

Un caso de melanositis neurocutánea: el lado oscuro del nevus melanocítico congénito gigante

A case of neurocutaneous melanosis: the dark side of the giant congenital melanocytic nevus

Adriana Marcela Ruíz (1), Diego Lizarazo (2), Rafael Fandiño (3), Jairo Lizarazo (4)

RESUMEN

La melanositis neurocutánea es una facomatosis, no hereditaria, caracterizada por la proliferación de melanocitos y de depósitos de melanina en el sistema nervioso central, asociada a un nevus melanocítico congénito gigante o a múltiples nevus melanocíticos satélites.

CASO CLÍNICO. Una mujer joven con nevus melanocítico congénito gigante y satelitosis, presentó hipertensión intracraneana asociada a hidrocefalia comunicante. Se le practicó derivación del líquido cefalorraquídeo con mejoría parcial, luego presentó convulsiones y afectación medular cervical que la llevó a la ventilación mecánica prolongada y finalmente a la muerte. La resonancia magnética evidenció lesiones en las leptomeninges.

CONCLUSIONES. La melanositis neurocutánea debe considerarse en pacientes adultos con nevus melanocítico congénito que presenten manifestaciones clínicas neurológicas.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia. Hidrocefalia. Hipertensión intracraneal. Hipertiroidismo. Melanositis. Nevo pigmentado (DeCS)

SUMMARY

Neurocutaneous melanosis is a non-hereditary phakomatosis, characterized by the proliferation of melanocytes and melanin deposits in the central nervous system associated with a giant congenital melanocytic nevus or multiple melanocytic nevi satellites.

CLINICAL CASE. A young woman with congenital giant melanocytic nevus and satelitosis, presented with intracranial hypertension associated with communicating hydrocephalus. She was treated with cerebrospinal fluid shunt with partial improvement; but she worsened, presenting seizures and later cervical spinal cord involvement that led to prolonged mechanical ventilation and eventually death. MRI showed lesions in leptomeninges.

CONCLUSIONS. Neurocutaneous melanosis should be considered in adult patients with congenital melanocytic nevus and clinical neurological manifestations.

KEYWORDS: Epilepsy. Hydrocephalus. Hyperthyroidism. Intracranial hypertension. Nevus. Melanositis (MeSH).

(1) Residente de neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D.C.

(2) Médico interno, Universidad de Pamplona, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Norte de Santander

(3) Médico neurocirujano, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Norte de Santander

(4) Médico neurólogo, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Universidad de Pamplona, Cúcuta, Norte de Santander.

INTRODUCCIÓN

La melanosis neurocutánea es una rara enfermedad congénita, no hereditaria. Fue descrita por Rokitansky en 1861 en una niña de 14 años que presentaba retraso psicomotor, nevus, hidrocefalia e infiltración leptomenígea (1). Van Bogaert en 1948 reconoció una asociación entre nevus pigmentados cutáneos congénitos y la marcada pigmentación melanocítica leptomenígea; en 1972 Fox estableció los criterios diagnósticos (2). La enfermedad se manifiesta clínicamente en la infancia temprana, excepcionalmente en los adultos (2). Presentamos un caso fatal de una mujer joven con melanosis neurocutánea.

Presentación del caso

Una mujer de 23 años, procedente de San Cayetano, Norte de Santander, ingresó a urgencias del Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta en junio de 2016 por presentar 15 días de cefalea global asociada a náuseas, vómito, alteración de la visión del ojo izquierdo y limitación para la marcha. El examen físico mostró una paciente con signos vitales normales; la piel tenía un nevus en la frente de 3 por 4 cm, y en el tórax posterior múltiples nevus confluentes desde la región cervical hasta la región lumbar (figura 1a),



Figura 1. (a) y (b) Nevus gigantes con satelitosis en el tronco y el miembro superior izquierdo, hipertricosis del miembro superior izquierdo.

un nevus gigante en miembro superior izquierdo de más de 20 cm de longitud, de coloración marrón oscuro con hipertricosis (figura 1b); el examen neurológico evidenció una paciente alerta, sin déficit mental, pupilas anisocóricas por midriasis izquierda (PD 2 mm PI 4 mm), reactivas a la luz, parálisis bilateral del VI par craneano y exoftalmos izquierdo. Los reflejos miotáticos eran normales (++/++++), con respuesta plantar flexora. La marcha era atáxica, y no había compromiso de esfínteres.

En los exámenes de laboratorio (tabla 1) las pruebas de función tiroidea fueron compatibles con hipertiroidismo. La TAC de cráneo simple mostró una leve hidrocefalia comunicante. El líquido cefalorraquídeo (LCR) inicial (tabla 2) sugirió una meningitis linfocítica, y con sospecha de tuberculosis meníngea se inició tratamiento con el esquema de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol (RZHE) y dexametasona. Para el hipertiroidismo recibió metimazol y betabloqueador. El tratamiento antituberculoso se suspendió cuando se descartó la etiología tuberculosa mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para *Mycobacterium tuberculosis* (Xpert MTB/Rif®) y el cultivo para micobacterias, ambos negativos.

El servicio de Neurocirugía realizó derivación ventriculoperitoneal del LCR por hidrocefalia comunicante con edema transependimario en la resonancia magnética (RM) cerebral simple de (figura 2a). Tenía además aracnoidocele selar con pansinusitis derecha (figura 2b). La RM contrastada mostró, adicionalmente, aumento del realce meníngeo en el T1 (figuras 3a, 3b y 3c). Hubo mejoría de la hipertensión intracraneana después del procedimiento. Se le dio salida, con tratamiento sintomático. Un mes más tarde la paciente reingresa por presentar episodios convulsivos tónico-clónicos generalizados, con pérdida de la conciencia, de difícil control, tratados con fenitoína sódica, ácido valproico y clobazam, el examen neurológico no había variado y después de controlar las crisis convulsivas se le dio el egreso dos semanas más tarde.

Tabla 1. Exámenes paraclínicos de ingreso.

Cuadro hemático: Hemoglobina 16,1 g/dL, hematocrito 47%, leucocitos 8790 mm³, segmentados 52%, linfocitos : 24,2%, monocitos: 10,8%, plaquetas: 131.000/μL

Parcial de orina: normal.

Química sanguínea: Glicemia: 156 mg/dL Creatinina: 0,51 mg/dL, Nitrógeno ureico: 15,4 mg/dL

Electrolitos séricos: sodio 141 mmol/dL, potasio 3,87 mmol/dL, cloro 101 mmol/dL.

Radiografía del tórax: normal. VIH: No reactivo, VDRL: No reactiva.

TSH: 0,005 uIU/ml, T3 total: 2,1 ng/ml, T4 libre: 2,84 ng/dl.

Tabla 2. Características del líquido cefalorraquídeo (LCR)

LCR	23/6/2016	29/6/2016	27/7/2016	9/9/ 2016
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Aspecto	Transparente	Leve turbidez	Trasparente	Transparente
Glucosa	0 mg/dl	10 mg/dl	2 mg/dl	67 mg/dl
Proteínas	24 mg/dl	20 md/dl	31 mg/dl	123 md/dl
Células	20 x mm3	10 x mm3	0 x mm3	5 x mm3
Mononucleares	80%	70%	-	100%
Polimorfonucleares	20%	30%	-	.
Tinción de Gram	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Tinción de tinta china	Negativo	Negativo	-	-
Tinción de KOH	-	-	Negativo	-
RCP para <i>M. tuberculosis</i>	Negativo	-	-	-
Cultivo bacteriano	Negativo	-	Negativo	-
Cultivo para micobacterias	Negativo	-	Negativo	Negativo
Cultivo para hongos	Negativo	-	Negativo	-
Presión de apertura	350 mm H2O	-	-	-

RCP: Reacción en cadena de la polimerasa

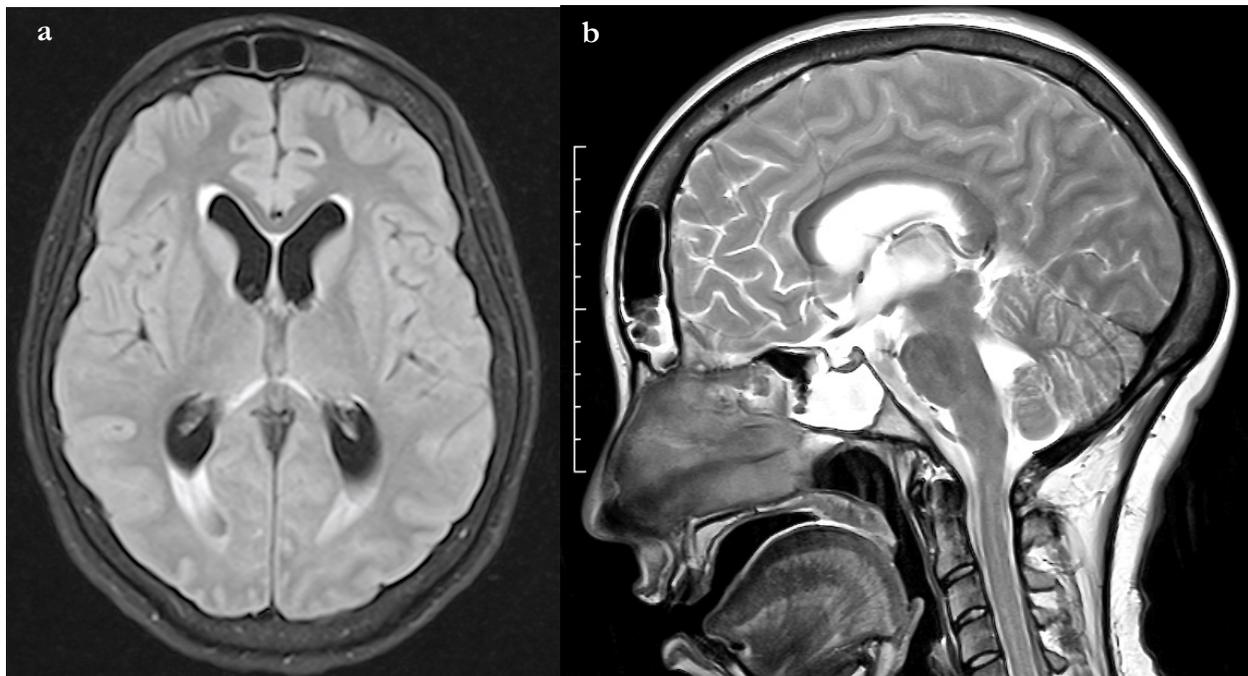


Figura 2. RM de cerebro simple. (a) FLAIR axial: hidrocefalia con edema transependimario. (b) T2 sagital: aracnoidocele selar y pansinusitis.

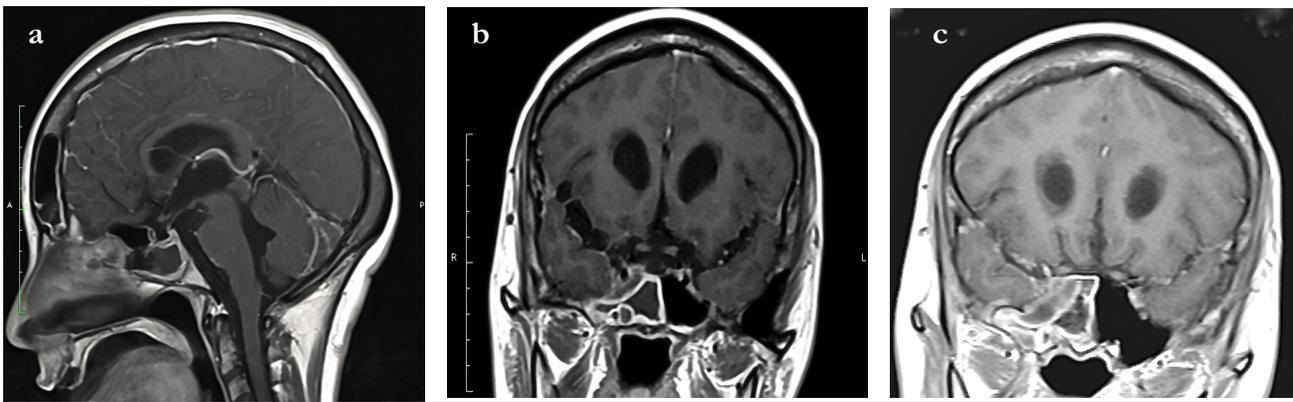


Figura 3. RM de cerebro contrastada. (a) T1 sagital (b) y (c) T1 coronal: Aumento del realce meníngeo en la convexidad, cisuras de Silvio y fosa posterior. Hidrocefalea activa y sinusitis esfenoidal.

Al mes, nuevamente se hospitaliza por cefalea, vómitos, dolor en miembros inferiores, cuadriparesia flácida. Estaba arrefléxica, con un nivel sensitivo C4 y pérdida del control de esfínteres. Las neuroconducciones y la electromiografía de los cuatro miembros fueron normales. Durante la hospitalización empeoró su cuadro neurológico de disfunción medular cervical y a finales de octubre fue trasladada a UCI por falla ventilatoria, en donde falleció dos meses y medio después.

DISCUSIÓN

La melanosis neurocutánea es una enfermedad rara, de la cual se han descrito un centenar de casos (3). Se caracteriza por la pigmentación del SNC, en pacientes con nevus melanocítico congénito gigante (NMCG) (4).

El NMCG tiene una incidencia de 1 en 20.000 a 500.000 nacidos vivos, con predominio del sexo femenino (5). La neuromelanosis se debe a un error congénito de la morfogénesis del ectodermo embrionario y describe la proliferación melanocítica (benigna o maligna, nodular o difusa) dentro de las leptomeninges y el parénquima cerebral (5). Se han descrito mutaciones en los genes NRAS, BRAF y Tp53 en muestras individuales de NMCG; sin embargo, se han descrito mutaciones somáticas en el gen RAS como la mutación recurrente somática en los NMCG (6). Además, la amplificación del NRAS mutado parece representar un nuevo mecanismo genético que lleva al melanoma en el contexto de la melanosis neurocutánea (7).

La melanosis neurocutánea es la neuromelanosis asociada con el NMCG. La melanosis neurocutánea puede afectar cualquier parte del SNC, especialmente a las amígdalas cerebrales. Se pueden encontrar otras alteraciones estructurales del SNC como quistes aracnoideos, papilomas del plexo coroideo, astrocitoma cerebeloso, disrrafismo espinal

(asociado con NMCG de la región lumbosacra) y malformaciones de Arnold-Chiari tipo I y de Dandy-Walker. (5)

La frecuencia de la melanosis neurocutánea como enfermedad manifiesta entre los pacientes con NMCG es de 4,5% hasta 11,4% (4). Bittencourt et al (8) calcularon en un 2,5% el riesgo acumulativo a 5 años para el desarrollo de melanosis neurocutánea en estos individuos. El riesgo de por vida de desarrollar un melanoma a partir de un NMCG varía entre un 5 y un 10% (4). La transformación maligna a melanoma cutáneo o del SNC ocurre en el 40-60% de los casos de melanosis neurocutánea (9).

Los síntomas de la melanosis neurocutánea ocurren antes de los 2 años de edad (10); en nuestra paciente las manifestaciones neurológicas se presentaron en la tercera década de la vida, hecho que es muy raro (11). Los pacientes sintomáticos tienen un pobre pronóstico con una tasa de mortalidad alta secundaria a melanoma o a obstrucción mecánica causada por melanocitos no malignos (5).

El diagnóstico del NMCG es clínico. Los nevus son lesiones de color marrón, de bordes bien delimitados y con hipertrichosis (4) (figuras 1a y 1b). La presencia de lesiones pigmentadas más pequeñas distribuidas sobre la superficie de la piel, conocidas como satelitosis, es común (78%) (4). Los criterios diagnósticos de melanosis neurocutánea fueron descritos por Fox y posteriormente revisados por Kadonaga y Frieden en 1991 (12), los cuales son: (a) nevus congénitos gigantes o múltiples (≥ 3) en asociación con melanosis meníngeo o melanoma (lesión igual o superior a 20 cm de diámetro en un adulto, en neonatos e infantes de 9 cm en la cabeza o de 6 cm en el cuerpo), (b) no evidencia de melanoma cutáneo, excepto en pacientes en los que las áreas examinadas de las lesiones meníngeas son histológicamente benignas, (c) no evidencia de melanoma meníngeo, excepto en pacientes en los que las lesiones cutáneas son histológicamente benignas.

Dos tercios de los pacientes tienen un síndrome de hipertensión intracraneana. Las convulsiones, la afasia y las parálisis motoras o de pares craneanos son más frecuentes en los pacientes con tumores cerebrales melanocíticos. Los pacientes adultos pueden tener afectación espinal que se expresa como mielopatía, radiculopatía y disfunción esfinteriana (13). La epilepsia tiene una prevalencia del 50-60% y frecuentemente es resistente a los fármacos (14).

La RM es la modalidad de imagen de elección (5) y se debe realizar en todos los pacientes con NMCG; en pacientes sintomáticos la RM suele demostrar un engrosamiento de las leptomeninges y realce del contraste después de la administración de gadolinio (3) (figuras 3a, 3b y 3c), también puede mostrar hiperintensidad en T1 dentro del parénquima cerebral y leptomeninges debido a efecto de los radicales libres estables de melanina; los focos melanocíticos se encuentran en la amígdala, pero también pueden verse en la hemisferios cerebelosos, núcleos dentados, ganglios basales, tálamo y protuberancia; los focos melanocíticos parenquimatosos muestran una señal hipo o isoíntensa en T2 (5). El diagnóstico diferencial de la infiltración leptomeníngea se debe hacer con diversas patologías: oncológicas (carcinomatosis meníngea secundaria a tumores sólidos, linfomatosis meníngea y tumores neuroectodérmicos primitivos), infla-

matoria (sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, Sjögren, Vogt-Koyanagi-Harada) e infecciosas (tuberculosis, esquistosomiasis y micosis sistémicas) (9).

El estudio del LCR muestra aumento de la presión de apertura, pleocitosis, hiperproteinorraquia marcada y glucorraquia variable. En el estudio citológico del LCR pueden observarse células melánicas HMB-45 positivas(9). Los hallazgos inflamatorios del LCR pueden sugerir una meningitis tuberculosa (11).

No obstante su rareza, la melanosis neurocutánea debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes con nevus que presenten manifestaciones neurológicas. Aunque actualmente no existen tratamientos efectivos y poco alteran el curso de la enfermedad, estos se basan en radioterapia, quimioterapia y derivación de LCR por hidrocefalia, con escaso beneficio, presentando una supervivencia menor a 3 años desde el inicio de los síntomas neurológicos (15). Recientemente, trametinib fue aprobado para el uso en pacientes con melanoma avanzado asociado con mutaciones NRAS (16).

Conflictos de interés

Los autores manifestamos no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

- Ramaswamy V, Delaney H, Haque S, Marghoob A, Khakoo Y. Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:563-8.
- Rufo M, Castro E, Ruiz L. Melanosis neurocutánea y síndrome de Dandy – Walker. *An Esp Pediatr* 1998;48:318-20.
- Daniel-Mamlouk C, Mamlouk MD, Handwerker J, Hasso AN. Case 220: Neurocutaneous melanosis. *Radiology* 2015;276:609-613.
- Viana AC, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol* 2013;88:863-78.
- Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: Where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis, a review. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:495.e1-17.
- 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(9):2229-36.
- 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* 2015;25(5):453-60.
- Bittencourt F, Marghoob A, Kopf A, Koenig K, Bart R. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics.* 2000;106(4):736-41.
- Alessandro L, Blaquier JB, Bártoli J, Diezc B. Melanosis neurocutánea en paciente adulto joven: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Neurologia* 2019;34:336-8.
- 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* 2016;85:1427-31.
- Bhatia R, Kataria V, Vibha D, Kakkar A, Prasad K, Mathur S, et al. Mystery Case: Neurocutaneous melanosis with diffuse leptomeningeal malignant melanoma in an adult. *Neurology* 2016;86:e75-9.
- Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:747-55.
- Sharouf F, Zaben M, Lammie A, Leach P, Bhatti MI. Neurocutaneous melanosis presenting with hydrocephalus and malignant transformation: case-based update. *Childs Nerv Syst* 2018;34(8):1471-7.
- Islam MP. Neurocutaneous melanosis. *Neurocutaneous Syndromes. Handb Clin Neurol.* 2015;132:111-7.
- Scattolin MA, Lin J, Peruchi MM, Rocha AJ, Masruha MR, Vilanova LC. Neurocutaneous melanosis; follow-up and literature review. *J Neuroradiol.* 2011;38(5):313-8.
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107-14.