

Melanosis neurocutánea: presentación de caso

Neurocutaneous melanosis: a case report

MSc. Elayne Esther Santana Hernández ^I, Dr. Rafael Alfredo LLauradó Robles ^{II}

I. Centro Provincial de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

II. Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción de la Pedraja. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la melanosis neurocutánea es un trastorno congénito no hereditario que se caracteriza por la asociación de *nevus* pigmentados múltiples o de gran tamaño y una excesiva proliferación de melanocitos en el sistema nervioso central. Por lo general los síntomas neurológicos son de temprana aparición en la etapa de lactante con presencia de convulsiones de difícil control, al crear un pronóstico reservado.

Objetivo: presentar un caso con diagnóstico clínico de melanosis neurocutánea con manifestaciones neurológicas como son las convulsiones desde la etapa de lactante.

Caso clínico: paciente masculino que nace con mancha melánica gigante que se extiende desde el tórax al abdomen, región inguinal, genital y miembros inferior como pieza de vestir. En la región posterior de espalda, comienza en ambos flancos, región sacra hasta la mitad de ambas piernas, aparecen convulsiones al mes de nacido. Al continuar la aparición de manchas hiperpigmentada por todo el cuerpo, que ya al año de vida son mayores más oscuras acompañadas de vello grueso, con crisis epilépticas refractaria al tratamiento.

Conclusiones: esta enfermedad que se produce por el aumento de melanina a la piel y el sistema nervioso central, requiere una vigilancia de las lesiones dérmicas y un control de las crisis convulsivas. Se considera importante el seguimiento del neurodesarrollo de forma multidisciplinario para intervención oportuna si fuera necesario.

DeCS: NEVO PIGMENTADO; NEVOS Y MELANOMAS; ANOMALÍAS CONGÉNITAS; PREESCOLAR; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Background: neurocutaneous melanosis is a non-hereditary congenital disorder characterized by the association of multiple or large pigmented nevus and an excessive proliferation of melanocytes in the central nervous system. Neurological symptoms are usually of early onset in the infant stage with convulsions of difficult control, making the forecast reserved.

Objective: to present a case with clinical diagnosis of neurocutaneous melanosis with neurological manifestations such as seizures from the infant stage.

Clinical case: a male patient born with a giant melanoma stain that extends from the thorax to the abdomen, inguinal region, genital and lower limbs as a dressing. In the posterior region of the back, it begins in both flanks, sacral region until the misty of both legs, presenting convulsions at one month old. Continuing the appearance of hyperpigmented spots all over the body, which at the age of life are larger darker accompanied by thick hair, with epileptic seizures refractory to treatment.

Conclusions: this disease that is produced by the increase of melanin to the skin and the central nervous system requires a monitoring of dermal lesions and a control of seizures, considering the importance of neurodevelopmental follow-up in a multidisciplinary way for timely intervention if necessary.

DeCS: NEVUS, PIGMENTED; NEVI AND MELANOMAS; CONGENITAL ABNORMALITIES; CHILD, PRESCHOOL; CASE REPORTS.

INTRODUCCIÓN

La melanosis neurocutánea descrita de manera inicial en 1861 por Criscito MC, et al,¹ y solo en 1964, se establecieron los criterios diagnósticos como son; presencia de *nevus* congénitos grandes (20 cm de diámetro o más en el adulto o su tamaño proporcional de nueve centímetros en la cabeza o seis centímetros en el resto del cuerpo del neonato y lactante) y múltiples (si existen al menos tres lesiones), asociados a melanosis o melanomas meníngeos; ausencia de melanoma cutáneo, salvo si las lesiones meníngeas son de aspecto microscópico benignas; no evidencia de melanoma meníngeo, excepto en los casos en que las lesiones cutáneas sean benignas. Se describe en esta enfermedad una incidencia baja de 1/20 000 neonatos.¹

Llama la atención en la totalidad de los casos una gran mancha oscura, pardo e incluso ne

grusco que cubre una zona de la piel lo que simula un traje de baño, como una prenda de vestir. La superficie puede ser lisa o rugosa con elevaciones en forma de verrugas o nódulos, que aparecen con el crecimiento, así como pelos por lo general gruesos, dando la impresión de la piel de un animal. La tendencia actual es la extirpación a través de cirugía estética para eliminar el *nevo*.^{1,2}

Este síndrome caracterizado por un *nevo* único gigante o múltiples congénito y melanocítico, con frecuencia afecta a leptomeninges. Por lo general, en el sistema nervioso central (SNC) se hallan melanocitos, que permanecen quiescentes y asintomáticos, sin embargo, en la melanosis neurocutánea, debido a un defecto durante el desarrollo se produce proliferación de melanocitos en el SNC, en ocasiones las convulsiones que

aparecen de forma precoz resultan de difícil control.

Esta alteración neurológica causa en la mayoría de los casos retardo en el neurodesarrollo al ocasionar más tarde discapacidad intelectual de grado variable.³⁻⁵

Esta malformación cutánea ocurre de forma espontánea o mutacional, por mutaciones nuevas, de forma esporádica, se han documentados casos de todas las etnias tanto en hembras como varones. También se han planteado una posible herencia autosómica recesiva por la ocurrencia entre hermanos. Estudios de biología molecular han permitido esclarecer que sí existen mutaciones específicas que pudieran ser la causante de este defecto congénito, así se ha encontrado mutación en el gen NRAS en estudios de varios *nevus* melánicos gigantes.⁶

En la actualidad se estudia el origen de este defecto congénito y se especula que pudiera estar en relación con mutaciones somáticas del protooncogen *c-Met*, donde también la expresión del factor de crecimiento específico que es un promotor de la proliferación y movilidad del melanocitos, pudiera causar una alteración en el crecimiento y migración de los melanoblastos. La aparición de melanocitos modificados es indicio de melanoma que puede ser una grave complicación.⁷

El caso que se presenta con todos los signos clínicos de esta enfermedad, su extraña evolución pese a las convulsiones durante el período de lactante que produjo internamiento hospitalario, el buen desarrollo psicomotor poco común en estos casos porque en más 50 % se describe deterioro neurológico y lo particular del seguimiento se decidió publicar el caso.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 29 meses de edad, sin antecedentes familiares de *nevus* melánicos ni convulsiones, hijo de padres no consanguíneo. Antecedentes prenatales sin ninguna alteración de interés ni exposición a teratógenos, antecedentes perinatales parto eutócico a las 39 semanas, peso 3 100 gramos talla 51 cm, circunferencia cefálica de 33 cm, apgar 8-9. Este paciente fue remitido de su municipio por las manchas melánicas al Hospital Pediátrico Provincial donde fue valorado en conjunto por Dermatología, Neurología y Genética Clínica, donde se efectuó el diagnóstico clínico de la enfermedad neurocutánea, al quedar establecido el seguimiento en consulta provincial. Al mes de nacido comienza con crisis convulsiva que es la causa de nueve ingresos en ese primer año, estas crisis epilépticas de difícil manejo, en su último ingreso a los 11 meses al estar compensado, mantenía buen desarrollo psicomotor y pondoestatural.

En el examen físico exhiben varias manchas hiperocrómicas de aspecto melánico en forma de calzón, con el aspecto de *nevo* gigante verrugoso, con aumento del vello grueso en esta región. Donde una de estas manchas hiperpigmentadas se extienden desde la mitad del tórax hasta los miembros inferiores en ambas piernas de igual manera en la parte posterior, como se puede apreciar (figura 1).

Estas manchas melánicas continuaron su extensión a los miembros superiores, la cara y el resto del tórax. Todas con aumento de la coloración más negruzco y del volumen sobre la piel por lo que se le realizaron varias dermatoscopías, donde las que se encuentran en zonas expuestas tiene mayor riesgo, como las que se observan en la cara donde tiene algunas grande (figura 2).



Figura 1. Mancha melánica en forma de prenda de vestir del afectado



Figura 2. Se aprecian las manchas melánicas en la cara y el resto de tórax en este paciente

Se solicitó a la familia consentimiento informado para realizarse estudios como ecografía de abdomen y transfontanelar, imagen de resonancia magnética, fondo de ojo, todos estos resultaron normales sin ninguna alteración. De igual manera las radiografías de columna cervical y lumbar fueron normales. Se efectúa dermatoscopia cada tres meses de todas las manchas melánicas, hasta este momento se describen manchas melánicas extensas con bordes finos sin hiperqueratosis, en la región sacra ancha hiperpigmentada negruzca con elevaciones en forma verrugosa con abundante vello con bordes finos sin hiperqueratosis. De la misma forma para la publicación de estas fotos la madre estuvo de acuerdo a su divulgación con fines científicos y para evolucionarlas en el tiempo.

Por lo difícil que resultó el control de las crisis epilépticas durante el primer año se le efectuaron múltiples ingresos por esta causa se le realizó un electroencefalograma que reveló puntaondas generalizadas bilaterales, sincrónicas de

alto voltaje de 1-3 Hz, asociadas a ondas agudas multifocales donde varían la morfología y amplitud. Se pudo evaluar el neurodesarrollo de forman continua en el tiempo, no existió alteración del mismo hasta el momento que tiene veintinueve meses, dos años y medios. Se mantiene en consulta de Genodermatosis con seguimiento multidisciplinario del mismo equipo que le realizó el diagnóstico al nacimiento.

DISCUSIÓN

La melanosis neurocutánea (MNC), es considerada un trastorno congénito esporádico, cuya característica primordial está dada por la presencia de *nevus* pigmentados gigantes o múltiples en la piel, así como una excesiva proliferación de células melánicas leptomeninges.¹

En es el caso se informa de igual manera que dichas lesiones se distribuyen como prenda de vestir y suelen afectar las zonas lumbosacras, glúteos, genital, miembros inferiores, torácica y

no respeto tampoco la cara ni los miembros superiores en menor cantidad y extensión. La coloración de las lesiones se manifiesta marrón oscuro hasta negro en su totalidad. En el caso, la disposición en forma de calzón del *nevo* melánico gigante, se presenta acompañado de otros múltiples *nevus* de menor tamaño, dispersos por el resto del cuerpo, incluidos cara, tórax y miembros superiores, concuerdan con lo dado a conocer por otros autores Chokoeva AA, et al.²

En el sistema nervioso central, debido a un defecto durante el desarrollo embriológico, se produce la proliferación de células névicas con depósito anormal de melanina en este, al aumentar el riesgo de malignización, a pesar que muchos investigadores plantean que estas tendrían el mismo riesgo que las lesiones cutáneas con 50 % de malignización. Se considera prioritario el seguimiento clínico neurológico con ayuda de las neuroimágenes, que en este caso se han efectuado por el especialista correspondiente y de los dermatólogos de las lesiones cutáneas por el riesgo temprano de los melanomas, en lo que coinciden Ding JP, et al,³ en plantear que en su mayoría aparecen alrededor de los tres años.^{3,4}

En el caso de que la MNC sea asintomática, el seguimiento multidisciplinario debe ser estricto, con el fin de detectar cualquier cambio neurológico. Deberá incluir al pediatra, dermatólogo, neurólogo, y en ocasiones neurocirujano. El tratamiento precoz en estos casos quirúrgicos tanto de las lesiones cutáneas modificadas como de lesiones en el SNC, con quimioterápicos y radiaciones modificarían el pronóstico de supervivencia de estos niños, así como su calidad de vida.⁵

Estudios actuales encaminados a encontrar los genes asociados a esta enfermedad ya han dilucidado algunos de ellos, como la mutación del gen NRAS encontrada en el curso evolutivo de varios casos con *nevus* melánicos congénitos gigantes que responden a una melanosis neurocutánea.^{6,7}

Los MNC gigantes tienen particular propensión al melanoma entre cinco y 20 %. La capacidad de evolucionar a un melanoma, tiene picos de edad diferentes según la forma clínica. Los *nevus* gigantes tienen una incidencia máxima en los primeros cinco años de vida y otra después de la pubertad. El 2 % de los melanomas aparecen en la infancia e incluso algunos autores, encuentran que el riesgo de desarrollar un melanoma es proporcional al tamaño, también la localización tiene importancia para la asociación con otros defectos como por ejemplo investigadores han reportado localización en la región lumbosacra al encontrar como hallazgo espina bífida o mielomeningocele.^{8,9}

Los diagnósticos diferenciales deben realizarse, con las manchas mongólicas que tienen por lo general coloración violácea pero no hacen relieve y no tiene vellos, manchas café con leche que no son tan extensas color más claro y que no son verrugosas. Y con otras lesiones dermatológicas bien definidas como los lentigos, *nevus* epidérmicos, *nevus* sebáceos, hamartoma del músculo erector del pelo, *nevo* de Becker, *nevo* de células fusiformes y melanoma.^{9,10}

Ramesh R, et al,¹¹ describen un niño con *nevo* melánico congénito asociado a síndrome renal de hipofosfatemia al encontrar la mutación gen NRAS Q61R¹¹. Otro investigador Kinsler VA, et al,¹² reportan casos con *nevus* melánicos congénitos gigantes tratados con Trametinib es la

primera terapia que se utiliza en el melanoma del SNC primario mutado con NRAS, que se han encontrados asociados a estos nevos.

Por ser el caso más afectado de toda la provincia, valorado por Dermatología, Neurología y Genética con solo horas de nacido para proporcionar un diagnóstico. Con variados *nevus* melánicos muy extensos, con cambios de coloración evidente de aspecto verrugoso que aumentan con el tiempo, así como los bellos abundantes y gruesos, se decide seguimiento por equipo multidisciplinario que mantiene vigilancia en consulta de genodermatosis, porque preocupa los cambios tan rápidos de los *nevus* y a esta consulta asiste el neurólogo una vez al mes para la atención individualizada de este transicional que ha sido un logro que después de un primer año con crisis epilépticas de difícil control, tenga un buen desarrollo psicomotor hasta el momento.

CONCLUSIONES

Esta enfermedad que se produce por el aumento de melanina a la piel y el sistema nervioso central, requiere una vigilancia de las lesiones dérmicas y un control de las crisis convulsivas. Se considera importante el seguimiento del neurodesarrollo de forma multidisciplinario para intervención oportuna si fuera necesario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Criscito MC, Correa LM, Koshenkov VP, Firoz BF. Recurrent Nevi in a Skin Graft Following Excision of Giant Congenital Melanocytic Nevus. *Dermatol Surg* [Internet]. 2016 Sep [citado 2017 Jan 20];42(9):[about 9 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227469>

- 2.Chokoeva AA, Fioranelli M, Roccia MG, Lotti T, Wollina U, Tchernev G. Giant congenital melanocytic nevus in a bulgarian newborn. *J Biol Regul Homeost Agents* [Internet]. 2016 Apr-Jun [citado 2017 Jan 20];30:[about 9 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27373137>
- 3.Ding JP, Chen B, Fang L, Wang LZ. Total reconstruction of giant congenital circumferential nevi of the upper limb using a large pedicle expanded flank flap: A brief report. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2016 Nov [citado 2017 Jan 20];98(8):[about 2 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27652668>
- 4.Lalor L, Busam K, Shah K. Prepubertal Melanoma Arising within a Medium-Sized Congenital Melanocytic Nevus. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2016 Nov [citado 2017 Jan 20];33(6):[about 9 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573553>
- 5.Bekiesińska-Figatowska M, Sawicka E, Żak K, Szczygielski O. Age related changes in brain MR appearance in the course of neurocutaneous melanosis. *Eur J Radiol* [Internet]. 2016 Aug [citado 2017 Jan 20];85(8):[about 5 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27423683>
- 6.Guégan S, Kadlub N, Picard A, Rouillé T, Charbel C, Coulomb-L'Hermine A, et al. Varying proliferative and clonogenic potential in NRAS-mutated congenital melanocytic nevi according to size. *Exp Dermatol* [Internet]. 2016 Oct [citado 2017 Jan 20];25(10):[about 5 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27193390>
- 7.Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, Hamilton RL, Gehris R, Jakacki R, et al. Amplification of mutated NRAS leading to congenital melanoma in neurocutaneous melanocytosis.

Melanoma Res [Internet]. 2015 Oct [citado 2017 Jan 20];25(5):[about 8 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26266759>

8.Gorai S, Saha M, Seth J. Giant Congenital Melanocytic Nevus with Occipital Encephalocele: A Very Rare Association. Indian J Dermatol [Internet]. 2016 Mar-Apr [citado 2017 Jan 20];61(2):[about 3 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27057033>

9.Rao AG. Bilateral Symmetrical Congenital Giant Becker's Nevus: A Rare Presentation. Indian J Dermatol [Internet]. 2015 Sep-Oct [citado 2017 Jan 20];60(5):[about 522 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538733>

10.Captier G. The congenital melanocytic nevi of the face in child: What's new. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale [Internet]. 2015 Sep [citado 2017 Jan 20];116(4):[about 13 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189003>

11.Ramesh R, Shaw N, Miles EK, Richard B, Colmenero I, Moss C. Mosaic NRAS Q61R mutation in a child with giant congenital melanocytic naevus, epidermal naevus syndrome and hypophos-

phataemic rickets. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2017 Jan [citado 2017 Feb 13];42(1):[about 5 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.12969/full>

12.Kinsler VA, O'Hare P, Jacques T, Hargrave D, Slater O. MEK inhibition appears to improve symptom control in primary NRAS-driven CNS melanoma in children. Br J Cancer [Internet]. 2017 Apr 11 [citado 2017 Jun 22];116(8):[about 4 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253523>

Recibido: 27 de febrero de 2017

Aprobado: 28 de junio 2017

MSc. Elayne Esther Santana Hernández. Especialista de II Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba. Email: elsantana@infomed.sld.cu