός τύπους κυττάρων. Αυτά τα οζίδια μπορεί να παρουσιάζουν ποικίλη κυτταρική ατυπία, αλλά όπως και τα προηγούμενα, αναμειγνύονται ομαλά με τα υποκείμενα σπιλοκύτταρα και παρουσιάζουν λίγη ή καθόλου νέκρωση. Οι μιτώσεις παρού σε ορισμένες περιπτώσεις είναι πολυάριθμες, δεν είναι άτυπες και αντικατοπτρίζουν τη γρήγορη ανάπτυξη αυτών των μορφωμάτων.^{68,78}

Για τη διαφορική διάγνωση από το μελάνωμα ιδιαίτερα σημαντική είναι η απουσία διήθησης και καταστροφής των εξαρτημάτων του δέρματος, όπως των τριχοθυλακίων και των πόρων των εκκρινών αδένων, ακόμη και εάν παρατηρείται διήθηση του παρακείμενου σπιλού από τα κύτταρα του υπερπλαστικού οζιδίου.⁶⁷

Οι Xu et al⁶⁷ παρακολούθησαν 16 από 26 περιπτώσεις ατόμων με υπερπλαστικά οζίδια επί ΣΜΣ με μέσο χρόνο παρακολούθησης 62.3 μήνες και διαπίστωσαν ότι σε όλες τις περιπτώσεις οι βλάβες παρουσίαζαν καλοήθη πορεία.

Σε γενικές γραμμές, εάν αναπτυχθεί μελάνωμα σε ένα ΣΜΣ, αυτό είναι σαφώς περιγεγραμμένο. Αρκετά ιστολογικά κριτήρια που θέτουν με ασφάλεια σε ένα ενήλικα τη διάγνωση της κακοήθειας μπορεί να ανευρίσκονται σε καλοήθεις βλάβες των νεογνών, όπως η μιτωτική δραστηριότητα, ο πυρηνικός πολυμορφισμός, και η παζετοειδής μελανοκυτταρική ανάπτυξη.⁶⁸

Υπάρχουν αρκετές αναφορές τέτοιων οζιδίων τα οποία συμπεριφέρονται με καλοήθη τρόπο.^{67,68,72,78-80,83-85} Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι συχνές σε τέτοια υπερπλαστικά οζίδια, ενώ απουσιάζουν από τα κύτταρα των ΣΜΣ. Παρόλα αυτά όμως οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι διαφορετικού τύπου από αυτές των κυττάρων του μελανώματος. Τα υπερπλαστικά οζίδια εμφανίζουν ανωμαλίες ολοκλήρων χρωμοσωμάτων, ιδίως του χρωμοσώματος 7, ενώ το μελάνωμα παρουσιάζει τμηματικές χρωμοσωμικές μεταβολές ιδίως των χρωμοσωμάτων 9 και 10.⁸⁵ Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η γενετική αστάθεια που παρατηρείται στα υπερπλαστικά οζίδια διαφέρει από αυτή του μελανώματος. Επιπλέον, τα κύτταρα των υπερπλαστικών οζιδίων εάν καλλιεργηθούν, δεν έχουν ομοιότητες με τα κύτταρα του μελανώματος, και δεν έ-

χουν τη δυνατότητα ανάπτυξης εκτός καλλιεργητικού υλικού, εμφανίζουν μικρότερο χρόνο ζωής και δεν προκαλούν όγκους εάν εγχυθούν σε πειραματόζωα.⁸⁶

Εάν ένα νεογνό παρουσιάσει ένα τέτοιο οζίδιο τότε απαιτείται έλεγχος με προσεκτική κλινική εξέταση, μαγνητική τομογραφία για τον εντοπισμό συμμετοχής του νευρικού συστήματος και οπωσδήποτε ιστολογική εξέταση της βλάβης.

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Θεωρητικά μελάνωμα μπορεί να αναπτυχθεί σε κάθε ΣΜΣ.⁸⁷ Παρόλα αυτά ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος φαίνεται να σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το μέγεθος. Το μέγεθος ενός ΣΜΣ επίσης φαίνεται ότι σχετίζεται με το βάθος εντόπισης των σπιλοκυττάρων, καθώς και με το συνολικό αριθμό των σπιλοκυττάρων που ανευρίσκονται σε έναν ΣΜΣ.^{1,87-89} Οι Rhodes et al⁹⁰ έδειξαν ότι ο κίνδυνος για την ανάπτυξη μελανώματος επί προϋπάρχοντος σπίλου αυξάνεται κατά 21 φορές όταν ο σπίλος είναι παρόν κατά τη γέννηση, ενώ εάν η διάγνωση τίθεται μόνο ιστολογικά ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 3 έως 10 φορές. Η μελέτη αυτή είναι από τις πρώτες που πραγματοποιήθηκαν και παρουσιάζει πολλά κενά και ασάφειες, και για το λόγο αυτό τα αποτελέσματά της αμφισβητούνται.

A. Μεγάλοι ΣΜΣ

Η αναφερόμενη ανάπτυξη μελανώματος στη βιβλιογραφία ποικίλει σημαντικά. Οι μελέτες ποικίλουν ανάλογα με το χρόνο παρακολούθησης (από 0.7 έως 10.5 έτη) και την ηλικία έναρξης παρακολούθησης των ασθενών. Άλλες μελέτες περιλαμβάνουν ασθενείς από την εφηβεία και μετά, ενώ είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος σε έδαφος ΣΜΣ είναι αυξημένος τα πρώτα 3-5 χρόνια της ζωής.¹⁶ Οι μισές κακοήθειες σε έδαφος ΣΜΣ αναπτύσσονται τα πρώτα 3 χρόνια της ζωής, το 60% μέχρι το τέλος της παιδικής ηλικίας και το 70% μέχρι το τέλος της εφηβείας.^{16,91} Τα αποτελέσματα των μελετών επίσης αλλοιώνονται από το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς χάνονται από την παρακολούθηση,¹⁶ καθώς και από το γεγονός ότι πολλές μελέτες προέρχονται από κέντρα αναφοράς, όπου τα υψηλά ποσοστά κακοήθειας μπορεί να είναι πλασματικά.¹⁹ Ένα από τα υψηλότερα ποσοστά ανάπτυξης μελανώματος 10.7% προέρχεται από ένα τέτοιο κέντρο,¹⁹ έ-

χουν αναφερθεί ακόμη υψηλότερα ποσοστά, της τάξεως του 30%.⁹² Γενικά, η συχνότητα εμφάνισης μελανώματος ποικίλει από 0-8.3% με μέση συχνότητα 2.8%, και είναι σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.^{7,16-19,93,94} Η Marggoob et al⁹⁵ παρακολουθώντας 92 ασθενείς με μεγάλο ΣΜΣ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι εμφανίζουν 5ετή αθροισμένο κίνδυνο για την ανάπτυξη μελανώματος περίπου 4.5%. Η εξωδερματική εντόπιση των μελανωμάτων υπερτερεί σε ορισμένες μελέτες, ενώ σε άλλες φαίνεται ότι το μελάνωμα αναπτύσσεται συχνότερα επί των βλαβών.¹⁶ Οι DeDavid et al³² διαπίστωσαν ότι το 30% των μελανωμάτων σε άτομα με μεγάλους ΣΜΣ αναπτύσσεται στο ΚΝΣ, ενώ μικρό ποσοστό ασθενών αναπτύσσουν μελάνωμα επί του ΣΜΣ. Το μελάνωμα φαίνεται ότι αναπτύσσεται συχνότερα σε μεγάλους σπίλους με κεντρική εντόπιση³² και έτσι για τα μελάνωμα επί μεγάλων ΣΜΣ ο κορμός φαίνεται να είναι η συχνότερη θέση εμφάνισης,^{16,18} ενώ δεύτερο σε συχνότητα έρχεται το τριχωτό της κεφαλής.⁹⁴ Το μελάνωμα δεν αναπτύσσεται στις δορυφόρες βλάβες.³²

Στο 23% των ατόμων με μεγάλο ΣΜΣ και μεταστατικό μελάνωμα η πρωτοπαθής εστία δε μπορεί να εντοπιστεί.⁹⁶ Πιθανότατα σε αυτούς τους ασθενείς το μελάνωμα βρίσκονται κάπου μέσα στο μεγάλο ΣΜΣ.

Υπολογίζεται ότι τα 2/3 των μελανωμάτων που αναπτύσσονται επί μεγάλων ΣΜΣ ξεκινούν από υποεπιδερμικές θέσεις και έτσι ο πρώτος εντοπισμός τους είναι εξαιρετικά δύσκολος.⁹⁷ Το αναπτυσσόμενο μελάνωμα σχετίζεται με γενικευμένη νόσο και κακή πρόγνωση.⁹⁵

Παρότι είναι φανερό ότι οι ασθενείς με μεγάλους ΣΜΣ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη μελανώματος, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να μην είναι ο ίδιος για όλους. Μπορεί να υπάρχει διαφορά μεταξύ των μεγάλων και πολύ μεγάλων ΣΜΣ, των επιφανειακών και βαθιά αναπτυσσόμενων, των ΣΜΣ που παρουσιάζουν επίπεδη επιφάνεια και αυτών με οζώδη επιφάνεια, των ομοιογενών και ετερογενών ΣΜΣ.¹ Απαιτούνται περισσότερες τυχαιοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες για τη διευκρίνιση αυτών των ερωτημάτων.

Το ερώτημα που τίθεται είναι κατά πόσο η χειρουργική θεραπεία ή η δερματοαπόξεση τροποποιούν αυτόν τον κίνδυνο. Παρά το γεγονός ότι θεωρητικά η χειρουργική αφαίρεση μειώνει αυτόν τον κίνδυνο, υπάρχουν αρκετές αναφορές ανάπτυξης μελανώματος κάτω από δερματικά μοσχεύματα.^{97,98} Ο κίνδυνος λοιπόν είναι υπαρκτός και μετά από χειρουργική αφαίρεση και για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται εφόρου ζωής.¹⁶ Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν μείωση του κιν-

δύνου με δερματοαπόξεση ή χημικό peeling, αλλά αντίθετα είναι γνωστό ότι αυτές οι πρακτικές εγκαταλείπουν υπολειπόμενα σπιλοκύτταρα.^{99,100} Εάν δεν υπάρξουν μελέτες που να εκτιμήσουν τον συνολικό κίνδυνο κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου με μεγάλο ΣΜΣ ασφαλή συμπεράσματα δε μπορεί να εξαχθούν και η χειρουργική αντιμετώπιση δε μπορεί να προτείνεται ως μέθοδος ρουτίνας, καθώς δεν αποδεικνύεται ότι μειώνει και πολύ περισσότερο ότι εκμηδενίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος.

Άλλοι όγκοι

Σε μεγάλους ΣΜΣ μπορεί να αναπτυχθούν και άλλοι όγκοι όπως ραβδομυοσαρκώματα,^{32,101} νευροσαρκώματα.⁷

Β. Μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ

Ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος σε μεγάλους ΣΜΣ είναι υπαρκτός, ο κίνδυνος αυτός αμφισβητείται στους μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ. Ο συνολικός κίνδυνος κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου για την ανάπτυξη μελανώματος σε ένα ΣΜΣ <20 εκ. κυμαίνεται μεταξύ 0-4.9%.^{102,103} Δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες, από τις οποίες η μία συμπεριλάμβανε 239 μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ¹⁰⁴ με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 25 έτη και η άλλη με μέσο χρόνο παρακολούθησης 5.8 έτη,⁹⁰ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι σπίλοι αυτού του μεγέθους δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος. Με τα συμπεράσματα αυτά συμφωνούν και άλλοι ερευνητές.^{105,106} Βεβαίως από αυτές τις μελέτες απουσιάζουν σπίλοι με άτυπα χαρακτηριστικά, καθώς και σπίλοι των οποίων η παρακολούθηση δεν είναι αδύνατη (όπως το τριχωτό) και οι οποίοι αφαιρούνται. Επιπλέον το όριο που τίθεται για τη διάκριση των μεγάλων από τους μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ είναι αυθαίρετο και κανείς προς το παρόν δε γνωρίζει με ακρίβεια τη βιολογική τους συμπεριφορά. Για το λόγο αυτό δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την αντιμετώπιση τους. Πολλοί δερματολόγοι βασιζόμενοι και σε βιβλιογραφικές αναφορές ανάπτυξης μελανώματος σε μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ,¹⁰⁷ συστήνουν εφόρου ζωής παρακολούθηση των σπύλων που δεν παρουσιάζουν σημαντικές αλλαγές.^{90,106}

Σε αντίθεση με τους μεγάλους ΣΜΣ τα μελανώματα αναπτύσσονται σε μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ κατά ή μετά την εφηβεία.¹ Επιπλέον τα μελανώματα αυτά αναπτύσσονται στην δερμοεπιδερμική συμβολή για το λόγο αυτό είναι δυνατή η έγκαιρη ανεύρεσή τους.¹⁰⁸

Γ. Μικροί ΣΜΣ

Παρά το γεγονός ότι είναι γενικά αποδεκτό ότι το μελάνωμα μπορεί να αναπτυχθεί σε έδαφος μεγάλου ΣΜΣ, επικρατεί διχογνωμία για το κατά πόσον υφίσταται ο ίδιος κίνδυνος για τους μικρούς ΣΜΣ.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος σε μικρούς ΣΜΣ θεωρείται πλέον αρκετά μικρός έως μηδαμινός. Σε δύο μεγάλες σειρές στις οποίες μελετήθηκαν συνολικά 462 άτομα κανένα μελάνωμα δεν αναπτύχθηκε σε μικρούς και μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ.^{105,90} Σε μια ακόμη μεγαλύτερη μελέτη η οποία περιλάμβανε 1058 ασθενείς κανένα μελάνωμα δεν ανιχνεύθηκε σε διάστημα παρακολούθησης 15 ετών.⁵

Ωστόσο, σε μια σειρά 667 μελανωμάτων τα 56 σχετιζόνταν με επιφανειακούς-μικρούς ΣΜΣ και αντιπροσώπευαν το 37.8% του συνόλου των μελανωμάτων των σχετιζόμενων με σπίλους.¹⁰⁹ Τα μελανώματα αυτά παρατηρήθηκαν αποκλειστικά σε ενήλικες. Η εγκυρότερη μελέτη που συσχετίζει το μελάνωμα με μικρούς ΣΜΣ προέρχεται από τους Mackie et al,¹¹⁰ οι οποίοι μελετώντας 95 ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 30 ετών με μελάνωμα, διαπίστωσαν ότι 42 από αυτούς (44%) ανέπτυξαν μελάνωμα σε έδαφος μικρών σπύλων που είτε ήταν παρόντες κατά τη γέννηση είτε εμφανίστηκαν λίγο μετά. Οι Illig et al¹⁰⁷ εξετάζοντας 48 μικρούς ΣΜΣ διαπίστωσαν ότι ενώ οι 2/48 είχαν τα τυπικά ιστολογικά χαρακτηριστικά μελανώματος, τα μελανώματα τα οποία αναπτύχθηκαν σε αυτούς ήταν επιδερμικής προέλευσης κι έτσι ο έγκαιρος εντοπισμός τους θα ήταν εφικτός. Η μη επιδερμική προέλευση μελανώματος αναπτυσσόμενου επί μικρού ΣΜΣ είναι εξαιρετικά σπάνια.^{111,112}

Μόνο λίγοι συγγραφείς λοιπόν διαπιστώνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος και συνιστούν αφαίρεση.¹¹³

Τα σπάνια μελανώματα που αναπτύσσονται σε μικρούς όπως και στους μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ εμφανίζονται μετά το 18^ο έτος,¹⁰⁷ ώστε η προφυλακτική χειρουργική τους αφαίρεση σε μικρότερη ηλικία να μην συνίσταται.¹¹⁴ Παρόλα αυτά εάν παρατηρηθούν αλλαγές σε ένα μικρό ΣΜΣ ή παρουσιάζει αξιοσημείωτη ανομοιογένεια, τότε δικαιολογείται η αφαίρεση του. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι οι μικροί ΣΜΣ μπορεί να αποτελούν δείκτες καθορισμού των ατόμων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη μελανώματος.^{3,115}

ΣΦΣ

Μέχρι πριν από 10-15 χρόνια οι ΣΦΣ θεωρού-

νταν καλοήθεις βλάβες χωρίς καμία προδιάθεση για την ανάπτυξη μελανώματος. Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί 20 περιστατικά ανάπτυξης μελανώματος σε έδαφος ΣΦΣ και ο αριθμός αυτός ολόένα αυξάνεται.⁴ Φαίνεται λοιπόν ότι αυτές οι βλάβες μπορεί να αποτελέσουν πρόσφορο έδαφος για την ανάπτυξη μελανώματος, αλλά ο ακριβής κίνδυνος δεν έχει προσδιοριστεί. Οι προϋπάρχουσες βλάβες είχαν μέγεθος από 2εκ έως εκτεταμένες ζωστροειδείς.⁴ Δεν έχει προσδιοριστεί επακριβώς εάν το μέγεθος του ΣΦΣ, ο αριθμός των επί μέρους μελαχρωματικών στικτών στοιχείων ή η παρουσία ατυπίας προδιαθέτουν στην ανάπτυξη μελανώματος.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση των ΣΜΣ πρέπει να εξατομικεύεται καθώς παράγοντες όπως η εντόπιση και το μέγεθος του σπίλου, το αισθητικό αποτέλεσμα μετά από πιθανή αφαίρεση του, ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος και ΝΔΜ καθώς και η ψυχολογική επιβάρυνση από την παραμονή του σπίλου παίζουν σημαντικό ρόλο.

Διαταραχές της συμπεριφοράς και του ψυχισμού έχουν αναφερθεί σε ποσοστό έως 30% των ατόμων με μεγάλους ΣΜΣ.¹¹⁶ Η ψυχολογική επιβάρυνση των ασθενών μπορεί να προκύπτει από τη εμφάνιση των ΣΜΣ, την ανησυχία ότι μπορεί να αποτελούν έδαφος για την ανάπτυξη μελανώματος, τα προβλήματα που προκύπτουν από τις πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις που απαιτούνται για την αφαίρεση τους και τις δύσμορφες ουλές που μπορεί να προκύψουν.¹¹⁶

Η αντιμετώπιση ενός μεγάλου ΣΜΣ απαιτεί τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων συμπεριλαμβανομένων των δερματολόγων, των παιδίατρων, των ακτινολόγων, των νευρολόγων, των πλαστικών χειρουργών, των παθολογοανατόμων και των ψυχολόγων.

Η απόφαση για την αντιμετώπιση ενός ΣΜΣ πρέπει να λαμβάνεται με γνώμονα τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μελανώματος, την επίτευξη ικανοποιητικού αισθητικού αποτελέσματος και τη διατήρηση της λειτουργικότητας της περιοχής. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν: χειρουργικές αφαιρέσεις ολικού πάχους, χειρουργικές αφαιρέσεις μερικού πάχους, δερματοαπόξεση, απόξεση, laser και χημικά peel.¹¹⁷ Για την επίτευξη του καλύτερου αισθητικού αποτελέσματος χρειάζεται πολλές φορές ο συνδυασμός πολλών μεθόδων. Για την πρόληψη της ανάπτυξης μελανώματος μόνο η ολική αφαιρέση χειρουργική αφαίρεση φαίνεται ότι μειώνει ουσιαστικά τον κίνδυνο. Όλες οι άλλες μέθοδοι ελαττώνουν το συνολικό αριθμό των

μελανοκυττάρων και θεωρητικά και τον κίνδυνο του μελανώματος, χωρίς να τον εκμηδενίζουν, καθώς αυτό μπορεί να αναπτυχθεί στο εν τω βάθει χόριο ή στο υπόδημα όταν πρόκειται για μεγάλο ΣΜΣ.

Μικροί/μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ

Στους σπίλους αυτού του μεγέθους ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος αυξάνεται, εάν ο σπίλος παρατηρηθεί, μετά την εφηβεία, για αυτό και η χειρουργική αφαίρεση τους μπορεί να αναβληθεί για τότε, και ο σπίλος απλά να παρακολουθείται κατά την παιδική ηλικία. Σπίλοι ανοικτού χρώματος, ομοιογενείς, με ομοιόμορφη υφή και χωρίς οζώδη διαμόρφωση μπορεί να παρακολουθούνται κλινικά με τη λήψη φωτογραφιών. Εάν ο σπίλος αλλάξει, παρουσιάσει συμπτώματα ή κάποια γρήγορα αναπτυσσόμενη περιοχή ιδιαίτερα στην περιφέρεια του, τότε πρέπει να αφαιρείται. Δεν απαιτείται προληπτική χειρουργική αφαίρεση σπύλων με σταθερή κλινική εικόνα.

Σπίλοι με σκούρα χρωματική απόχρωση, με οζώδη διαμόρφωση ή με χαρακτηριστικά ατυπίας πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για χειρουργική αφαίρεση και ιστοπαθολογική εξέταση. Επίσης η χειρουργική αφαίρεση απαιτείται εάν η εξέταση του σπίλου είναι δυσχερής, η κλινική παρακολούθηση του ασθενούς δε θεωρείται σίγουρη και εάν ο ασθενής ή η οικογένεια του ανησυχούν υπερβολικά για την πιθανότητα ανάπτυξης μελανώματος και το απαιτήσουν.

Οι περισσότεροι μικροί ΣΜΣ μπορεί να αφαιρεθούν εύκολα, και στα χέρια ενός έμπειρου πλαστικού χειρουργού το αισθητικό αποτέλεσμα είναι άριστο. Η αντιμετώπιση μεγαλύτερων βλαβών πρέπει να εξατομικεύεται καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις η αφαίρεση τους μπορεί να είναι δυσχερής.

Μεγάλοι ΣΜΣ

Χειρουργική αφαίρεση

Η χειρουργική αφαίρεση μεγάλων ΣΜΣ μπορεί να είναι προβληματική, παρόλα αυτά θεωρείται θεραπεία εκλογής. Μπορεί να απαιτηθεί η χρήση ιστικών εκτατικών μέσων (tissue expanders), δερματικών μοσχευμάτων ή σταδιακών χειρουργικών αφαιρέσεων σε διαδοχικούς χρόνους.¹¹⁷ Η χρήση των μοσχευμάτων από αυτόλογα καλλιεργημένα επιδερμικά κύτταρα και βιολογικών παραγόντων που επιταχύνουν την επούλωση (αυξητικού παράγοντα αιμοπεταλίων, αυξητικού παράγοντα κερατινοκυττάρων, επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και κυτοκινών) έχουν αυξήσει κατά πολύ τα ποσοστά επιτυχίας τέτοιων επεμβάσεων, μειώνοντας το χρόνο ε-

Πίνακας 1

Αλγόριθμος χειρουργικής αντιμετώπισης μεγάλων ΣΜΣ

Καθαρισμός των ορίων χωρίς ακρωτηριαστικές επανορθωτικές τεχνικές**ΝΑΙ**

- Ολικού πάχους αφαίρεση (δέρμα μέχρι την περιτονία)
- Καθαρισμός των πλαγίων ορίων

ΟΧΙ

- Παραμονή των ορίων όπου οι επανορθωτικές τεχνικές θα έχουν άσχημα αισθητικά και λειτουργικά αποτελέσματα
- Στενή παρακολούθηση των τμημάτων του σπίλου που παραμένουν.

Τροποποιημένο από Gosain et al.¹²⁶

πούλωσης και το συνολικό αριθμό των απαιτούμενων επεμβάσεων.^{117,118} Βέβαια δεν πρέπει να ξεχνά κανείς τις πιθανές επιπλοκές από τέτοιου τύπου επεμβάσεις, όπως λοίμωξη, αιμορραγία, και τους κινδύνους της γενικής αναισθησίας. Σε μία μελέτη όπου συνυπολογίστηκαν ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος, ο κίνδυνος από τη γενική αναισθησία, και η ψυχολογική επιβάρυνση βρέθηκε ότι η καλύτερη χρονική στιγμή για τη χειρουργική αφαίρεση ενός μεγάλου ΣΜΣ είναι μεταξύ του 6ου και του 9ου μήνα της ζωής ή μεταξύ 8^{ου} και 12^{ου} έτους.¹¹⁹ Γενικά, επειδή καθώς ο κίνδυνος εμφάνι-

σης μελανώματος είναι μεγαλύτερος τα πρώτα χρόνια της ζωής η χειρουργική αφαίρεση πρέπει να πραγματοποιείται νωρίς. Οι Gosain et al¹²⁰ καταθέτοντας την 20ετή τους εμπειρία στην αντιμετώπιση των μεγάλων ΣΜΣ προτείνουν έναν αλγόριθμο χειρουργικής αντιμετώπισης τους (Πίνακες 1-2). Σύμφωνα με τους συγγραφείς οι επανορθωτικές τεχνικές περιλαμβάνουν κρημνούς μετά από διάταση, μόσχευμα ολικού ή μερικού πάχους, και διαδοχικές χειρουργικές εκτομές. Οι διαδοχικές χειρουργικές εκτομές θεωρούνται προτιμότερες για την αφαίρεση βλαβών που μπορούν να αφαιρεθούν σε

Πίνακας 2

ΣΜΣ Αφορά πολλαπλές ανατομικές περιοχές

Ή

Αφορά και το πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής

Ή

Επεκτείνεται στη μύτη ή στα βλέφαρα

ΝΑΙ	ΟΧΙ				
Χρήση πολλαπλών επανορθωτικών τεχνικών	Μπορεί να αφαιρεθεί σε 2 στάδια ή λιγότερα				
	ΝΑΙ	ΟΧΙ			
	Χειρουργική αφαίρεση σε διαδοχικά στάδια	Περιλαμβάνει τμήμα άκρου κάτω από τον αγκώνα ή το γόνατο			
		ΝΑΙ		ΟΧΙ	
		Μπορεί να αφαιρεθεί σε 3 στάδια		Παρακείμενος ιστός μπορεί να κινητοποιηθεί χωρίς να βλαφθούν ανατομικά στοιχεία	
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Χειρουργική αφαίρεση σε διαδοχικά στάδια		Δότρια περιοχή για μόσχευμα ολικού πάχους μπορεί να κλείσει κατά πρώτο σκοπό	Δότρια περιοχή για μόσχευμα ολικού πάχους μπορεί να κλείσει κατά πρώτο σκοπό	Διεκτατères των ιστών και δερματικοί κρημνοί	
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
	Μόσχευμα ολικού πάχους	Μόσχευμα ολικού πάχους μετά από έκταση	Μόσχευμα ολικού πάχους μετά από έκταση	Μόσχευμα ολικού πάχους	

2 στάδια χωρίς να παραβλάπτουν παρακείμενες ιστικές δομές. Επίσης η τεχνική αυτή προτιμάται και για περιοχές κοντά στον αγκώνα ή το γόνατο, όπου μπορεί να προκύψουν πολλά προβλήματα από τη χρήση tissue expanders. Η μέθοδος διάτασης των ιστών προτιμάται για περιοχές όπως το τριχωτό της κεφαλής, ο τράχηλος, η ράχη, καθώς τα αποτελέσματα είναι σαφώς καλύτερα από τη χρήση δερματικών μοσχευμάτων. Για μεγάλες βλάβες, οι οποίες απαιτούν περισσότερους από ένα διατατήρες ιστών, επιπρόσθετοι διατατήρες (tissue expanders) μπορεί να τοποθετηθούν μετά από την προώθηση του αρχικού κρημνού. Το γέμισμα των πρόσθετων διατατήρων μπορεί να γίνει μετά από 2 εβδομάδες αναμονής, αν και ο ιδανικός χρόνος αναμονής είναι περίπου 8-12 εβδομάδες.

Τα δερματικά μοσχεύματα προτιμώνται για τις περιοχές κάτω από το γόνατο ή τον αγκώνα, καθώς και για τα βλέφαρα και τα αυτιά. Ένα μόσχευμα ολικού πάχους είναι πάντα προτιμότερο από ένα μόσχευμα μερικού πάχους, καθώς προσφέρει καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα και έχει μικρότερες πιθανότητες να υποστεί συρρίκνωση. Συχνά τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με συνδυασμούς των παραπάνω τεχνικών, ειδικά όταν ο σπίλος αφορά πολλαπλές ανατομικές περιοχές. Κατά τους Gosain et al²⁰ η χρήση υποκατάστατων του δέρματος σχετίζεται με χειρότερα αισθητικά αποτελέσματα και για αυτό δε συστήνεται. Η βοήθεια της μικροχειρουργικής μπορεί επίσης να αποδειχθεί πολύτιμη στην αισθητική αποκατάσταση.

Δερματοαπόξεση

Με τη δερματοαπόξεση αφαιρείται η επιδερμίδα και το ανώτερο χόριο και έτσι καταστρέφονται τα επιφανειακά σπιλοκύτταρα. Αυτή η τεχνική μπορεί να ελαττώσει την ένταση της μελάγχρωσης και να βελτιώσει την αισθητική εμφάνιση του σπίλου. Τα υπολειπόμενα σπιλοκύτταρα στο δικτυωτό χόριο και το υπόδερμα καλύπτονται από ουλώδη ιστό. Το δέρμα μετά τη δερματοαπόξεση είναι πιο ευαίσθητο παρουσιάζει αυξημένη ευθραστότητα και μειωμένη τριχοφυΐα.¹²¹ Καθώς ο σκοπός είναι η αφαίρεση όσο το δυνατό περισσότερων σπιλοκυττάρων, αρκετοί συγγραφείς προτείνουν η δερματοαπόξεση να πραγματοποιείται κατά τη βρεφική ηλικία, προτάσσοντας το επιχείρημα ότι με την πρόοδο της ηλικίας η σύνδεση επιδερμίδας και χορίου γίνεται στενότερη και παράλληλα περισσότερα σπιλοκύτταρα μεταναστεύουν στα βαθύτερα στρώματα.¹²²

Απόξεση

Η θεραπεία αυτή συνίσταται στον αποχωρισμό του άνω χορίου, όπου θεωρητικά βρίσκονται και τα περισ-

σότερα σπιλοκύτταρα, από το εν τω βάθει χόριο με τη βοήθεια ξέστρου.¹²³ Καθώς αυτός ο αποχωρισμός είναι ουσιαστικά εφικτός τις πρώτες εβδομάδες της ζωής, η απόξεση ιδανικά πρέπει να πραγματοποιείται μέσα στις πρώτες 15 ημέρες της ζωής,¹²⁴ όπου όμως και οι κίνδυνοι από την αναισθησία είναι μεγαλύτεροι. Ιδιαίτερα στα χέρια ανθρώπων με εμπειρία, η τεχνική αυτή μπορεί να δώσει άριστα αισθητικά αποτελέσματα σε περιοχές εκτός της κεφαλής και του τράχηλου.¹²³

Laser

Laser που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση μεγάλων ΣΜΣ είναι το Laser διοξειδίου του άνθρακα (CO₂), το normal mode ruby laser, το Q-switched ruby (694 nm), Q-switched alexandrite (755 nm), και το Q-switched neodymium-yttrium-aluminum-garnet (Nd-YAG) (532 και 1064nm). Το πρώτο έχει σαν αποτέλεσμα την εξάχνωση των ιστών και έτσι τα αποτελέσματα του μοιάζουν με αυτά της δερματοαπόξεσης.^{125,126} Το πιο δημοφιλές στη θεραπεία των ΣΜΣ είναι το ruby laser, το οποίο έχει μήκος κύματος 694nm και απορροφάται εκλεκτικά από τη μελανίνη. Η έκθεση του δέρματος σε αυτό το μήκος κύματος προκαλεί την κατακόρυφη αύξηση της θερμοκρασίας των στοιχείων του δέρματος τα οποία περιέχουν άφθονη μελανίνη, όπως τα σπιλοκύτταρα, με αποτέλεσμα την καταστροφή των συγκεκριμένων κυττάρων ενώ τα άλλα κύτταρα παραμένουν ανέπαφα.¹²⁷ Τα Q-switched laser έχουν διάρκεια χρόνου παλμού της τάξης των nanosecond, το οποίο πλησιάζει το χρόνο θερμικής χαλάρωσης του μελανοσωματίου με αποτέλεσμα την εκλεκτική απορρόφηση της ενέργειας από τα μελανοκύτταρα και την εκλεκτική καταστροφή τους.¹²⁸ Με τα Q-switched laser καταστρέφονται τα μελανοκύτταρα της επιδερμίδας και του άνω χορίου, αλλά δεν επηρεάζονται τα μελανοκύτταρα στο εν τω βάθει χόριο. Με το normal mode ruby laser το οποίο έχει χρόνο παλμού 1 msec η διείσδυση μπορεί να φτάσει και στο εν τω βάθει χόριο και στα τριχοθυλάκια. Συνήθως με τα Q-switched laser απαιτούνται πολλές θεραπείες για να επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα, αλλά ο κίνδυνος δημιουργίας ουλής είναι πολύ μικρός και γι' αυτό η θεραπεία αυτή είναι εξαιρετικά ελκυστική. Έχουν δοκιμαστεί σε μικρούς και μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ με ποσοστό επιτυχίας 57% μετά από 4 θεραπείες και 76% μετά από 8 θεραπείες.¹²⁹ Μερική επαναμελάγχρωση παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς μετά από μέσο διάστημα 5 μηνών, ενώ οριστική εξάλειψη του χρώματος παρατηρείται σε ποσοστό μόνο 50%.¹²⁹ Παρόλα αυτά, υπάρχουν αναφορές εξάλειψης μεγάλων ΣΜΣ χωρίς υποτροπή μετά από 5ετή παρακολούθηση.¹²⁸ Τα laser αυτά φαίνεται

ότι προκαλούν σημαντική ελάττωση μόνο των μελανοκυττάρων του θηλώδους χορίου προκαλώντας έτσι την εξασθένηση του χρώματος του σπίλου.¹²⁹ Η χρήση του normal mode ruby laser συνοδεύεται από καλύτερα αποτελέσματα. Οι Ueda και Imayama¹³⁰ αντιμετώπισαν 85 ασθενείς με μεγάλους ΣΜΣ και μόνο στους 2 το αισθητικό αποτέλεσμα δεν ήταν αποδεκτό. Παρατήρησαν ελάττωση του χρώματος σχεδόν στα επίπεδα του φυσιολογικού, βελτίωση της υφής του δέρματος και ελάττωση της τριχοφυΐας. Η ιστολογική παρακολούθηση αυτών των σπίλων για 2-8 έτη αποκάλυψε την παρουσία υπολειμματικών σπιλοκυττάρων 1.11 mm κάτω από την επιφάνεια του δέρματος ακόμη και στην επιδερμίδα και τη δημιουργία ουλώδους ιστού στο επίπεδο του θηλώδους χορίου στις περιπτώσεις που το αποτέλεσμα ήταν αισθητικά αποδεκτό. Αξιοσημείωτη ήταν η καταστροφή των τριχοθυλακίων. Σε κανένα ασθενή δεν αναπτύχθηκε μελάνωμα και δεν ανευρέθηκε ατυπία σε ιστολογικό επίπεδο. Συνδυασμοί των Q-switched και normal mode ruby lasers έχουν εφαρμοστεί με μεγαλύτερη επιτυχία.^{127,131}

Το ερώτημα που τίθεται είναι κατά πόσο τα laser μπορεί να προκαλέσουν κακοήγη εξαλλαγή του σπίλου, μεταβάλλοντας τη συμπεριφορά των σπιλοκυττάρων. Οι Grevelink et al¹³² διαπίστωσαν ότι ακόμη και μία μόνο έκθεση των σπιλοκυττάρων στο ruby laser ήταν ικανή να μεταβάλλει τα συνδεδεμένα μόρια στα επιζώντα μελανοκύτταρα. Η σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή και σαφή συμπεράσματα δε μπορεί να εξαχθούν πριν την πραγματοποίηση περισσότερων μελετών.

Διάφορες άλλες μελέτες με άλλους τύπους laser έρχονται να προστεθούν και να αυξήσουν την ανησυχία σχετικά με την πυροδότηση της διαδικασίας κακοήθους εξαλλαγής. Η έκθεση κυττάρων μελανώματος σε κυτταροκαλλιέργειες στο Q-switched Nd-YAG 532 laser σε μη φονικά επίπεδα ενέργειας, είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της κακοήθους συμπεριφοράς αυτών των κυττάρων και τη μεγαλύτερη αντίσταση στην απόπτωση.^{133,134}

Γενετικές μεταβολές παρατηρήθηκαν επίσης σε κύτταρα μελανώματος που εκτέθηκαν στο Q-switched 755 laser.¹³⁵ Επιπλέον αύξηση του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των μελανοκυττάρων έχει παρατηρηθεί μετά από in vitro έκθεση τους σε χαμηλές ενεργειακές δόσεις laser.¹³⁶ Πρόσφατα αναφέρθηκε μια περίπτωση εμφάνισης μελανώματος σε γυναίκα 27 ετών, 10 χρόνια μετά την αντιμετώπιση ενός γιγάντιου ΣΜΣ με argon laser.¹³⁷

Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να αποδεικνύουν τα πιθανά οφέλη των laser και της δερματοαπόξεσης στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μελανώμα-

τος σε μεγάλους ΣΜΣ. Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η μεταβολή του χρώματος σε πιο ανοιχτή απόχρωση καθιστά δυσχερέστερη την παρακολούθησή τους, καθώς οι μεταβολές της απόχρωσης δε θεωρούνται πλέον αξιόπιστες,¹²⁰ ενώ άλλοι υποστηρίζουν το αντίθετο.¹²¹ Η επαναμελάχρωση του θεραπευθέντος σπίλου είναι δυνατή και μπορεί να μιμηθεί μελάνωμα.

Γενικές αρχές αντιμετώπισης των μεγάλων ΣΜΣ

Όλοι οι ασθενείς με ΣΜΣ πρέπει να μάθουν να αυτοεξετάζονται ώστε να ανιχνεύουν κάθε πιθανή μεταβολή του χρώματος ή του σχήματος ενός σπίλου και να προσφύγουν άμεσα σε ένα δερματολόγο. Οι ασθενείς με μεγάλους ΣΜΣ πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά από δερματολόγο. Ο σπίλος και οι ουλές μετά από αφαίρεση του πρέπει να ψηλαφώνται για τυχόν οζίδια. Ο σπίλος φυσιολογικά υφίσταται ορισμένες αλλαγές, αλλά συνολικά και όχι εντοπισμένες. Εντοπισμένες αλλαγές του χρώματος, του σχήματος, εξελκώσεις και ταχέως αναπτυσσόμενα οζίδια πρέπει να ελέγχονται ιστολογικά. Απαιτείται όχι μόνο εξέταση του σπίλου, αλλά και όλου του δέρματος, των λεμφαδένων, των υπολοίπων συστημάτων καθώς και νευρολογική εξέταση με σκοπό τον εντοπισμό πρωτοπαθούς ή μεταστατικού μελανώματος.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την υπερβολική έκθεση στον ήλιο, να φορούν αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας (>SPF30) και προστατευτικά ρούχα.

Γενικά οι μεγάλοι ΣΜΣ χωρίς ύποπτες περιοχές για μελάνωμα, με ομοιογενή όψη και φυσιολογική νευρολογική εξέταση και μαγνητική τομογραφία μπορούν να παρακολουθούνται κλινικά με σκοπό τον έγκαιρο εντοπισμό μελανώματος. Η λήψη φωτογραφιών βοηθά εξαιρετικά στη διαχρονική παρακολούθηση του σπίλου. Εάν παρατηρηθούν ύποπτες μεταβολές του σπίλου, τότε απαιτείται η λήψη βιοψίας. Το αισθητικό καμουφλάζ με τη χρήση ειδικών προϊόντων, που προσφέρουν εκτός από κάλυψη και αντιηλιακή προστασία, βοηθά σημαντικά. Η χειρουργική αντιμετώπιση συζητείται, εάν το αισθητικό αποτέλεσμα είναι αποδεκτό και το επιθυμούν οι γονείς ή ο ασθενής. Η χειρουργική αφαίρεση πρέπει να γίνεται μέχρι την περιτονία με σκοπό την αφαίρεση όλης της προσβεβλημένης περιοχής. Πάντα πρέπει να προειδοποιούνται οι ασθενείς και οι γονείς τους ότι η χειρουργική αντιμετώπιση δεν εξαλείφει τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος, αλλά τον μειώνει. Το laser, η δερματοαπόξεση, η απόξεση και οι μερικού πάχους χειρουργικές αφαιρέσεις ενδείκνυνται για τη βελτίωση της εμφάνισης.

Εάν ο μεγάλος ΣΜΣ παρουσιάζει ατυπία τότε α-

παιτείται χειρουργική αφαίρεση, ιδιαίτερα των περιοχών με την εντονότερη ατυπία και ο ιστολογικός τους έλεγχος. Οι υπολειπόμενες ουλές ή τα υπολείμματα του σπίλου πρέπει να παρακολουθούνται.

Εάν ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα ΝΔΜ πρέπει να προγραμματίζεται για MRI και για νευροχειρουργική επέμβαση με σκοπό την ανακούφιση από τα συμπτώματα αυτά (κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση). Οι επεμβάσεις αυτές βέβαια εγκυμονούν τον κίνδυνο της επέκτασης των μελανοκυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα.¹³⁸ Για τους ασθενείς με προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων της ΝΔΜ δεν ενδείκνυται οποιαδήποτε θεραπεία του σπίλου, καθώς η πρόγνωση είναι κακή. Εάν τα συμπτώματα της ΝΔΜ βελτιωθούν, τότε μόνο οι ασθενείς μπορεί να θεωρηθούν υποψήφιοι για αντιμετώπιση του σπίλου.

ΣΦΣ

Επειδή δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος επί ΣΦΣ, η προφυλακτική αφαίρεση τους δε συνι-

Πίνακας 3

Φυσιολογική νευρολογική εξέταση

Μεγάλοι ΣΜΣ χωρίς ύποπτες για κακοήθεια περιοχές

Παρακολούθηση	Αντιμετώπιση
<ul style="list-style-type: none"> Κλινική παρακολούθηση με λήψη φωτογραφιών Περιοδική νευρολογική εξέταση Βιοψία ύποπτων περιοχών Αποφυγή ήλιου και ηλιοπροστασία 	<ul style="list-style-type: none"> Θεραπευτική παρέμβαση αν βελτιώνει την εμφάνιση Χειρουργική αφαίρεση ολική ή μερικού πάχους ειδικά αν προσφέρει και ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα

στάται. Αντίθετα είναι προτιμότερη η συντηρητική αντιμετώπιση με περιοδική παρακολούθηση και λήψη φωτογραφιών.²⁰ Είναι αυτονόητο ότι περιοχές με ατυπία ύποπτες για κακοήθη εξαλλαγή πρέπει να αφαιρούνται και να εξετάζονται ιστολογικά.

Στη συνέχεια αναφέρεται ένας αλγόριθμος αντιμετώπισης των ατόμων με μεγάλους ΣΜΣ.

Αλγόριθμος αντιμετώπισης μεγάλων ΣΜΣ

Μεγάλοι ΣΜΣ

Φυσιολογική Νευρολογική Εξέταση και MRI		Νευρολογική εξέταση ενδεικτική για ΝΔΜ
Μεγάλοι ΣΜΣ χωρίς ύποπτες περιοχές	Μεγάλοι ΣΜΣ με ύποπτες περιοχές	Πίνακας 5
Πίνακας 3	Πίνακας 4	
Τροποποιημένο από Marghoob et al. ¹¹⁷		

Πίνακας 4

Φυσιολογική Νευρολογική Εξέταση

Μεγάλος ΣΜΣ με ύποπτες περιοχές

Βιοψία ύποπτων περιοχών

ΟΧΙ Μελάνωμα		Μελάνωμα	
Εύκολη παρακολούθηση ΣΜΣ (ομοιογενής κλπ)	Δύσκολη παρακολούθηση ΣΜΣ (μεγάλο πάχος, οζώδης υφή, κλπ)	Επανεξέταση του παρασκευάσματος από έμπειρο δερμοπαθολογοανατόμο	
Οδηγίες Πίνακα 3	Χειρουργική αφαίρεση αν αυτό είναι δυνατό όλου του σπίλου ή μέρους αυτού	Παρακολούθηση του ασθενούς, του σπίλου, των χειρουργικών τομών σε τακτικά διαστήματα	Άτυπο οζίδιο
			Μελάνωμα
		Τίποτε-παρακολούθηση	Θεραπεία από χειρουργό-ογκολόγο

Νευρολογική εξέταση ενδεικτική για ΝΔΜ		
Μαγνητική τομογραφία (MRI)		
MRI + για ΝΔΜ	MRI- για ΝΔΜ	
<ul style="list-style-type: none"> • Ανακούφιση συμπτωμάτων με shunts, χειρουργείο • Παρακολούθηση ασθενούς 	<ul style="list-style-type: none"> • Καθορισμός αιτίου συμπτωμάτων επανάληψη MRI • Παρακολούθηση ασθενούς 	
	Καλή πρόγνωση ή ασθενής επανέρχεται σε φυσιολογική κατάσταση	Κακή πρόγνωση
	Πίνακας 3 ή 4	<ul style="list-style-type: none"> • Παρακολούθηση σπίλου κλινικά • Βιοψία ύποπτων περιοχών • Αναβολή αντιμετώπισης χειρουργικής ή άλλης μέχρι η κατάσταση του ασθενούς να βελτιωθεί

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin* 2000;20:607-16.
- Mizushima J, Nogita T, Higaki Y, et al. Melanocytes in the dermis: do dermal melanocytes of acquired dermal melanocytosis exist from birth? *Br J Dermatol* 1998;139:349-50.
- Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS, et al. Congenital nevus-like nevi, nevi spili, and cafe au lait spots in patients with malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:275-80.
- Schaffer JV, Orlow SL, Lazova R, et al. Speckled lentiginous nevus: within the spectrum of congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2001;137:172-8.
- Cribier BJ, Santinelli F, Grosshans E. Lack of clinical-pathological correlation in the diagnosis of congenital nevi. *Br J Dermatol* 1999;141:1004-9.
- Berg P, Lindelof B. Congenital melanocytic nevi and cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:441-5.
- Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM, Duran C. Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic and therapeutic considerations. *J Pediatr* 1992;120:906-11.
- Walton RG, Jacobs AH, Cox AJ. Pigmented lesions in newborn infants. *Br J Dermatol* 1981;95:389-96.
- Alper J, Holmes LB, Mihm MC. Birthmarks with serious medical significance. *J Pediatr* 1979;95:696-700.
- Castilla EE, Dutra MD, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented nevi: incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol* 1981;104:307-15.
- Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS, et al. Prevalence of congenital-nevus like nevi, nevi spili and cafe au lait spots. *Arch Dermatol* 1985;121:766-69.
- Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW. Frequency of congenital nevi, nevi spili and cafe au lait spots and their relation to nevus count and skin complexion in 939 children. *Dermatologica*. 1990;180:118-23.
- Rivers JK, MacLennan R, Kelly JW, et al. The Eastern Australian childhood nevus study: prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:957-63.
- Fung WK, Lo KK. Prevalence of skin disease among school children and adolescents in a Students Health Service Center in Hong Kong. *Pediatr Dermatol* 2000; 17:440-6.
- Dawson HA, Atherton DJ, Mayou B. A prospective study of congenital melanocytic nevi: progress report and evaluation after 6 years. *Br J Dermatol* 1996;134:617-23.
- Watt AJ, Kotsis AV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1968-1974.
- Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, et al. large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics* 2000;106:736.
- Egan CL, Oliveria SA, Elenitsas R, et al. Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: a follow up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:923-32.
- Greeley PW, Middleton AG, Cutrin JW. Incidence of malignancy in giant pigmented nevi *Plast Reconstr Surg* 1965;36:26-37.
- Makkar HS, Frieden IJ. Congenital melanocytic nevi: an update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:397-403.
- Cantu JM, Urristi J, Hernandez A. Discordance for giant pigmented nevi in monozygotic twins. *Ann Genet* 1973;16:289-92.
- Goodman RM, Caren J, Ziprkowski M, et al. Genetic considerations in giant pigmented hairy nevus. *Br J Dermatol* 1971;85:150-7.

23. Volleweider-Roten S, Masouye I, Delozier-Blanchet CD, et al. Cutaneous findings in ring chromosome 7 syndrome. *Dermatology* 1993;186:84-7.
24. Volleweider-Roten S, Masouye I, Delozier-Blanchet CD, et al. Melanoma associated with ring chromosome 7. *Dermatology* 1993;186:138-43.
25. Castilla EE, Dutra MD, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented nevi. Risk factors. *Br J Dermatol* 1981;104:421-7.
26. Takayama H, Nagashima Y, Hara M, et al. Immunohistochemical detection of the c-met proto-oncogene product in the congenital melanocytic nevus of an infant with neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:538-40.
27. Kos L, Aronzon A, Takayama H, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor-Met signaling in neural crest-derived melanocyte development. *Pigment Cell Res* 1999;12:13-21.
28. Takayama H, LaRochelle WJ, Anver M, et al. Scatter factor hepatocyte growth factor as a regulator of skeletal muscle and neural crest development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5866-71.
29. Otsuka T, Takayama H, Sharp R, et al. C-met autocrine activation induces development of malignant melanoma and acquisition of the metastatic phenotype. *Cancer Res* 1998;58:5157-67.
30. Natali PG, Nicotra MR, DiRenzo MF, et al. Expression of the c-met HGF receptor in human melanocytic neoplasms: demonstration of the relationship to malignant melanoma tumor progression. *Br J Cancer* 1993;68:746-50.
31. Marghoob A, Bittencourt F, Kopf A, Bart R. Large congenital melanocytic nevi. *Curr Probl Dermatol* 2000;146-52.
32. De-David M, Orlow SJ, Provost N, et al. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:409-16.
33. Ruiz-Maldonado R. Measuring congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol* 2004;21:178-9.
34. Marghoob AA, Dusza S, Oliveria S, Halpern AC. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanosis in patients with large congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2004;140:171-5.
35. Poe LB, Roitberg D, Galyon DD. Neurocutaneous melanosis presenting as an intradural mass of the cervical canal: magnetic resonance features and the presence of melanin as a clue to the diagnosis: case report. *Neurosurgery* 1994;35:741-3.
36. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:747-55.
37. Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics* 2000;106:736-41.
38. Vadoud-Seyedi R, Heenen M. Neurocutaneous melanosis. *Dermatology* 1994;188:62-5.
39. Mena-Cedillos CA, Valencia-Herrera AM, Arroyo-Pineda AI, et al. Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy-Walker complex, complicated by melanoma: report of a case and literature review. *Pediatr Dermatol* 2002;19:237-42.
40. Foster RD, Williams ML, Barkovich AJ, et al. Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:933-41.
41. 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.
42. Frieden IJ, Williams ML, Barkovich AJ. Giant congenital melanocytic nevi: brain magnetic resonance findings in neurologically asymptomatic children. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:423-29.
43. Kinsler VA, Aylett SE, Coley SC, Atherton DJ. Central nervous system imaging and congenital melanocytic nevi. *Arch Dis Child* 2001;84:152-5.
44. Kadonaga JN, Barkovich AJ, Edwards MSB, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy-Walker complex. *Pediatr Dermatol* 1992;9:37-43.
45. Shermak MA, Perlman EJ, Carson BS, Dufresne JR. Giant congenital melanocytic nevocellular nevus overlying an encephalocele. *J Craniofac Surg* 1996;7:376-83.
46. Williams ML, Pennella R. Melanoma, melanocytic nevi and other melanoma risk factors in children. *J Pediatr* 1994;124:833-45.
47. Rhodes AR, Albert LS, Weinstock MA. Congenital nevocellular melanocytic nevi: proportionate area expansion during infancy and early childhood. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:51-62.
48. Tokura Y, Yamanaka K, Wakita H, et al. Halo congenital nevus undergoing spontaneous regression: involvement of T-cell immunity in the involution and the presence of circulating anti-nevus cell IgM antibodies. *Arch Dermatol* 1994;130:1036-41.
49. Giam YC, Williams ML, LeBoit PE, et al. Neonatal erosions and ulcerations in giant congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol* 1999;16:354-8.
50. Marghoob AA, Orlow SJ, Kopf AW. Syndromes associated with melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:373-88.
51. Lentigines, nevi and melanomas. In D. Weedon eds. *Skin Pathology*, Philadelphia, Churchill Livingstone 2002;803-858.
52. Silvers DN, Helwig EB. Melanocytic nevi in neonates. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:166-75.
53. Kuehl-Petzoldt C, Volk B, Kunze J, et al. Histology of congenital nevi during the first year of life. *Am J Dermatopathol (suppl)* 1984;1:81-88.
54. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathological features, risk of melanoma and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:197-203.
55. Rhodes AR. Congenital melanocytic nevi. Histologic patterns in the first year of life and evolution during early childhood. *Arch Dermatol* 1986;122:1257-62.

56. Stenn KS, Arons M, Hurwitz S. Patterns of congenital nevocellular nevi. A histologic study of thirty-eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:388-93.
57. Barnhill RL, Fleischli M. Histologic features of congenital melanocytic nevi in infants 1 year of age or younger. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:780-5.
58. Clemmensen OJ, Kroon S. The histology of congenital features in early acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:742-6.
59. Walsh MY, Mackie RM. Histological features in value in differentiating small congenital melanocytic nevi from acquired nevi. *Histopathology* 1988;12:145-54.
60. Caradona SA, Skidmore R, Gupta A, et al. Giant congenital melanocytic nevus with underlying hypoplasia of the subcutaneous fat. *Pediatr Dermatol* 2000;17:387-90.
61. Cockayne SE, Gawkrödger DJ. Hmartomatous congenital melanocytic nevi showing secondary anetoderma-like changes. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:843-45.
62. Cutlan RT, Wesche WA, Jenkins JJ III. Malignant melanoma arising in giant congenital nevi: a clinical and histopathological study of 3 cases. *J Cutan Pathol* 2000;27:554.
63. Weidner N, Flanders DJ, Jochimen PR, Stamler FW. Neurosarcomatous malignant melanoma arising in a neuroid giant congenital melanocytic nevus. *Arch Dermatol* 1985;121:1302-6.
64. Hendrickson MR, Ross JC. Neoplasms arising in congenital giant nevi. Morphologic study of seven cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1981;5:109-35.
65. Reed RJ, Ichinose H, Clark WH Jr, et al. Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. *Semin Oncol* 1975;2:119.
66. Clark WH, Elder DE, Guerry D. The pathogenesis and pathology of dysplastic nevi and malignant melanoma. In Farmer ER, Hood AF, EDS. *Pathology of the skin*. East Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange 1990;730 pp.
67. Xu X, Belluci KSW, Elenitsas R, Elder DE. Cellular nodules in congenital pattern nevi. *J Cutan Pathol* 2004;31:153-9.
68. Leech SN, Bell H, Leonard N, et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules. *Arch Dermatol* 2004; 140:83-8.
69. Oldhoff J, Koudstaal J. Congenital papillomatous malignant melanoma of the skin. *Cancer* 1968;21:1193-97.
70. Stromberg B. Malignant melanoma in children. *J Pediatr Surg* 1979;14:465-7.
71. Campbell WA, Storlazzi E, Vintzileos AM, et al. Fetal malignant melanoma: ultrasound presentation and review of the literature. *Obstetr Gynecol* 1987;70:434-9.
72. Mancianti ML, Clark WH, Hayes FA, Herlyn M. Malignant melanoma simulants arising in congenital melanocytic nevi do not show experimental evidence of a malignant phenotype. *Am J Pathol* 1990;136:817-29.
73. Baader W, Kropp R, Tapper D. Congenital malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:53-6.
74. Koyama T, Murakami M, Nishihara O, Masuda T. Congenital melanoma: a case suggesting rhabdomyogenic differentiation. *Pediatr Dermatol* 1996;13:389-393.
75. Naraysingh V, Busby O. Congenital malignant melanoma. *J Pediatr Surg* 1986;21:81-2.
76. Ishii I, Ichiyama S, Saito S, et al. Congenital malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1991;124:492-4.
77. Cerroni L, Kerl H. Simulators of malignant melanoma of the skin. *Eur J Dermatol* 1998;8:388-396.
78. Angelucci D, Natalie PG, Amerio PL, et al. Rapid perinatal growth mimicking malignant transformation in a giant congenital melanocytic nevus. *Hum Pathol* 1991;22:297-301.
79. Carroll CB, Ceballos P, Perry A, et al. Severely atypical medium sized congenital nevus with widespread satellitosis and placental deposits in a neonate: the problem of congenital melanoma and its simulants. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:825-8.
80. Borbujo J, Jara M, Cortes L, et al. A newborn with nodular ulcerated lesion on a giant congenital nevus. *Pediatr Dermatol* 2000;17:299-301.
81. Elder DE, Murphy GF. *Atlas of tumor pathology: Melanocytic tumors of the skin*. Washington DC: Armed forces institute of pathology. 1990;70-8.
82. Collina G, Deen S, Cliff S, et al. Atypical dermal nodules in benign melanocytic nevi. *Histopathology*. 1997;31:97-101.
83. Vooght A, Vanwijck R, Goseye S, Bayet B. Pseudotumoral proliferative nodule in a giant congenital nevus. *Br J Plast Surg* 2003;56:164-7.
84. Herron MD, Vanderhooft SL, Smock K, et al. Proliferative nodules in congenital melanocytic nevi. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1017-25.
85. Bastian B, Xiong J, Frieden IJ, et al. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi. *Am J Pathol* 2002;161:1163-9.
86. Mancianti ML, Clark WH, Hayes FA, Herlyn M. Malignant melanoma simulants arising in congenital melanocytic nevi do not show experimental evidence for malignant phenotype. *Am J Pathol* 1990;136:817.
87. Ceballos P, Ruiz-Maldonado R, Mihm M. Melanoma in children. *N Engl J med* 1995;332:656-62.
88. Kanzler MH, Marz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:260-76.
89. Barnhill RL, Fleischli M. Histologic features of congenital melanocytic nevi in infants 1 year of age or younger. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:780-5.
90. Rhodes AR, Melski JW. Small congenital nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr* 1982;100:219-24.
91. Bauer BS. The role of tissue expansion in the management of large congenital pigmented nevi of the forehead in the pediatric patient. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110:1191.
92. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf A, et al. Precursors of malignant melanoma arising in dysplastic and congenital nevocytic nevi. *Dermatol Clin* 1985;3:361.
93. Quaba AA, Wallace AF. The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in large congenital nevocellular nevi. *Plast Reconstr Surg* 1986;78:174.

94. Swerdlow AJ, English JSC, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: A cohort study. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:595.
95. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:77-90.
96. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk of developing malignant melanoma: a prospective study. *Arch Dermatol* 1996; 132:170-5.
97. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk of developing malignant melanoma: a prospective study and review of the world literature. *J Invest Dermatol* 1995;104:563.
98. Rhodes AR, Wood WC, Sober AJ, et al. Non-epidermal origin of malignant melanoma associated with giant congenital nevocellular nevus. *Plast Reconstr Surg* 1981;67:782-90.
99. Streams BN, Lio PA, Mihm MC, Sober AJ. A non-epidermal, primary malignant melanoma arising in a giant congenital melanocytic nevus 40 years after partial surgical removal. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:789-792.
100. Hopkins JD, Smith AW, Jackson IT. Adjunctive treatment of congenital pigmented nevi with phenol chemical peel. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1-11.
101. Zitelli JA, Grant MG, Abell E, Boyd JB. Histologic patterns of congenital melanocytic nevi and implications for treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:402.
102. Schmitt FCS, Bittencourt A, Medonca N, et al. Rhabdomyosarcoma in a congenital pigmented nevus. *Pediatr Pathol* 1992;12:93-8.
103. Marghoob AA, Kopf AW, Bittencourt A. Moles present at birth: their medical significance. *Skin Cancer Foundation Journal* 1999;17:36-98.
104. Sahin S, Levin L, Kopf AW, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: a follow up study. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:428-33.
105. From L. Removal of congenital nevi-cons. *Adv Dermatol* 1987;2:97-106.
106. Clemmensen O, Ackerman AB. All small congenital nevi need not be removed (perspectives in dermatopathology) *Am J Dermatopathol* 1984;6:189-94.
107. Illig C, Weidener F, Hundeiker H, et al. Congenital nevi less than or equal to 10cm as precursors to melanoma: 52 cases, a review and a new conception. *Arch Dermatol* 1985;121:1274-81.
108. Betti R, Inselvini E, Vergani R, et al. Small congenital nevi associated with melanoma: case reports and considerations. *J Dermatol* 2000;27:583-90.
109. Kaddu S, Smolle J, Zenahlik P, et al. Melanoma with benign melanocytic nevus components: reappraisal of clinicopathological features and prognosis. *Melanoma Res* 2002;12:271-8.
110. Mackie RM, Watt D, Doherty V, et al. Malignant melanoma occurring in those aged under 30 in the west of Scotland 1976-1986: a study of incidence, clinical features and survival. *Br J Dermatol* 1991;124:560-4.
111. Sharpe RJ, Salasche SJ, Barnhill RL, Sober AJ. Non-epidermal origin of cutaneous melanoma in small congenital nevus. *Arch Dermatol* 1990;126:1559-61.
112. Paul WH, Polley D, Fitzpatrick JE. Malignant melanoma arising intradermally in a small congenital nevus in an adult. *J Dermatol Oncol* 1986;12:1176-8.
113. Rhodes AR, Sober AJ, Day CL, et al. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:230-41.
114. Bono A, Bartoli C, Zurrida SM, et al. Let's stop worrying about pigmented skin lesions in children. *Eur J Cancer* 1994;30:417.
115. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al. clinically recognized dysplastic nevi: a central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997;27:1439-44.
116. Koot HM, DeWaard-van der Spek F, Peer CD, et al. Psychosocial sequelae in 29 children with giant congenital melanocytic nevi. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:589-93.
117. Marghoob AA, Borrego JP, Halpern AC. Congenital melanocytic nevi: treatment modalities and management options. *Semin Cut Med Surg* 2003;22:21-32.
118. Gallico GG 3RD, O'Connor NE, Compton CC, et al. Cultured epithelial autografts for giant congenital nevi. *Plast Reconstr Surg* 1989;84:1-9.
119. Backman ME, Kopf AW. Iatrogenic effects of general anesthesia in children: considerations in treating large congenital nevocytic nevi. *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:363-7.
120. Gosain AK, Santoro TD, Larson DL, Gingrass RP. Giant congenital nevi: a 20-year experience and an algorithm for their management. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:622-31.
121. Bohn J, Svenson H, Aberg M. Dermabrasion of large congenital melanocytic nevi in neonates. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2000;34:321-6.
122. Chait LA, White B, Skudowitz RB. The treatment of giant hairy nevi by dermabrasion in the first few weeks of life. *Case reports S Afr Med J* 1981;60:593-4.
123. DeRaeve LE, Roseeuw DI. Curettage of giant congenital melanocytic nevi in neonates. A decade later. *Arch Dermatol* 2002;138:943-7.
124. Casanova D, Bardot J, Andrac-Meyer L, Magalon G. Early curettage of giant congenital nevi in children. *Br J Dermatol* 1998;138:341-5.
125. Lawrence CM. Treatment options for giant congenital nevi. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:7-11.
126. Kay AR, Kenealy J, Mercer NSG. Successful treatment of a giant congenital melanocytic nevus with the high energy pulsed CO2 laser. *Br J Plast Surg* 1998;51:22-24.
127. Noordzij MJ, Van den Broecke DG, Altling MC, Kon M. Ruby laser treatment of congenital melanocytic nevi: a review of the literature and report of our own experience. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:660-7.
128. Nelson JS, Kelly KM. Q-switched ruby laser treatment of a congenital melanocytic nevus. *Dermatol Surg* 1999; 25:274-6.
129. Waldorf HA, Kauvar AN, Geronemus RG. Treatment of

- small and medium sized congenital nevi with the Q-switched ruby laser. *Arch Dermatol* 1996;132:301-4.
130. Ueda S, Imayama S. Long and short-term histological observations of congenital nevi treated with the normal mode ruby laser. *Arch Dermatol* 1999;135:1211.
131. Kono T, Nozaki M, Chan HHL, et al. Combined use of normal mode and Q-switched ruby lasers in the treatment of congenital melanocytic nevi. *Br J Plast Surg* 2001;54:640-3.
132. Grevelink JM, VanLeeuwen RL, Anderson RR, Byers HR. Clinical and histological responses of congenital melanocytic nevi after single treatment with Q-switched lasers. *Arch Dermatol* 1997;133:349-53.
133. Burd A. Laser treatment of congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:2232-3.
134. Zhu NW, Perks CM, Burd AR, Holly JM. Changes in the levels of integrin and focal adhesion kinase (FAK) in human melanoma cells following 532nm laser treatment. *Int J Cancer* 1999;82:353-8.
135. Chan HH, Xiang L, Leung JC, et al. In vitro study examining the effect of sublethal QS755nm lasers on the expansion of p-16 INK4a on melanoma cell lines. *Lasers Surg Med* 2003;32:88-93.
136. Yu HS, Wu CS, Yu CL, et al. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental type vitiligo. *J Invest Dermatol* 2003;120:56-64.
137. Woodrow SL, Burrows NP. Malignant melanoma occurring at the periphery of a giant congenital nevus previously treated with laser therapy. *Br J Dermatol* 2003;149:886-8.
138. Faillace WJ, Okawara SH, McDonald JV. Neurocutaneous melanosis with extensive intracerebral and spinal cord involvement. Report of two cases. *J Neurosurg* 1984;61:782-5.

Αλληλογραφία: Στεφανάκη Χ.

Καραϊσκάκη 10, Ανω Ιλίσια, Αθήνα 15772

E-mail: cstefana@otenet.gr