

# Nevomatosis melanocítica neurocutánea. Un caso asociado a síndrome de Dandy Walker, melanoma y espina bífida

Neurocutaneous melanocytic nevomatosis. A case associated  
to Dandy-Walker syndrome, melanoma and spina bifida

Hugo Néstor Cabrera<sup>1</sup>, Yanina Mohr<sup>2</sup>, María I. Favier<sup>3</sup>, Patricia Della Giovanna<sup>4</sup>, Sandra García<sup>5</sup>

## RESUMEN

La nevomatosis melanocítica neurocutánea (NMN) es una rara alteración congénita en la cual se observa proliferación de melanocitos en la piel y en el sistema nervioso central. La presencia de un nevo melanocítico congénito gigante en eje axial posterior y múltiples nevos melanocíticos más pequeños alerta sobre la posibilidad de esta patología. Cuando la NMN es sintomática el pronóstico es malo. Comentamos el caso de un paciente con un nevo melanocítico congénito gigante (NMCG) y múltiples nevos de mediano y pequeño tamaño, en asociación con un síndrome de Dandy Walker y espina bífida. El paciente fallece debido al desarrollo de melanoma cerebral con metástasis diseminadas.  
(*Dermatol Argent.* 2014; 20 (2): 126-129)

### Palabras clave:

*melanoma cerebral, síndrome de Dandy-Walker, nevo congénito gigante, nevomatosis melanocítica neurocutánea melanosis neurocutánea, melanofacomatosis, espina bífida.*

## ABSTRACT

Neurocutaneous melanocytic nevomatosis (NCM) is a rare congenital disorder in which there is melanocytes proliferation in the skin and central nervous system. The presence of a giant cutaneous melanocytic nevus in a midline location and multiple other smaller melanocytic nevus alert of a higher risk of having this pathology. When NCM is symptomatic has a poor prognosis. We report a case of a patient with a giant congenital melanocytic nevus and multiple medium and small-sized melanocytic nevi in association with Dandy-Walker syndrome and spina bifida, who died for metastatic brain melanoma.  
(*Dermatol Argent.* 2014; 20 (2): 126-129)

### Keywords:

*brain melanoma, Dandy-Walker syndrome, giant congenital nevi, neurocutaneous melanocytic nevomatosis, neurocutaneous melanosis, melanophacomatosis, spina bifida.*

**Fecha de recepción:** 15/11/2013 | **Fecha de aprobación:** 16/12/2013

<sup>1</sup> Profesor Titular Consulto de Dermatología de la Facultad de Medicina - UBA

<sup>2</sup> Medica colaboradora del Servicio de Dermatología

<sup>3</sup> Medica de planta del Servicio de Pediatría

<sup>4</sup> Medica a cargo del Servicio de Dermatología

<sup>5</sup> Jefa del Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Nacional Prof. A. Posadas, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Yanina Mohr, Almaguer 1402 UF 235, CP 1746 Fco. Álvarez, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: dramohr@gmail.com

## Abreviaturas

NMCG= nevo melanocítico congénito gigante

RM=resonancia magnética

NMN= nevomatosis melanocítica neurocutánea.

NCM= neurocutaneos melanosis

## Caso clínico

Paciente recién nacido, parto normal, embarazo a término, madre sana, peso 3,2kg. Presentaba macrocefalia y múltiples nevos melanocíticos. El de mayor tamaño (“nevo en vestimenta”) tomaba la zona del pañal y se extendía hacia el abdomen. En tórax, cabeza y miembros (incluyendo palmas y plantas) había varios nevos de pequeño y mediano tamaño. El color variaba del tostado al marrón-negruzco y algunos de ellos eran pilosos. El de mayor tamaño tenía márgenes indefinidos y dos tonos. (Foto 1)

En zona sacra se observó una depresión de bordes evertidos. El examen neurológico reveló movimientos lentos y reflejos disminuidos. El laboratorio y las radiografías de tórax no presentaron particularidades. El líquido cefalorraquídeo mostraba glucorraquia (36 mg/dl), proteínas 419 mg/dl, ácido láctico 3 mmol/l y presencia de melanocitos, lo que confirmó el diagnóstico de nevomatosis melanocítica neurocutánea. Con ecografía transfontanelar se evidenció hidrocefalia con malformación quística de Dandy-Walker de la fosa posterior con colección líquida en el cuarto ventrículo. La imagen con resonancia magnética (RM) del cerebro demostró marcada hidrocefalia, aumento leptomeníngeo difuso, aumento cortical parasagital derecho, disminución del volumen del parénquima encefálico, acortamiento de T1, y quiste en fosa posterior que se proyecta al agujero magno (Foto 2). Se colocó una válvula de derivación del líquido cefalorraquídeo (shunt cerebroperitoneal) para descomprimir cráneo. Presentó buena evolución y buena maduración neurológica. Al año de vida se internó en Terapia Intensiva con un cuadro de descompensación, disnea, y deterioro del estado general en forma aguda, falleciendo por paro cardiorrespiratorio a la semana. La autopsia puso de manifiesto un melanoma cerebral en la pared posterior del quiste de fosa posterior, con diseminación metastásica a múltiples órganos, especialmente en vísceras abdominales (Foto 3). Subyacente a la depresión sacra se halló espina bífida oculta.



**FOTO 1:** Nevo en vestimenta que toma la zona sacro-lumbar y raíz de muslos y presencia de múltiples nevos satélites.



**FOTO 2:** RM de cerebro que muestra marcada hidrocefalia, disminución del volumen del parénquima encefálico y un quiste en fosa posterior que se proyecta hacia el foramen magno.

## Comentario

La nevomatosis melanocítica neurocutánea es una displasia neuroectodérmica embrionaria no hereditaria caracterizada por la proliferación de nevomelanocitos en piel y sistema nervioso central. Es una rara enfermedad, conoci-



**FOTO 3:** Melanoma cerebral en la pared posterior del quiste.

da también como melanosis neurocutánea, melanocitosis neurocutánea, nevomatosis neurocutánea y melanofacomatosis.<sup>1-3</sup>

Luego de la primera descripción hecha por Rokitanski<sup>1</sup> en 1861, menos de 200 casos han sido comunicados. Se presenta en ambos sexos con una relación 1:1. Su prevalencia se estima en 2.5% a 4.6% entre pacientes con nevos melanocíticos congénitos gigantes.<sup>3</sup> Se establecen 3 criterios diagnósticos para definirla: 1) presencia de nevos melanocíticos congénitos grandes o múltiples asociados a melanosis o melanoma leptomeníngeo, 2) ausencia de melanoma en piel, 3) no evidencia de melanoma primario en ningún otro órgano fuera del SNC.<sup>2</sup>

Los NMCG ubicados en eje axial posterior y la presencia de múltiples nevos satélites se asocian a mayor riesgo de padecer la enfermedad. La patogenia no está del todo aclarada y representa un error en la morfogénesis del neuroectodermo embrionario, diferentes teorías tratan de explicarlo. Es probable que se produzca un error temprano en precursores melanocíticos durante la migración, resultante en una regulación aberrante del crecimiento celular y sobrevida, así como aumento de proliferación en piel y leptomeninges. Se postula que habría mutaciones somáticas del protooncogen *c-met* y sobreexpresión del factor de crecimiento hepatocítico HGF (inductor de proliferación, migración y diferenciación de melanocitos)<sup>4</sup>. Recientemente se descubrió que las mutaciones postzigotas simples del gen *NRAS* (codon 61) son responsables de los nevos melanocíticos congénitos múltiples y de las lesiones neurológicas asociadas.

Las manifestaciones clínicas son precoces, presentándose en un tercio de los recién nacidos. El NMCG se ve en 2/3 de los pacientes con NMN. Generalmente se ubica en línea media posterior del tronco y cabeza; raramente es segmentario en un miembro. El tercio restante tiene nevos múltiples, diseminados por todo el tegumento, siendo particularmente constantes los palmoplantares. Se considera que 3 de estos nevos son suficientes para formar parte de los criterios diagnósticos. El color de los nevos varía del marrón al negro, y lo habitual es que sean pilosos. Cuando un nevo melanocítico congénito gigante tiene satelitosis, hecho observado en el 74% de los casos, sobre todo más de 3 elementos, es un signo de mayor posibilidad para desarrollar NMN, como así también mayor riesgo de transformación maligna.<sup>6,7</sup> La mayoría de las manifestaciones neurológicas aparecen en los 2 primeros años de vida, el 50% ya en el primer año. Se deben a un aumento de la presión endocraneal, lesiones ocupantes y compresión medular. Se caracterizan por irritabilidad, letargia, cefaleas, vómitos recurrentes, convulsiones, fotofobia y parálisis. La epilepsia es uno de los síntomas más frecuente. El signo neurológico más precoz es la hidrocefalia, que se nota desde los primeros meses de la vida. Una vez que aparecen, los síntomas son progresivos y rápidamente fatales, a menudo con desarrollo de ataxia y pérdida del control de esfínteres. Otras anomalías neuroanatómicas que se pueden observar, son las malformaciones quísticas de la fosa posterior, particularmente la de Dandy Walker.<sup>8</sup> La asociación se observa en el 11 a 18% de los casos y se cree que es debida a que las células melanocíti-

cas inhiben la formación de la matriz extracelular y la consiguiente malformación cerebelar. La anomalía de Dandy Walker siempre se acompaña de hidrocefalia.<sup>9</sup> La RM es el método de elección para el diagnóstico de NMN, permite observar el engrosamiento de las leptomeninges que rodean el cerebro y la médula espinal, dilatación ventricular, compromiso del parénquima cerebral e hipoplasia del vermis inferior.<sup>10</sup> Se recomiendan exámenes de RM de rutina en recién nacidos que presentan nevos melanocíticos congénitos a más de 2 cm que toman el cuero cabelludo, o los que presentan más de una veintena de nevos. El estudio del líquido cefalorraquídeo revela el aumento de la presión intracraneana y de las proteínas, disminución de glucosa y cloruros.

El examen citológico es fundamental ya que pueden observarse melanocitos o melanina, y constituye el procedimiento más importante e inmediato para diagnóstico de esta patología. El tratamiento es quirúrgico para los nevos, si es que la lesión nerviosa no es importante, y neuroquirúrgico para las lesiones del sistema nervioso. Desde ya, cada caso debe ser considerado en particular. El tratamiento paliativo en niños con hidrocefalia es la inserción de un shunt ventrículo-peritoneal con filtro para descomprimir y evitar la diseminación celular a la cavidad peritoneal.<sup>11</sup> Ni el melanoma ni la melanocitosis suelen modificarse por la quimioterapia o por la radioterapia.<sup>12</sup> En estos pacientes es imprescindible el manejo interdisciplinario entre dermatólogos, pediatras y neurocirujanos.

Cada cambio de volumen sobre el nevo, debe ser estudiado, teniendo siempre en cuenta la posibilidad de "brotes celulares reactivos". Afortunadamente el 96% de las NMN son asintomáticas permaneciendo solo como un hallazgo en las neuroimágenes.<sup>13</sup> En los casos sintomáticos el pronóstico es malo, aún en ausencia de transformación maligna. En general la mitad de los pacientes muere en menos de un año de realizado el diagnóstico. Es aún peor cuando la NMN se asocia a la anomalía de Dandy Walker. La aparición de melanoma también conduce a una muerte temprana; el riesgo de transformación maligna se estima cercano al 50%, el melanoma puede localizarse en piel o mas habitualmente en SNC.<sup>3</sup>

Nuestro caso es representativo de lo que se refiere en la literatura dado que asociaba una anomalía de Dandy-Walker con aparición temprana de síntomas y complicaciones asociadas a melanoma metastásico que le provocaron la muerte al año de vida.

## Bibliografía

1. Rokitsanski J. Ein ausgezeichnete Fall von Pigment-Mal mitausgebreiteter Pigmentierung der inneren Hirn-und-Rückenmarkshaut. *Ally Wien Med Z.* 1861;6:113-116.
2. Fox H. Neurocutaneous melanosis. En Vinken PJ., Bruyn GW. *The Phakomatoses. Handbook of Clinical Dermatology, Elsevier, Amsterdam, 1972;14:414-428*
3. Bittencourt FV., Marghoob AA., Kopf AW., Koenig KL. *et ál.* Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics* 2000;106: 736-741.
4. Takayama H., Nagashima Y., Hara M., Takagi H. *et ál.* 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;44:538-540.
5. Kinsler VA., Thomas AC., Ishida M., Bulstrode W. *et ál.* Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Inv Dermatol* 2013;133: 2229-2236
6. De David M., Orlow SJ., Provost N., Marghoob AA. *et ál.* Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:529-538.
7. Marghoob AA., Dusza S., Oliveria S., Halpern AC. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2004;140: 171-175.
8. Marnet D., Vinchon M., Mostofi K., Catteau B., *et ál.* Neurocutaneous melanosis and the Dandy-Walker complex: an uncommon but not so insignificant association. *Childs Nerv Syst* 2009;25:1533-1539.
9. Mena-Cedillos CA., Valencia-Herrera AM., Arvo-Pineda AL., Salgado-Jimenez MA., *et ál.* Neurocutaneous melanosis in association with Dandy-Walker complex, complicated by melanoma: report of a case and literature review. *Pediatr Dermatol* 2002;19:237-242.
10. Kinsler VA., Chong WK., Aylett SE., Atherton DJ. Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol* 2008; 1559:907-914.
11. McClelland S., Charnas LR., Santa Cruz KS., Garner HP., *et ál.* Progressive brainstem compression in an infant with neurocutaneous melanosis and Dandy-Walker complex following ventriculoperitoneal shunt placement for hydrocephalus. *J Neurosurg* 2007;107: 500-503.
12. Di Rocco F., Sabatino G., Koutzoglou M., Battaglia D., *et ál.* Neurocutaneous melanosis. *Childs Nerv Syst* 2004;20:23-28.
13. Hale EK., Stein J., Ben -Porat L., Panageas KS., *et ál.* Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital naevi. Results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol* 2005; 152:512-517.