



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



E-CASOS CLÍNICOS

Síndrome del nevus melanocítico congénito. Serie de casos



A. Recio^{a,*}, A.I. Sánchez-Moya^b, V. Félix^{a,c} e Y. Campos^d

^a Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^b Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^c Miembro investigador del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724), Madrid, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

PALABRAS CLAVE

Nevus melanocítico congénito gigante; Melanosis neurocutánea; mutación NRAS; Trametinib

KEYWORDS

Giant congenital melanocytic nevus; Neurocutaneous melanosis; NRAS mutation; Trametinib

Resumen El síndrome del nevus melanocítico congénito (SNMC) consiste en la proliferación anormal de melanocitos en la piel y el sistema nervioso central, y se debe a mutaciones de las células progenitoras durante el desarrollo embrionario. En muchas de estas células se han detectado mutaciones en el gen NRAS. Se exponen 5 casos de nevus melanocítico congénito gigante, 3 de ellos asociados al SNMC, en los que se ha estudiado dicha mutación. Hasta hace unos años la cirugía era el tratamiento de elección, sin embargo, sus resultados son insatisfactorios, con cirugías agresivas que no mejoran el aspecto estético y reducen mínimamente el riesgo de malignización. En el año 2013 se aprobó el trametinib en el uso del melanoma avanzado con mutaciones de NRAS. Dicho fármaco, que participa en la cascada intracelular de RAS-RAF-MEK-pERK-MAPK, podría ser útil en pacientes pediátricos con SNMC. El conocimiento más amplio de esta enfermedad permitirá crear nuevas estrategias.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Congenital Melanocytic Nevus Syndrome: A Case Series

Abstract Congenital melanocytic nevus syndrome (CMNS) is the result of an abnormal proliferation of melanocytes in the skin and central nervous system caused by progenitor-cell mutations during embryonic development. Mutations in the NRAS gene have been detected in many of these cells. We present 5 cases of giant congenital melanocytic nevus, 3 of them associated with CMNS; NRAS gene mutation was studied in these 3 patients. Until a few years ago, surgery was the treatment of choice, but the results have proved unsatisfactory because aggressive interventions do not improve cosmetic appearance and only minimally reduce the risk of malignant change. In 2013, trametinib was approved for use in advanced melanoma associated

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aran.recio.linares@gmail.com (A. Recio).

with *NRAS* mutations. This drug, which acts on the intracellular RAS/RAF/MEK/pERK/MAPK cascade, could be useful in pediatric patients with CMNS. A better understanding of this disease will facilitate the development of new strategies.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los nevos melanocíticos congénitos se consideran hamartomas derivados de la cresta neural, producidos por mutaciones poscigóticas que determinan defectos en la migración y/o diferenciación de los melanocitos. Estos están presentes al nacimiento o se manifiestan a una edad muy temprana¹.

A diferencia del nevus melanocítico adquirido, el congénito suele ser de mayor tamaño y tiene una población celular doble. La primera corresponde a melanocitos de disposición juntural que evolucionan hacia la maduración e involución en la dermis. La segunda población neuromesenchimal corresponde a melanocitos de aspecto linfocitoide que infiltran más profundamente, llegando a los 2/3 inferiores de la dermis y al tejido celular subcutáneo, pudiendo infiltrar los anejos cutáneos y las estructuras vasculonerviosas².

Kopf, en 1979, clasificó los nevos según su tamaño en pequeños (< 1,5 cm), medianos (1,5-20 cm) y gigantes (> 20 cm). Además, cuando el nevus supera los 40 cm y se encuentra en el tronco se denomina nevus melanocítico congénito gigante «en vestimenta»³.

La presencia excesiva de células melanocíticas en la piel y el sistema nervioso central (SNC) fue descrito por Virchow en 1859, y denominada melanosis neurocutánea por Van Bogaert en 1948. En 1972 Fox propuso los criterios que definen esta entidad, posteriormente revisados en 1991 por Kadonga y Friedman^{4,5}. Actualmente, para referirse a esta entidad, se prefiere el término «síndrome del nevus melanocítico congénito» y se define por la presencia al nacer de un nevus melanocítico de más de 5 cm o más de un nevus de cualquier tamaño, asociado a compromiso neurológico (clínico o radiológico) y/o 3 o más rasgos faciales típicos⁶ (fig. 1).

El riesgo de desarrollar dicho síndrome en presencia de un NMCG varía según las series entre un 2,5% y un 45%^{7,8}. Este riesgo es superior ante la presencia de nevos melanocíticos congénitos múltiples (lo que antes se denominaba «satelitis») y, en menor medida, cuanto mayor es el tamaño del nevus⁹.

Nevus melanocítico congénito > 5 cm o > 1 nevus de cualquier tamaño
+
Compromiso neurológico (clínico o radiológico)
y/o
≥ 3 signos faciales típicos (frente amplia, hipertelorismo, cara redonda, mejillas llenas, periorbital lleno, nariz pequeña, puente nasal ancho, cejas anómalas, labio inferior prominente evertido, filtrum largo)

Figura 1 Definición de melanosis neurocutánea.

Serie de casos

Se exponen los 5 casos de NMCG nacidos en un hospital terciario entre los años 2003 y 2014 de un total de 47.164 nacimientos consecutivos, lo cual permite estimar una incidencia de un caso por cada 9.450 recién nacidos vivos, muy superior a la descrita en la literatura que se estima en 1/20.000 recién nacidos vivos^{3,4}. Además, los casos 2, 3 y 5 desarrollaron el síndrome del nevus melanocítico congénito (tabla 1).

Caso 2

Se trata de una recién nacida mujer con NMCG en «vestimenta» y múltiples «lesiones satélite» que presentaba a los 2 meses de vida crisis parciales y lesiones hiperintensas en T1 en los lóbulos temporales en la resonancia magnética (RM) cerebral. Las lesiones cutáneas se trataron con cirugía y láser. El estudio de biología molecular de la lesión cutánea mostró la presencia de la mutación p.Q61K en *NRAS*. En la actualidad, la paciente tiene 9 años y 7 meses y presenta buena evolución (fig. 2).

Caso 3

Se trata también de una mujer con NMCG en «vestimenta» y «lesiones satélite» que presentaba en la ecografía prenatal de la semana 34 una imagen anecoica en la fosa posterior



Figura 2 Nevus melanocítico congénito gigante en «vestimenta» con lesiones satélite.

Tabla 1 Se exponen 5 casos de nevus melanocítico congénito gigante, 3 de ellos con melanosis neurocutánea, nacidos en un hospital terciario en un periodo de 15 años

| Caso | Sexo | Localización | Satelitosis | Clínica neurológica | Pruebas complementarias | Mutación NRAS | Tratamiento | Evolución y seguimiento |
|------|------|---------------------------|-------------|---------------------|---|-------------------|---|---------------------------|
| 1 | v | Cabeza y pierna derecha | No | No | RM normal | No realizada | Ninguno | Vive a los 12 a y 7 m |
| 2 | M | Tronco y raíz de miembros | > 20 | Sí | RM cerebral a los 2 m: melanosis en lóbulos temporales | Q61K ^a | Cirugías de resección desde los 8 m. Tratamiento con láser. Tratamiento antimicrobiano desde los 2 m | Vive a los 9 a y 9 m |
| 3 | M | Tronco y raíz de miembros | > 20 | Sí | Eco cerebral al nacer: sospecha de variante de Dandy-Walker. RM cerebral y LCR a los 15 días de vida: datos de melanosis. Ecografía abdominal y torácica a los 2 a: ascitis y derrame pleural | Q61R ^a | Colocación de válvula de derivación Tratamiento antimicrobiano A los 2 a paracentesis y toracocentesis por melanosis abdominal Tratamiento antitumoral con Sorafenib y Temozolomida. | Exitus a los 26 m de vida |
| 4 | M | Tronco y cara | < 10 | No | RM normal | No realizada | Cirugías a partir de los 8 m | Vive a los 3 a y 4 m |
| 5 | M | Tronco | > 20 | Sí | Ecografía cerebral al mes de vida: ventriculomegalia bilateral. RM cerebral a los 2 m: melanosis en tronco del encéfalo y tálamo | Q61R ^a | Pendiente de valoración | Vive a los 22 m |

^a Estudio molecular realizado para la detección de mutaciones en RAS mediante el uso del Kit theascreen KRAS, NRAS, RAS extensión Pyro (Quiagen).



Figura 3 Nevus melanocítico congénito gigante en «vestimenta» que se extiende a tronco, glúteos y raíz de miembros inferiores.

(fig. 3). Al nacimiento se realizó una ecografía transfontanelar donde se apreciaban ventriculomegalia e imágenes quísticas en relación con la variante de Dandy-Walker. A los 15 días de vida se realizó una punción lumbar que objetivó la presencia de células melánicas y una RM cerebral que mostró la presencia de melanosis en la amígdala, el tálamo, la cápsula interna y el tronco del encéfalo. A los 2 meses de vida comenzó con clínica de hipertensión intracraneal y se colocó una válvula de derivación ventrículo-peritoneal, con buena evolución hasta los 2 años, que comenzó con episodios repetidos de derrame pleural y ascitis masiva secundarios a una melanosis peritoneal. Ante este hallazgo se inicia tratamiento antitumoral con sorafenib y temozolamida,

a pesar del cual fallece a los 26 meses de edad. La lesión también mostraba una mutación en p.Q61R en *NRAS*.

Caso 5

Corresponde a una mujer con NMCG en «vestimenta» y «lesiones satélite» que presentaba al nacimiento una parálisis facial central derecha, una parálisis del VI par y una hipertonia marcada. En la ecografía cerebral se objetivó una ventriculomegalia bilateral, y en la RM cerebral se constató la presencia de lesiones de melanosis en los tálamos y en el tronco del encéfalo (fig. 4). La lesión también presentaba

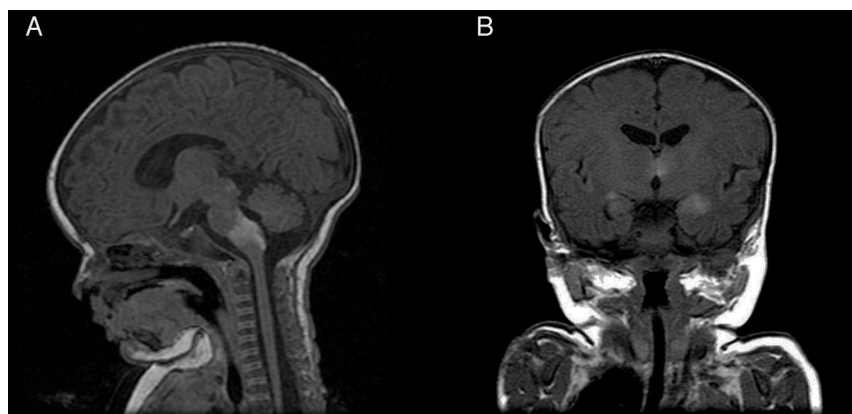


Figura 4 A. Resonancia magnética cerebral, corte sagital: imagen hiperintensa en T1 al nivel del bulbo y la unión bulbo-protuberancial. B. Resonancia magnética cerebral, corte coronal: imágenes hiperintensas en T1 al nivel del tálamo y los lóbulos temporales.

la mutación p.Q61R en *NRAS*. Actualmente tiene 20 meses y reside en Marruecos.

En ningún caso se detectaron lesiones cutáneas malignas durante el seguimiento.

Discusión

Se ha postulado que el SNMC se origina por mutaciones poscigóticas y esporádicas que afectan a la proliferación y migración de los melanocitos entre las semanas 5.^a y 21.^a del desarrollo embrionario.

Un factor implicado es el factor de crecimiento hepático, capaz de unirse al receptor transmembrana c-met (tiro-sín quinasa) y activar la cascada RAS-RAF-MEK-pERK-MAPK estimulando el crecimiento de los melanocitos durante la morfogénesis.

Recientemente se ha descrito la mutación en el codón 61 del gen *NRAS* en estos pacientes, lo que podría determinar la aplicación de nuevas terapias. Dicha mutación aparece en células de la piel y del tejido nervioso de pacientes con SNMC; sin embargo, no se ha detectado en tejidos sanos^{7,10,11}.

En torno al 10% de los pacientes con SNMC presentan síntomas neurológicos en algún momento de su vida, generalmente antes de los 2 años. Se distinguen 2 subgrupos, aquellos con melanositis intraparenquimatosa que tienen mejor pronóstico, y aquellos que desarrollan anomalías que precisan cirugía como la hidrocefalia o la siringomielia, o melanomas del SNC, todos ellos con un pronóstico más desfavorable⁹.

Los depósitos de melanina son normales en las leptomeninges, la base del cerebro, la cara ventral de la médula a nivel cervical y la sustancia negra¹².

La prueba de imagen de elección para la detección de lesiones en el SNC es la RM cerebral, que se recomienda realizar en los primeros 6 meses de vida, sobre todo ante la presencia de 2 o más nevus melanocíticos congénitos. Las localizaciones más frecuentes son la amígdala, el cerebelo, la región pontina troncoencefálica y la médula espinal⁵.

En estudios recientes se sugiere que los niveles de dopamina en la orina podrían funcionar como un marcador pronóstico de la enfermedad, al encontrarse en algunas series valores más altos en los casos de SNMC respecto a los casos que no presentaron afectación del SNC¹³.

La presencia de un nevus gigante al nacimiento requiere un manejo multidisciplinar. El riesgo de desarrollar melanoma en estos pacientes no es tan alto como se pensaba (2% para los NMCG) y se desconoce si tras la cirugía disminuye ese riesgo, pues el 30% de las lesiones malignas no se desarrollan en el lecho de un nevus¹⁴.

Hasta ahora el tratamiento del síndrome del nevus melanocítico congénito sintomático era paliativo. Durante los últimos años se han aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico fármacos que inhiben la activación de *BRAF* y de *MEK*, eficaces en los casos en que existen mutaciones en *NRAS*. Las mutaciones en *BRAF* son frecuentes en los nevus melanocíticos congénitos pequeños y en los nevus adquiridos, en cuya malignización desempeña un papel importante la exposición solar. Por otro lado, las mutaciones en *NRAS* se han encontrado en el 70-75% de los pacientes con NMCG y en el tejido nervioso de

aquellos que presentan afectación del SNC. Dicho gen participa en la cascada intracelular *NRAS*-*BRAF*-*MEK*-*pERK*-*MAPK*, cuya activación estimula el crecimiento de melanocitos¹⁵.

Un artículo reciente hace referencia al uso compasivo de un inhibidor de *MEK* en un niño de 13 años con SNMC que falleció por progresión de la enfermedad, revelando la autopsia una menor expresión de *pERK* en las células melánicas¹¹.

Los inhibidores de *MEK* podrían, potencialmente, emplearse en pacientes pediátricos seleccionados con NMCG y mutación del codón 61 de *NRAS*, con el objetivo de frenar la proliferación anómala de los melanocitos. Hacen falta estudios de calidad que demuestren la eficacia y seguridad de estos fármacos para el uso referido.

Las nuevas líneas de investigación y el conocimiento más amplio de la embriología y fisiopatología de esta enfermedad permitirán crear nuevos horizontes terapéuticos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: Where are we now? *J Am Acad Dermatol.* 2012;495:e1-12.
2. Olivera AD. Riesgo de melanoma sobre nevus melanocítico congénito. *Arch Argent Dermatol.* 2012;62:211-8.
3. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2006;155:1-8.
4. Paradelo S, Fernández-Torres R, Fonseca E. Controversias en el nevus congénito. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:548-61.
5. Bekiesinska-Figatowska M, Szczygielski O, Boczar M, Madzik J, Klepacka T, Michalak E, et al. Neurocutaneous melanosis in children with giant congenital melanocytic nevi. *Clinical Imaging.* 2014;38:79-84.
6. Kinsler V, Shaw AC, Merks JH, Hennekam RC. The face in congenital melanocytic nevus syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1014-9.
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. Scattolin MA, Lin J, Peruchi MM, Rocha AJ, Masruha MR, Vilanova LCP. Neurocutaneous melanosis: Follow-up and literature review. *J Neuroradiol.* 2011;38:313-8.
9. Waelchli R, Aylett SE, Atherton D, Thompson DJ, Chong WK, Kinsler VA. Classification of neurological abnormalities in

- children with congenital melanocytic naevus syndrome identifies magnetic resonance imaging as the best predictor of clinical outcome. *Br J Dermatol.* 2015;173:739–50.
10. Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, Bulstrode NW, Loughlin S, Hing S, et al. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2229–36.
 11. Küsters-Vandeveldde HVN, Willemsen AECAB, Groenen PJTA, Küsters B, Lammens M, Wesseling P, et al. Experimental treatment of NRAS-mutated neurocutaneous melanocytosis with MEK162, a MEK-inhibitor. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:41.
 12. Kim SJ, Kim J, Son B, Yoo C. A giant congenital melanocytic nevus associated with neurocutaneous melanosis. *Clin Neuroradiol.* 2014;24:177–84.
 13. Sawicka E, Szczygielski O, Zàk K, Peczkowski P, Michalak E, Bekiesinska-Figatowska M. Giant congenital melanocytic nevi: Selected aspects of diagnostics and treatment. *Med Sci Monit.* 2015;21:123–32.
 14. Krengel S, Breuninger H, Beckwith M, Etchevers HC. Meeting report from the 2011 international expert meeting on large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24: E1–6.
 15. Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, Bauer BS, Johnson D, Rundell V, et al. BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi. *Pediatr Develop Pathol.* 2015;18:1–9.