

بررسی شیوع خالهای ملانوسیتیک مادرزادی در کلاسهای اول و پنجم دبستانهای تهران در سال ۱۳۷۵

دکتر اطهر معین، استادیار پوست، دانشگاه شاهد

Prevalence of Congenital melanocytic nevi in Primary school students of Tehran – 1996 .

ABSTRACT

Congenital melanocytic nevi (CMN) are Pigmented lesion which are present at birth or arise shortly There after. Some of These nevi have malignant Potential, it's apparent is anxious for child and his Parents. Little information is available on the prevalence of these nevi. Our purpose was to determine the frequency of CMN in primary school students in Tehran.

From the students, 1902 persons were examined and $6.7\% \pm 2.2 \times 10^{-3}$ percent had CMN. The size of nevi was small (diameter $< 1.5\text{cm}$) in 4.7 percent, Medium (diameter 1.5-20cm) in 2.1 percent and large (diameter $> 20\text{cm}$) in 0.1 percent of cases. The location of nevi in order to Prevalence was trunk, lower extremities, upper extremities and head and neck. There was not any relation between age, sex, race , hair color, eye color and prevalence of CMN.

The Prevalence of CMN was higher in our study than other studies perhaps reflecting different race or definition of CMN or unknown factors.

Key words: Prevalence; congenital melanocytic nevi; student

در مطالعه ما شیوع خالهای مادرزادی نسبت به مطالعات دیگر بیشتر می باشد که احتمالاً اختلافات نژادی و با تعریف بیماری می تواند عامل آن به حساب آید.

مقدمه

خالهای ملانوسیتیک مادرزادی ضایعات پیگمانته به رنگ قهوه ای یا سیاه می باشند که در موقع تولد ظاهر می شوند و اثبات آن با تصویر کودک، گزارش پرستاران و یا والدین می باشد (۱-۲). موارد نادری از خالهای ملانوسیتیک مادرزادی (CMN) برای اولین بار بین ماه اول زندگی تا ۵-۲ سالگی ظاهر می شوند که به عنوان tardive CMN نامیده می شوند (۱،۳). این خالها ممکن است به عنوان یک یافته جداگانه در کودک طبیعی ایجاد شوند و یا گاهی به عنوان یک سندرم وسیع تر باشند (۴). خالها اندازه متفاوتی از زیر ۱cm تا بزرگتر از ۲۰cm دارند اهمیت این خالها از طرفی به علت احتمال تبدیل به ملانوم بدخیم بوده و بخصوص ملانوم ایجاد شده روی خالهای بزرگ با پیش آگهی بد همراه است و از طرف دیگر به علت احتمال

چکیده

خالهای ملانوسیتیک مادرزادی ضایعات پیگمانته ای هستند که معمولا در موقع تولد ظاهر می شوند، بعضی از انواع آن احتمال تبدیل شدن به ملانوم را دارند و از طرفی شکل ظاهری آن برای کودک و والدین او نگران کننده است. مطالعات راجع به شیوع این ضایعات کم انجام گرفته اند. در این مطالعه هدف ما بررسی شیوع این خالها در دبستانهای تهران میباشد. در این بررسی، ۱۹۰۲ دانش آموز مورد مطالعه قرار گرفتند که $6.7\% \pm 2.2 \times 10^{-3}$ درصد آنها خال مادرزادی داشتند، شیوع خالهای مادرزادی کوچک ۴/۷ درصد، خالهای مادرزادی متوسط ۲/۱ درصد و خالهای مادرزادی بزرگ ۰/۱ درصد بود. بیشترین محل این خالها به ترتیب وفور نه، اندام تحتانی، اندام فوقانی و سر و گردن بود. شیوع این خالها بر حسب سن، جنس، قومیت، رنگ مو و رنگ چشم نیز بررسی شد و ارتباط معنی داری بین عوامل فوق و خال مادرزادی مشاهده نگردید.

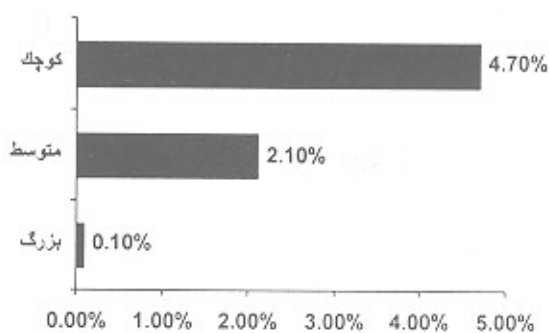
نتایج

از ۱۹۰۲ دانش آموز مورد مطالعه ۱۲۷ نفر (۶۷/۷±۲/۲×۱۰^{-۳}) درصد) خال ملانوسیتیک مادرزادی داشتند. که ۸۹ عدد آن (۴/۷ درصد) کوچکتر از ۱/۵cm، ۴۰ عدد (۲/۱ درصد) بین ۲۰cm -۱/۵ و ۲ عدد (۰/۱ درصد) بزرگتر از ۲۰cm بود (نمودار شماره ۱).

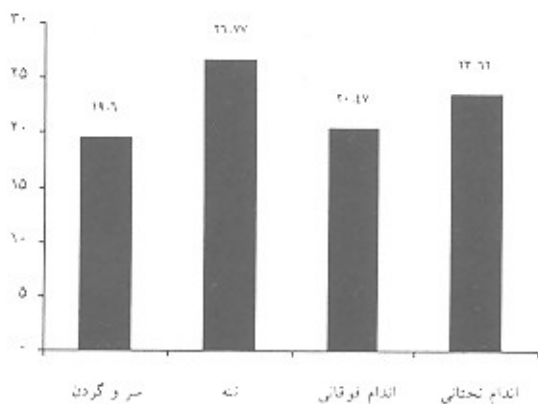
محل‌های درگیر به ترتیب تنه، اندام تحتانی، اندام فوقانی و سر و گردن بود (نمودار شماره ۲).

از بین ۹۸۳ دانش آموز کلاس اول ۵۶ نفر (۵/۷ درصد) و از ۹۱۶ دانش آموز کلاس پنجم ۷۱ نفر (۷/۸ درصد) خال مادرزادی داشتند (P=0.07).

نمودار شماره ۱- شیوع خالهای ملانوسیتیک مادرزادی بر حسب اندازه در دانش آموزان ابتدایی تهران سال ۱۳۷۵



نمودار شماره ۲- درصد شیوع خالهای ملانوسیتیک مادرزادی بر حسب محل گرفتاری در دانش آموزان ابتدایی تهران سال ۱۳۷۵



وجود سندرم‌های همراه بخصوص مواقعی که خالها روی سر و گردن و یا ستون مهره‌ها باشد با اختلالات نورولوژیک مثل صرع، اسپینایفیدا، منگوسل و غیره می‌باشد در ضمن شکل ظاهری این خالها نیز برای کودک و والدین وی بسیار نگران کننده است (۵،۶،۷،۸،۹). اطلاعات راجع به شیوع این خالها بخصوص در ایران بسیار کم می‌باشد و با توجه به اهمیت مسایل فوق بر آن شدیم تا شیوع این خالها و شیوع بر حسب اندازه، محل، سن، جنس، قومیت، تاپ پوست، رنگ مو و چشم را مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی تحلیلی در ماههای آذر، دی و بهمن ۱۳۷۵ در دبستانهای شهر تهران صورت گرفت. تعداد نمونه با توجه به شیوع ۳/۶ درصد (در چین) با ضریب اطمینان ۹۵ درصد و ضریب خطای ۰/۸۵ درصد، ۱۸۴۶ نفر محاسبه گردید و برای افزایش دقت حدود ۳ درصد به حجم نمونه اضافه گردید. نمونه‌گیری چند مرحله‌ای بوده و در ابتدا مناطقی از بین مناطق ۲۰ گانه آموزش و پرورش تهران به روش تصادفی منظم ۵ منطقه تعیین شد و به همین روش از هر منطقه ۸ مدرسه (۴ مدرسه دخترانه و ۴ مدرسه پسرانه) انتخاب گردید و از هر مدرسه دانش آموزان کلاسهای اول و پنجم به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای انتخاب شده و مورد معاینه و بررسی قرار گرفتند و اطلاعات بدست آمده با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS و آزمون کای دو مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

تعریف خال مادرزادی: ضایعات پیگمانته قهوه‌ای تا سیاه، همراه مو یا بدون مو روی سطح پوست که از بدو تولد موجود بوده است و با پرسشنامه و گزارش والدین از موقع تولد تایید می‌شد.

- اندازه خالها به اندازه کوچک زیر ۱/۵cm، متوسط ۱/۵-۲۰cm و بزرگ با قطر بیشتر از ۲۰cm طبقه بندی شد.
- نوع (type) پوست براساس طبقه بندی فیتزپاتریک طبق رنگ پوست و گزارش آفتاب سوختگی و یا برنزه شدن به تاپ‌های I، II، III، IV، V و VI تقسیم شد (۱).

بحث

شیوع خالهای مادرزادی ملانوسیتیک (CMN) در مطالعه ما بیشتر از شیوع در مطالعات گزارش شده دیگر می باشد. در یک مطالعه در مدارس کانادا توسط Mclean و همکاران از میان ۱۵۹۲ دانش آموز مورد مطالعه ۲۳ نفر (۱/۴ درصد) CMN داشتند (۱۰). در مطالعه ای دیگر در بین ۱۰۶۰ دانش آموز در دبستانهای چین شیوع خالهای ملانوسیتیک مادرزادی ۳/۶ درصد بود (۱۱). مطالعات دیگر راجع به شیوع CMN روی نوزادان صورت گرفته است در یک مطالعه روی نوزادان استرالیا از ۴۲۰ نوزاد مورد مطالعه ۹ نفر (۲/۱ درصد) CMN داشتند (۱۲) و در مطالعه دیگری روی نوزادان اسرائیلی از ۱۶۷۲ نوزاد مورد مطالعه CMN در ۷ نوزاد عرب (۰/۸۴ درصد) و ۳ نوزاد یهودی (۰/۳۵ درصد) دیده شد (۱۳). آقای والتون در ۱۰۵۸ نوزاد مورد مطالعه ۱۱ خال مادرزادی ملانوسیتیک مشاهده نمود که تماماً کوچک و متوسط بودند (۱۴). در مطالعه ما خالهای مادرزادی ملانوسیتیک بزرگ نادر و خالهای کوچک مادرزادی از شیوع بیشتری برخوردار بوده و در مطالعه نوزادان در استرالیا و در مطالعات دیگر نیز شیوع خالهای مادرزادی کوچک بیشتر است (۱۲، ۹). علت تفاوت شیوع CMN در مطالعه ما با مطالعات خارجی ممکن است به علت تفاوتهای نژادی با کشورهای دیگر باشد و یا گزارش والدین از مادرزادی بودن خال صحیح نبوده است اما بایستی ذکر شود که خالهای بزرگتر از ۱cm معمولاً مادرزادی است و در مطالعه ما خالهای بزرگتر از ۱/۵cm با گزارش والدین از بدو تولد ۴۰ مورد (۲/۱ درصد) خال متوسط و ۲ مورد (۰/۱ درصد) خال بزرگ بود با توجه به کمتر بودن این خالها نسبت به خالهای کوچک بنظر می رسد آمار حدود دو برابر خال کوچک در مطالعه ما نسبت به خال متوسط و بزرگ صحیح می باشد. اندازه گیری میزان فراوانی خالهای ملانوسیتیک مادرزادی از نظر ارتباط بین این خالها و ملانوم بدخیم اهمیت دارد (۱). ریسک ملانوم در CMN کوچک دقیقاً شناخته شده نیست بعضی منابع ریسک ملانوم را در این خالها در طول زندگی ۴/۹-۲/۶ درصد می دانند (۹) و این ریسک در CMN بزرگ از ۴۲-۱/۸ درصد گزارش شده است (۱۵، ۱۶، ۱۷). در یک مطالعه ریسک ملانوم در این خالها نسبت به جمعیت عمومی ۱۰۰۰ برابر و در مطالعه

از بین ۹۸۹ پسر ۶۲ نفر (۶/۳ درصد) و از بین ۹۱۱ دختر ۶۵ نفر (۷/۱ درصد) خال مادرزادی داشتند ($P=0.4$).

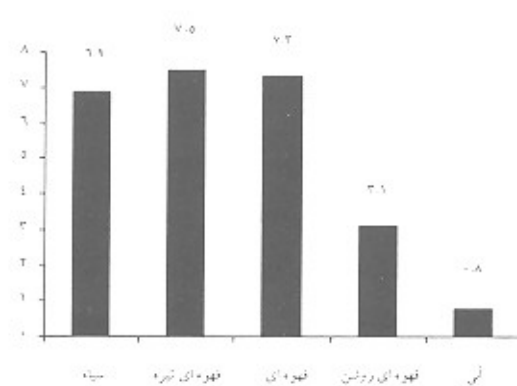
از بین قومیت های مختلف: از ۱۳۳۱ نفر فارس ۹۰ نفر (۶/۸ درصد)، از ۳۹۶ نفر ترک ۳۰ نفر (۷/۶ درصد)، از ۲۳ نفر کرد ۱ نفر (۴/۲ درصد)، از ۳۲ نفر گیلک ۱ نفر (۳/۱ درصد) و از بین قومتهای لر (۳۲ نفر)، عرب (۲ نفر) و افغان (۱۴ نفر) هیچکدام خال مادرزادی نداشتند ($P=0.55$).

از نظر تایپ پوست: ۵۶۹ نفر دارای تایپ پوستی I و II بودند که از این تعداد ۳۵ نفر (۶/۲ درصد) خال مادرزادی داشتند و از ۱۲۶۹ نفر با تایپ پوستی VI و III ۸۶ نفر (۶/۸ درصد) خال مادرزادی داشتند و تایپ پوستی VI و V مشاهده نشد ($P=0.07$).

از نظر رنگ مو: از ۲۵۹ نفر با رنگ موی سیاه ۱۸ نفر (۶/۹ درصد)، از ۹۹۱ نفر با رنگ موی قهوه ای تیره ۷۴ نفر (۷/۵ درصد)، از ۳۸۲ نفر با رنگ موی قهوه ای ۲۸ نفر (۷/۳ درصد)، از ۱۹۶ نفر با رنگ قهوه ای روشن ۶ نفر (۳/۱ درصد) و از ۵۰ نفر موهای بور ۱ نفر (۰/۸ درصد) خال مادرزادی داشتند ($P=0.1$) (نمودار شماره ۳).

نمودار شماره ۳- شیوع خالهای ملانوسیتیک مادرزادی بر حسب

رنگ مو در دانش آموزان ابتدایی تهران سال ۱۳۷۵



از نظر رنگ چشم: از ۳۸ نفر با رنگ چشم سیاه ۳ نفر (۷/۹ درصد)، از ۸۰۱ نفر با رنگ چشم قهوه ای تیره ۴۷ نفر (۵/۹ درصد)، از ۶۴۵ نفر با رنگ چشم قهوه ای ۵۱ نفر (۷/۹ درصد)، از ۳۰۱ نفر با رنگ چشم قهوه ای روشن ۲۰ نفر (۶/۶ درصد)، از ۸۰ نفر با رنگ چشم سبز ۶ نفر خال ملانوسیتیک مادرزادی داشتند و از ۹ نفر با رنگ چشم طلوسی هیچکدام خال ملانوسیتیک مادرزادی نداشتند ($P=0.64$).

خال بزرگی که قبلاً امکان برداشتن آن نبوده با جراحی سریال قابل برداشتن می‌شود (۳). موفقی که تصمیم برای جراحی گرفته می‌شود کودک ۱۴-۱۰ ماهه یا بزرگتر بوده و ریسک بیهوشی بیشتر از پتانسیل بدخیمی نبوده و بنابراین برداشتن زودرس جراحی توصیه می‌شود (۱۰) و بالاخره مواردی که گرفتاری خیلی وسیع بوده و فقدان محل دهنده پیوند موجود است بیمار بایستی در تمام طول عمر پی گیری شود تا تغییرات بدخیم اولیه آشکار گردد و هر تغییر مشکوک بایستی بیوپسی شود. بعضی از مؤلفین MRI پرئودیک و CT را برای پی گیری بیماران توصیه می‌کنند (۲۱).

درمان جراحی خالهای کوچک و متوسط براساس ریسک بدخیمی، مسایل زیبایی و سایکولوژیکی بیمار و والدین او انجام می‌پذیرد. در مورد ریسک بدخیمی توافق عمومی وجود ندارد بعضی می‌گویند که خالهای کوچک و متوسط پتانسیل بیشتری نسبت به خالهای اکتسابی برای ایجاد ملانوم ندارند (۲۲). اما عده ای دیگر ریسک بالاتری را ذکر می‌کنند و از نظر درمانی نیز تضاد فکری وجود دارد. Kopf et al می‌گوید چون ملانوم یک عارضه غیر غالب در خالهای زیر ۲۰cm می‌باشد مشاهده مداوم کافی است اما محققین دیگر توجه بیشتری به این خالها کرده و برداشتن روتین را توصیه می‌کنند (۲۳). براساس مطالعه Rlodes و همکاران ریسک تجمعی ملانوم برای افراد با CMN کوچک تا سن ۶۰ سالگی ۴/۹ درصد است و Kopf و همکاران ریسک ملانوم را در این خالها نسبت به جمعیت عمومی ۲/۵ برابر دانسته است. با در نظر گرفتن اینکه بدخیمی در CMN متوسط و کوچک تا دوران بلوغ نادر است بهتر است این خالها را هر ۶-۱۲ ماه یکبار بررسی کرده و اگر علائم مشکوک به بدخیمی مانند هموراژی، دلمه، اروزبون، شکنندگی، رشد سریع، ایجاد ضایعه ماهواره ای، هیپوپیگمانتاسیون و یا هیپرپیگمانتاسیون در این خالها ایجاد شد برداشته شوند و در بقیه موارد از دوران بلوغ به بعد که امکان بی حسی موضعی و جراحی سرپایی برای برداشتن خال راحت تر می‌باشد اقدام شود و بالاخره با توجه به افزایش شیوع ملانوم در سالهای اخیر توجه به این خالها و وسایل تشخیص که تغییرات بدخیم را سریع تر مشخص کند یک نیاز مهم است (۲۱،۲۳).

شایع ترین مجل درگیری CMN در مطالعه ما در تنه و بعد اقدام تخریبی می‌باشد که با مطالعات خارجی مثل مطالعه نوزادان

دیگر این ریسک ۲۳۹ برابر گزارش شده است (۱۸). این ملانوماها در اوایل زندگی ظاهر شده و تقریباً در نصف موارد در ۵-۳ سال اول زندگی ایجاد می‌شود (۱۶) و در ۷۰-۶۰ درصد قبل از بلوغ است (۱۸،۱۹). پیش آگهی ملانوم روی CMN خیلی بد است که احتمالاً مربوط به آشکار شدن دیررس تغییرات پیگمانتری و قوام ملانوم اولیه میباشد که بوسیله پیگمان نیره و سطح نامنظم CMN اغلب در قسمتهای عمق ضایعه بوده و شانس متاستاز اولیه را افزایش می‌دهد (۱۷)، یا حتی ممکن است منشاء ملانوم از لپتومنتر باشد و در این موارد نیز آشکار شدن اولیه غیر ممکن بوده و پزشک وقتی متوجه می‌شود که علائم دیگر مثل سردرد، صرع و... توسعه می‌یابد (۲۰). علاوه بر ملانوم تومورهای بدخیم و خوش خیم داخل خالهای ملانوسیتیک مادرزادی بزرگ با منشاء نورال مثل نوروفیروما نورویلاستوما و مالیگنت شوانوما، با منشاء مزانشیمال مثل لیوسارکوما، را بدو میوسارکوما و غیره ایجاد می‌شود بنابراین ریسک مهم تغییرات بدخیمی در CMN وجود دارد (۱۷) با توجه به احتمال ایجاد بدخیمی در این خالها، در برخورد با این خالها چه باید کرد؟ در مورد CMN بزرگ برداشتن پروفیلاکتیک این خالها اگر عملی و راحت باشد توصیه می‌شود. خال مادرزادی بزرگ یک مسئله جراحی مشکل است اما پیشرفت های اخیر درمان این ضایعات را راحت تر کرده است. Shave ضایعات در دوره نوزادی یک روش درمانی است. هدف برداشتن سلولهای خال است تا حدی که ممکن باشد بنابراین ظاهر نوزاد از نظر زیبایی بهبودی داشته و ریسک ایجاد ملانوم را به علت کاهش تعداد کلی سلولهای خال موجود کاهش می‌دهد. بنظر می‌رسد علیرغم ترومای جراحی این روش بوسیله نوزاد خوب تحمل شده و در بسیاری از موارد درجه پیگمانتاسیون را حداقل موفقی کاهش می‌دهد. بهرحال نمایل برای پیگمانته شدن دو باره وجود داشته و نمونه های کافی تا به حال انجام نشده که مدت زمان کافی طی شده باشد تا بتوان بحث کرد که آیا این روش ریسک تغییرات بدخیمی را کاهش داده است یا خیر (۳).

روش مفید دیگر استفاده از tissue expander می‌باشد که بالونی را در طی چند هفته زیر سطح پوست به آهستگی باد کرده تا اپیدرم روی آن منبسط شود و وقتی که درجه مورد نیاز از اپیدرم طبیعی بدست آمد به عنوان پیوند اتولوگ برای پوشاندن نقص ایجاد شده توسط برداشتن یک ناحیه خال پر می‌شود و

آفتاب سوختگی و برنزه شدن جواب نمی دادند که این می تواند یک عامل عدم تفاوت باشد. در مطالعات خارجی اشاره ای به شیوع CMN و تاپ پوستی ذکر نشده فقط در یک مطالعه ذکر شده که افراد با پوست تیره نسبت به پوست روشن CMN بیشتری داشته اند (۱۲) و از نظر رنگ مو در افراد با موی تیره، فراوانی خالهای ملانوسیتیک مادرزادی نسبت به رنگ موی روشن بیشتر بوده و از نظر رنگ چشم تفاوت چندانی در فراوانی CMN وجود نداشت و در مطالعات خارجی اشاره به فراوانی CMN بر حسب رنگ مو و چشم نشده است. برای بررسی دقیق تر ارتباط متغیرهای فوق با CMN نیاز به مطالعات اپیدمیولوژی تحلیلی وسیع تر می باشد.

بنابراین بنظر می رسد خالهای ملانوسیتیک مادرزادی در ایرانیان نسبت به کشورهای دیگر شایع تر می باشد و برنامه های آگاهی دهنده توسط وسایل ارتباط جمعی و مدارس و پزشکان در مورد این خالها و تغییرات آن و یا مشکلات همراه این خالها و اقدامات پیشگیری کننده با برداشتن خالها اهمیت زیادی در جهت ارتقاء وضعیت سلامتی جامعه ما دارد.

اسرائیلی تطابق دارد (۱۳). اما بعضی مطالعات مانند مطالعه stegmaier شیوع در اندام تحتانی اول و بعد در ناحیه تنه بوده است (۴). با توجه به همراهی CMN سر و گردن و خط وسط با ملانوسیتوز لپتومنژ مغزی یا نخاعی که گاه می تواند بدون علامت باشد یا منجر به هیدروسفالی، صرع، نقایض نورولوژیک - عقب افتادگی ذهنی و یا حتی ملانوم شود و با توجه به شیوع ۱۹/۶ درصد خالهای مادرزادی در مطالعه ما در ناحیه سر و گردن بایستی توجهات لازم در مورد علائم و اختلالات همراه صورت گیرد.

از نظر سنی شیوع در کلاس پنجمی ها بیشتر از اولی ها بود که تفاوت معنی دار نمی باشد.

از نظر جنسی CMN در دخترها بیشتر از پسرها بود اما این تفاوت نیز معنی دار نمی باشد و در مطالعات خارجی ها نیز تفاوت جنسی ذکر نشده است.

از نظر قومیت ها در قومیت ترک بیشترین شیوع وجود داشت اما تفاوت معنی دار نبود در یک مطالعه در کانادا نیز شیوع بین آسیایی ها و اروپایی ها تفاوت معنی داری نداشت (۱۰).

از نظر تاپ پوستی تفاوتی بین انواع مختلف تاپ پوستی نبود و در بعضی موارد کودکان به خوبی به سنوالات در مورد

منابع

1. Freedberg I.M, Eisen A.Z, Wolff K, et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed, New York: Mc Graw-Hill, 1999:1026-1032.
2. Schleichers M & Scott J.M. Congenital nevi. international Journal of dermatology 1995; 34: 825-829.
3. Champion RH, Burton J.L, Burns DA et al. Rook/Wilkinson/Ebling. textbook of dermatology. 6 th ed, oxford, Blackwell science, 1998:1733-1735.
4. Castilla E.E, Dutra M.D.G & orloli-parreiras I.M. Epidemiology of congenital pigmented nevi. British Journal of dermatology 1981; 104:307-315.
5. Frieden I.J, Williams M.L, Barkovich AJ, et al. Giant congenital melanocytic nevi J Am ACAD Dermatol 1994; 31:423-428.
6. Cruz M.A, Sookcho E, Schwartz R, et al. Congenital neurocutaneous melanosis. cutis 1997; 60:178-181.
7. Marghoob A, orlow SJ, Kopf AW, et al. Syndromes associated with melanocytic nevi. J AM ACAD Dermatol 1993; 29:373-387.
8. Dedavid M, orlow S, Provost N, et al. Neurocutaneous melanosis. J Am Acad Dermatol 1996; 35:529-38.
9. Hurwitz S. Clinical Pediatric dermatology. 2nd ed, philadelphia, saunders, 1993: 203-206.
10. Mclean D & Gallagher R. Sunburn freckles, cafe-au-lait macules, and other Pigmented lesions of school children. J Am ACAD Dermatol 1995; 32:565-70.
11. Fung WK, Lökk. Prevalence of skin disease among school children and adolescents in a student Health service center in Hong kong. pediatri Dermatol 2000 Nov-Dec; 17(6)440-6.
12. Rivers K, Frederiksen P.C & Dibdin C. A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate, J Am ACAD Dermatol 1990; 23:77-81.
13. Kahana M, Feldman M, Abudi Z , et al . The incidence of Birthmarks in Israeli neonates. In J Dermatol 1995; 34:704-706.
14. Kroon S, clemensen O.J & Hastrup N. Incidence of congenital melanocytic nevi in newborn babies in Denmark. J Am ACAD Dermatol, 1987; 17:422-6.
15. Egan C.L, oliveria S.A, Elenitsas R, et al. Coetaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi, J Am Acad Dermatol 1998; 39:923-32.
16. Swerdlow A.J & Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi. J Am ACAD Dermatol, 1995; 32:595-9.
17. Demis D.J. Clinical Dermatology, 23 Revision, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996; 11:1-9.
18. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C.H, et al. lever's Histopathology of the skin. 8th ed, philadelphia, Lippincot-Raven, 1997; 644-648.
19. Walton R G. Recognition and Importance of Precursor lesions in the Diagnosis of early cutaneous malignant melanoma, in J Dermatol 1994; 33:302-307.
20. Arndt K, Wintroub B, Robinson JK, et al. Primary care Dermatology, 1st ed, Philadelphia, Saunders, 1997: 155-157.
21. Bernard & Cohen. Pediatric Dermatology, 2nd ed, London, Mosby, 1999; 49-50.
22. Sahin S, Levin L, Kopf A, et al. Risk of melanoma in medium sized congenital melanocytic nevi, J Am Acad Dermatol 1998; 39:428-33.
23. Arnold H, odom R & James W. Andrew's Disease of the skin, 8 th ed, Philadelphia, saunders, 1990; 815-16.