

## CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

# Últimos datos sobre el riesgo de malignización de los nevos melanocíticos congénitos: el debate sobre el tratamiento continúa

A. Hernández y A. Torrelo

Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. Madrid. España.

**Resumen.** Los nevos melanocíticos congénitos (NMC) se han considerado tradicionalmente un factor de riesgo para la aparición de melanoma, pero se desconoce la verdadera incidencia de la malignización. Aunque numerosos trabajos han tratado de cuantificarla, los resultados son muy dispares y resulta difícil decidir qué actitud terapéutica es la más adecuada. Por este motivo, durante mucho tiempo el manejo de los NMC ha dependido más de la experiencia personal que de una auténtica evidencia científica. Los últimos estudios realizados en series amplias de pacientes reflejan que el riesgo de malignización de los NMC es mucho más bajo de lo que se creía, y afecta principalmente a lesiones de gran tamaño localizadas sobre el axis. Además, parece que un considerable número de melanomas se desarrolla sobre lesiones parcial o totalmente extirpadas, e incluso fuera del propio NMC, por lo que la necesidad de la cirugía profiláctica es cada vez más controvertida.

**Palabras clave:** nevus melanocítico congénito, melanoma, riesgo.

### RECENT DATA ON THE RISK OF MALIGNANCY IN CONGENITAL MELANOCYTIC NEVI: THE CONTINUING DEBATE ON TREATMENT

**Abstract.** Congenital melanocytic nevi (CMN) have traditionally been considered a risk factor for the appearance of melanoma, but the true incidence of malignancy is unknown. Although various studies have attempted to quantify it, the results are highly variable and it is difficult to decide on the best therapeutic approach to take. Consequently, for some time the management of CMN has depended more on personal experience than on clear scientific evidence. The most recent studies performed in large patient series indicate that the risk of malignancy in CMN is much lower than expected and mainly affects large lesions involving the axial midline. In addition, it appears that a number of melanomas develop on the site of partially or completely excised lesions, or even away from the CMN itself, making the appropriateness of prophylactic surgery increasingly doubtful.

**Key words:** congenital melanocytic nevus, melanoma, risk.

Los nevos melanocíticos congénitos (NMC) son proliferaciones melanocíticas benignas que están presentes desde los primeros momentos de la vida. La clasificación tradicional los dividía en pequeños (< 1,5 cm), medianos (1,5-20 cm) y grandes (> 20 cm)<sup>1</sup> y recientemente se ha propuesto la categoría de NMC gigante (NMCG) cuando el diámetro del mismo supera los 40 cm<sup>2</sup>. Desde el punto de vista morfológico los NMCG se corresponden a menu-

do con los denominados nevus «de patrón vestimentario», cuyo nombre específico hace referencia a su localización (en camiseta, en calzón, en traje de baño, en manguito, etc). Los NMC pueden presentarse de manera aislada o ser múltiples; en algunos casos existe una lesión névica de mayor tamaño en torno a la cual aparecen otras más pequeñas (satelitis névica) mientras que en otros no existe un NMC llamativamente mayor que el resto (NMC múltiples). Los pacientes con NMC poseen mayor número de melanocitos de lo normal, y por tanto, presentan mayor riesgo de que alguno de ellos malignice. Numerosos trabajos han tratado de cuantificar este peligro, pero los resultados son muy dispares y resulta difícil, a la luz de los mismos, decidir qué actitud terapéutica es la más adecuada. Así, mientras que algunos autores proponen la exéresis profiláctica de las lesiones para reducir al máximo el riesgo

Correspondencia:  
Ángela Hernández.  
Dermatología.  
Hospital del Niño Jesús.  
Avda. Menéndez Pelayo, 65.  
28009 Madrid.  
Correo electrónico: ahernandez@aedv.es

Aceptado el 13 de septiembre de 2007.

potencial, otros defienden una actitud expectante, ya que la morbilidad quirúrgica es importante, con frecuencia no es posible eliminar todas las células névicas y el melanoma puede aparecer en otra localización distinta del propio NMC. La diferencia de opinión ha promovido enconados debates, y como resultado los pacientes reciben uno u otro tratamiento en función de la opinión del especialista involucrado.

Se calcula que entre el 0,2 y el 2,1 % de los recién nacidos presentan un NMC<sup>3,4</sup>. Como ocurre con todas las patologías infrecuentes es difícil conseguir datos homogéneos de un gran número de pacientes afectados, analizarlos prospectivamente a largo plazo y sacar conclusiones estadísticamente significativas sobre su comportamiento biológico. Por suerte, en los últimos años se han publicado estudios sobre los NMC de creciente validez científica, algunos de los cuales han sido facilitados por la recogida de datos a través de registros *on-line*<sup>5-11</sup>. Parte de estos trabajos se engloba en una extensa revisión sistemática publicada en el año 2006, en la cual se han analizado las características clínicas y el riesgo de malignización de los NMC en un grupo de población muy amplio y con un relativamente largo período de seguimiento<sup>12</sup>. Las conclusiones de este estudio son novedosas en algunos aspectos, por lo que nos ha parecido interesante comentarlas aquí.

Para realizar esta revisión sistemática los autores analizaron todos los trabajos indexados en Medline entre los años 1966 y 2005 con los términos «nevus» + «congénito» + «melanoma» o «maligno» o «malignidad» o «riesgo». Solamente incluyeron las colecciones sistemáticas de pacientes con más de 20 casos y con un período de seguimiento mayor de tres años (media comprendida entre 3,4 y 23,7 años); las 14 series que verificaban estas características acumularon un total de 6.571 pacientes, de entre los cuales se detectaron 46 casos de melanoma (0,7% de los casos). El tamaño de las muestras, que oscilaba entre 39 y 3.922 casos, influía poderosamente en el riesgo detectado, variando entre el 0,05 % de los grupos más grandes<sup>3</sup> y el 10,7% de las series más pequeñas<sup>13</sup>; curiosamente, la incidencia de melanoma no aumentaba al hacerlo el período de seguimiento, y las series en las que el seguimiento era más prolongado no arrojaban un mayor índice de malignización. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 15,5 años y la mediana de 7 años. El riesgo relativo estimado de aparición de un melanoma durante la infancia y la adolescencia fue 465 veces mayor en los pacientes con un NMC que en el resto de la población.

En cuanto al tamaño sólo 9 de las 14 series especificaban el número de NMC grandes; de los 1.539 pacientes incluidos en estos 9 trabajos 39 presentaron un melanoma sobre un NMC grande, lo cual supone una incidencia concreta en este subgrupo del 2,5 %. Paralelamente, las tres únicas series que especificaban el número de NMCG (o de patrón vestimentario) detectaron una frecuencia de ma-

lignización del 3,1 %. Es decir, que la incidencia de melanoma es mayor en los NMC de mayor tamaño que en la del grupo general, cifrada en el 0,7%. Los autores también analizaron el tamaño del NMC sobre el que asentaba el melanoma, resultando que en 30 de los 41 casos (73%) de los que se disponía información, la lesión malignizada era de tamaño gigante o vestimentario, mientras que en otros 5 casos (12%) se trataba de NMC grandes. El 67% de los melanomas asentaban sobre el propio NMC (33 casos), mientras que el tercio restante se desarrollaron en un sitio extracutáneo (8%) o tuvieron su origen en un lugar desconocido (14%). Hubo casos en los que el melanoma apareció en la zona donde el NMC había sido extirpado total o parcialmente<sup>6</sup>. En relación con el pronóstico, la mortalidad global alcanzó el 50%. De los 33 casos aparecidos sobre el propio NMC hubo 11 casos fatales (33%); la esperanza de vida fue acusadamente peor en los individuos con NMCG (63% de mortalidad) que en los pacientes con NMC grandes (20% de mortalidad). Otros hallazgos de interés apreciados fueron que algunas de las series publicadas sólo reportaban malignidad en aquellos nevos con afectación axial<sup>5,6</sup>, y que solamente había un caso de malignización de una lesión satélite<sup>6</sup>. Los autores concluyen que es necesario homogeneizar la recogida de los datos clínicos de los pacientes para poder validar los resultados, ya que existe una notable heterogeneidad en la descripción clínica, los datos histológicos, la edad de inclusión en los estudios, el período de seguimiento y la consignación de complicaciones como la melanosis neurocutánea.

Los resultados obtenidos en este trabajo son especialmente relevantes en algunos aspectos como la incidencia de malignización, la edad de aparición y el origen del melanoma, y las características clínicas del NMC malignizado. El riesgo de malignización es del 0,7%, y confirma la idea ya apuntada por otros autores en los últimos años<sup>3,6,10,11,14</sup> de que la probabilidad de aparición de un melanoma sobre un NMC es más baja de lo que inicialmente se creía. El hecho de que las series más cortas reflejen un riesgo mucho mayor se debe, probablemente, a un sesgo de selección de los grandes centros de referencia y en los estudios retrospectivos, donde sólo acuden o se consignan los casos más difíciles. En cualquier caso, los autores encontraron que estos pacientes tienen un riesgo relativo aproximado de malignización durante la infancia y la adolescencia 465 veces mayor que el de la población normal, algo lógico si se tiene en cuenta que cuanto mayor sea el número de células névicas presentes en el individuo, mayor riesgo existirá de que alguna de ellas degenera. Por otra parte, si bien es cierto que el período de seguimiento no es demasiado largo en ninguna de las series y que quizá algunos de estos pacientes hayan podido desarrollar el melanoma en etapas posteriores, no existen diferencias significativas de incidencia entre las de menor y mayor período de seguimiento. Para los autores este hecho pone de manifiesto que la maligni-

zación no dependería únicamente del mero hecho cronológico, sino que además ha de tener factores condicionantes adicionales, como por ejemplo el tamaño del NMC y la edad del paciente. A este respecto aportan otro dato novedoso, ya que a diferencia de una revisión previa en la que se apuntaba que el riesgo de malignización era máximo en los tres primeros años de la vida y consideraba la primera infancia como la etapa idónea del tratamiento profiláctico<sup>15</sup>, ellos observaron que las etapas críticas de la malignización eran la edad escolar y la adolescencia. Los autores destacan que la mayoría de los estudios aportan información sobre pacientes en edad pediátrica, por lo que puede haber un sesgo de selección etaria que favorezca esta tendencia teórica a la degeneración en etapas tempranas de la vida.

En cuanto a las características clínicas se observaron hallazgos relevantes en cuanto al tamaño de los NMC malignizados, la localización de los mismos y el comportamiento de las satélites névicas. El riesgo de melanoma en las series que consideraban específicamente NMC grandes y gigantes era bastante mayor de lo observado en las que incluían lesiones de todos los tamaños, y si se analizaban las características concretas de los NMC malignizados resultaba que la gran mayoría de ellos (85 % de los casos) eran grandes o gigantes. No se disponía de suficiente información sobre el tamaño del nevus en todos los casos de degeneración maligna, pero es significativo que el estudio más amplio, que incluía 3.922 pacientes, no detectara malignización de ningún NMC pequeño<sup>3</sup>. En consecuencia, según los resultados de este trabajo, los pacientes con NMC de grandes dimensiones serían los de mayor riesgo de sufrir un melanoma. Los autores reconocen, no obstante, que los NMC pequeños pueden haber merecido menor atención epidemiológica que los de mayor tamaño, por lo que su verdadero riesgo podría estar subestimado. En este sentido, es indudable que en la práctica diaria diagnosticamos con relativa frecuencia un melanoma sobre una lesión névica que el paciente refiere tener «de toda la vida», o en la que el informe anatomopatológico establece la coexistencia de un nevus melanocítico de patrón histológico congénito, por lo que la malignización de los NMC pequeños parece una evidencia; sin embargo, no se puede descartar un error del paciente en la percepción del momento de aparición del nevus (los niños e incluso los adolescentes apenas muestran atención a sus lesiones pigmentadas, y es posible que interpreten un nevus adquirido en los primeros años de la vida como una lesión congénita) y es bien conocida la dificultad de establecer el momento de aparición de los nevus melanocíticos según criterios exclusivamente histológicos<sup>16</sup>. El tamaño del NMC malignizado también era un factor pronóstico importante, ya que la mortalidad era mucho mayor en los NMCG que en el resto de los NMC, confirmando la importancia del tamaño del nevus tanto en el riesgo de malignización como en el pronóstico vital

del melanoma desarrollado. En cuanto a la localización, casi todos los NMC degenerados afectaban a la zona axial del tronco, hecho casi constante en los nevus de patrón vestimentario. Esta ubicación también es de especial interés en la detección de melanosis neurocutánea<sup>7,17</sup> y para algunos autores podría sugerir una cierta correlación fisiopatológica entre ambas complicaciones<sup>18</sup>. Por último, aunque la presencia de nevus satélites es así mismo un conocido marcador de riesgo de melanosis neurocutánea<sup>9</sup>, e incluso de melanoma<sup>11</sup>, solamente había un caso descrito de malignización de una de estas lesiones periféricas<sup>6</sup>, por lo que, en la práctica, parece que esta posibilidad es excepcional.

Otra observación importante se refiere al origen de las células malignizadas, que no necesariamente surgen en la zona donde existe mayor concentración de melanocitos. Así, un significativo 22 % de los pacientes desarrollaron un melanoma fuera del NMC, y hubo varios casos en los que el melanoma apareció en la misma zona donde se había extirpado el NMC total o parcialmente. Es decir, que los pacientes que nacen con un NMC no sólo pueden sufrir un melanoma sobre el mismo, sino también en otras partes del organismo, y la extirpación radical de la lesión pigmentada, en caso de lograrse, no elimina el riesgo de malignización ni siquiera localmente. Más aún, es posible que el control visual periódico de la lesión pigmentada tampoco sea suficiente para detectar precozmente la degeneración tumoral en estos pacientes, ya que la misma puede aparecer en músculos, peritoneo, fascia o sistema nervioso central (SNC), e incluso comenzar como metástasis de origen desconocido<sup>12</sup>.

Simultáneamente, no faltan autores que defienden la extirpación preventiva de los NMC<sup>19</sup>. En su opinión, y a pesar de que la mayoría de los pacientes con NMC nunca desarrollarán un melanoma, el importante riesgo relativo de padecerlo justificaría eliminar la mayor proporción posible de células névicas. De hecho, aunque existen casos en los que el melanoma se desarrolló sobre un NMC parcialmente extirpado, es mucho más numeroso el grupo de pacientes no operados que lo presentó<sup>15,19</sup>, por lo que no se puede descartar un cierto papel «protector» de la cirugía. Tampoco la localización de los NMC sería relevante para estos autores a la hora de considerar el tratamiento quirúrgico, ya que las células névicas lo son independientemente de donde estén (cabeza, extremidades o axis) y, por tanto, su potencial maligno individual es el mismo. Intuitivamente es lógico pensar que cuantas menos células névicas tenga el individuo, sea donde sea, menor será el riesgo de que éstas malignicen, luego es posible que la cirugía «proteja» a los pacientes intervenidos, y en mayor grado cuanto más precozmente se realice, pero hay que tener en cuenta que la extirpación radical de los NMC de gran tamaño conlleva una importante morbilidad quirúrgica y suele proporcionar unos pobres resultados estéticos<sup>20</sup>. En cualquier caso, la conclusión final de los autores más agresivos no difiere de-

masiado de la de los trabajos en los que se defiende la actitud conservadora: es conveniente considerar cada caso individualmente y hablar con el paciente y su familia para decidir conjuntamente si merece la pena intentar una cirugía profiláctica.

¿Qué hacer, entonces, ante un paciente con un NMC que acude a nuestra consulta? Muchas veces el paciente no sólo nos pide información pronóstica, sino también soluciones estéticas. En cuanto al riesgo de malignización, los últimos estudios reflejan que el riesgo de aparición de un melanoma sobre un NMC es bajo y la observación periódica parece una actitud razonable. Sin embargo, no es fácil convencer a un paciente (o a sus padres) de que el NMC que cubre una gran extensión de su superficie corporal es un mero problema estético sobre el que no merece la pena actuar. En este sentido, existen algunos métodos terapéuticos que pueden mejorar el aspecto cosmético del nevus; si bien es cierto que el *peeling* químico<sup>21</sup>, la laserterapia<sup>22</sup>, la dermoabrasión<sup>23</sup> o el curetaje<sup>24</sup> no eliminan completamente las células névicas, y en consecuencia persiste el riesgo de que algunos de los melanocitos residuales malignicen, estos procedimientos pueden ofrecer una mejoría estética considerable en la porción superficial del NMC, e incluso disminuir el número de melanocitos totales susceptibles de degenerar<sup>25</sup>. No obstante, también aquí existe diversidad de opiniones, ya que mientras que para algunos dermatólogos dichas técnicas podrían enmascarar los cambios iniciales de la malignización, para otros la eliminación de las células superficiales facilitaría la detección precoz del melanoma<sup>24</sup>. Como quiera que sea, y tal y como expresan elocuentemente algunos autores, estos individuos nunca podrán ser normales por completo cuando se desnuden en un vestuario<sup>26</sup>.

A lo largo de nuestra experiencia profesional no hemos tenido ningún caso de melanoma sobre NMC, si bien nuestra condición de hospital pediátrico hace que perdamos el seguimiento de los pacientes adultos, y desconocemos si alguno de ellos ha sufrido un melanoma a lo largo de su vida. Por el contrario, hemos atendido a algunos pacientes operados cuyo resultado estético distaba mucho de ser satisfactorio. En general, nuestra actitud es conservadora y no recomendamos extirpar rutinariamente las lesiones névicas congénitas, salvo que existan criterios clínicos que lo aconsejen. Coincidimos con el resto de los autores en que cada caso es diferente y que hay que tener en cuenta, además, las inquietudes de la familia, la morbilidad quirúrgica y los condicionantes estéticos y funcionales. Lamentablemente, las terapias alternativas comentadas más arriba apenas están desarrolladas en España, por lo que de momento no constituyen una opción viable para nuestros pacientes.

Todavía no está dicha la última palabra sobre la mejor actitud terapéutica en los NMC. Falta revalidar los resultados de esta revisión con nuevos estudios que permitan analizar homogéneamente y a largo plazo un gran número de pacientes, objetivo difícil de conseguir si no se involucran

múltiples centros y especialidades. La creación de un registro *on-line* de NMC se presenta como una excelente alternativa para realizar estudios epidemiológicos y observacionales multicéntricos con verdadera validez científica.

#### Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:123-30.
2. Ruiz-Maldonado R. Measuring congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:178-9.
3. Berg P, Lindelof B. Congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2003;13:441-5.
4. Rivers JK, Frederiksen PC, Dibdin C. A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:77-81.
5. DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, 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 3 Pt 1:409-16.
6. Bett BJ. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of cutaneous melanoma in 1,008 persons. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:793-7.
7. Bett BJ. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of neurocutaneous melanocytosis in 1,008 persons. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:767-77.
8. 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;140:171-5.
9. Ka VS, Dusza SW, Halpern AC, Marghoob AA. The association between large congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma: preliminary findings from an Internet-based registry of 379 patients. *Melanoma Res.* 2005;15:61-7.
10. Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, Panageas KS, Eichenbaum MS, Marghoob AA, et al. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi—results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol.* 2005;152:512-7.
11. Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Halpern AC, Marghoob AA. Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:959-65.
12. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2006;155:1-8.
13. Greeley PW, Middleton GA, Curtin JW. Incidence of malignancy in giant pigmented nevus. *Plast Reconstr Surg.* 1965;36:26-37.
14. Chan YC, Giam YC. A retrospective cohort study of Southeast Asian patients with large congenital melanocytic nevi and the risk of melanoma development. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:778-82.
15. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:1968-74.

16. Krengel S. Nevogenesis—new thoughts regarding a classical problem. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:456-65.
17. Makkar HS, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23:138-44.
18. Kinsler VA, Aylett SE, Coley SC, Chong WK, Atherton DJ. Central nervous system imaging and congenital melanocytic naevi. *Arch Dis Child.* 2001;84:152-5.
19. Marghoob AA, Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW. Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma, and prophylactic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:868-70.
20. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM, Duran C. Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic and therapeutic considerations. *J Pediatr.* 1992;120:906-11.
21. Hopkins JD, Smith AW, Jackson IT. Adjunctive treatment of congenital pigmented nevi with phenol chemical peel. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:1-11.
22. Ostertag JU, Quaedvlieg PJ, Kerckhoffs FE, Vermeulen AH, Bertleff MJ, Venema AW, et al. Congenital naevi treated with erbium:YAG laser (Derma K) resurfacing in neonates: clinical results and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2006;154:889-95.
23. Rompel R, Maser M, Petres J. Dermabrasion of congenital nevocellular nevi: experience in 215 patients. *Dermatology.* 1997;194:261-7.
24. De Raeve NE, Roseeuw DI. Curettage of giant congenital melanocytic nevi in neonates: a decade later. *Arch Dermatol.* 2002;138:943-7.
25. De Raeve LE, Claes A, Ruiters DJ, van Muijen GN, Roseeuw D, van Kempen LC. Distinct phenotypic changes between the superficial and deep component of giant congenital melanocytic naevi: a rationale for curettage. *Br J Dermatol.* 2006;154:485-92.
26. Kanzler MH. Management of large congenital melanocytic nevi: art versus science. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:874-6.