

Melanoma intracraneal primario en un paciente adulto con melanosis neurocutánea.

Primary intracranial melanoma in an adult patient with neurocutaneous melanosis.

Jacqueline Rosamaría Miranda Ñahui ^{1,a}, Guiovanna Quispe Cutipa^{1,a}, Verónica Llamoca P. ^{2,b}

RESUMEN

La melanosis neurocutánea es un desorden congénito de escasa frecuencia, caracterizado por nevos cutáneos congénitos y compromiso del sistema nervioso central. Ocurre más comúnmente durante la infancia y rara vez en la edad adulta. Se presenta el caso de un hombre de 30 años de edad con melanosis neurocutánea que luego desarrolla melanoma intracraneal. En conjunción con los hallazgos del examen físico de la piel, la resonancia magnética nuclear juega un rol crucial en el diagnóstico de esta entidad clínica.

PALABRAS CLAVE: Melanosis neurocutánea, melanoma, adulto.

SUMMARY

Neurocutaneous melanosis is a rare congenital disorder characterized by congenital cutaneous nevi and further involvement of the central nervous system. It occurs most commonly during childhood and rarely in adulthood. An unusual case of a 30-year-old man with neurocutaneous melanosis and subsequent intracranial melanoma, is presented. In conjunction with the skin findings of the physical examination, magnetic resonance imaging plays a crucial role in making the diagnosis of this clinical entity.

KEYWORDS: Neurocutaneous melanosis, melanoma, adult.

INTRODUCCIÓN

La melanosis neurocutánea (MNC) se caracteriza por la proliferación excesiva de células productoras de melanina, ya sea en piel y leptomeninges, por lo que se cree que representan una displasia neuroectodérmica (1). Fue descrita por primera vez en 1861 por Rokintansky y el término fue introducido luego por Van Bogaert en 1948 (2,3). Se han reportado 100 casos aproximadamente de melanosis neurocutánea (3-5). Los nevos cutáneos en la MNC son usualmente benignos, sin embargo las células melanocíticas contenidas en la pía madre tienen un mayor potencial de malignidad. El melanoma maligno primario del sistema nervioso central se desarrolla en aproximadamente 40-60% de MNC. La mayoría de

los pacientes fallece a los 3 años desde que produce la infiltración de células melanocíticas con el desarrollo de melanoma maligno (6).

Hay escasos reportes en la literatura de adultos con MNC. Nosotros reportamos un caso de melanosis neurocutánea con manifestaciones neurológicas en la edad adulta que desarrolla melanoma intracraneal con evolución clínica desfavorable.

Caso clínico

Paciente varón de 30 años, de raza mestiza, con estudios superiores incompletos de ingeniería, que acude por consultorio externo de neurología debido a crisis de tipo Jacksonianas de 8 meses de evolución.

¹ Servicio de Neurología, Hospital Luis Negreiros Vega. Lima, Perú

² Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

^a Médico neurólogo ; ^bMédico internista.

El examen clínico evidencia múltiples nevos de color marrón en el tronco, incluyendo uno, gigante en dorso (40x25 cm) con abundante vellosidad que se presenta desde el nacimiento (Figura 1). Muestra además múltiples nevos en rostro y extremidades (Figura 2). El examen neurológico se encuentra dentro de límites normales. La historia familiar fue negativa para nevo congénito o melanoma. Se inicia tratamiento con carbamazepina 200 mg cada 8 horas.



Figura 1. Nevo melanocítico gigante congénito.



Figura 2. Nevos melanocíticos satélites.

Paciente estuvo asintomático por aproximadamente 6 meses. Al año y medio de inicio de sintomatología cursa con cuadro de cefalea asociado a hemiparesia derecha y crisis convulsivas por lo que fue hospitalizado, y se agrega levetiracetam 500mg cada 12 horas con lo que se logra controlar crisis.

Se realizaron estudios de Tomografía espiral multicorte (TEM) de cerebro con contraste (Figura 3) que evidencia incremento de la densidad de los surcos y cisuras del lóbulo fronto parietal izquierdo asociado a edema, el cual tras la administración de contraste presenta realce homogéneo. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mostró hiperseñal en T1 que dibuja los surcos corticales cerebrales, que se extiende hasta su cara interna sugerente de focos hemáticos y otros de hiposeñal en T2 (Figura 4), también se observa área difusa de hiperseñal en T2 y FLAIR, como edema vasogénico sin efecto de masa (Figura 5). La espectroscopia no aporta hallazgos significativos. Estudios de Panangiografía cerebral, la cual fue negativa para malformación arteriovenosa y/o aneurisma.

Fue evaluado por dermatología, encontrándose 10 lesiones con cambios de coloración, bordes irregulares y mayores de 1cm de diámetro, en extremidades inferiores y en dorso de tórax, realizándose biopsia de las mismas, siendo el resultado negativo para malignidad.

Los estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR) con PAP fueron negativos.

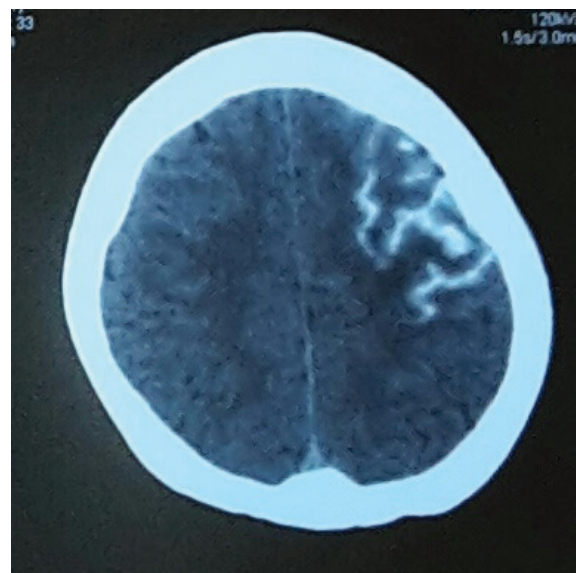


Figura 3. TEM cerebral: hiperdensidad de surcos y cisuras de lóbulo fronto parietal izquierdo.

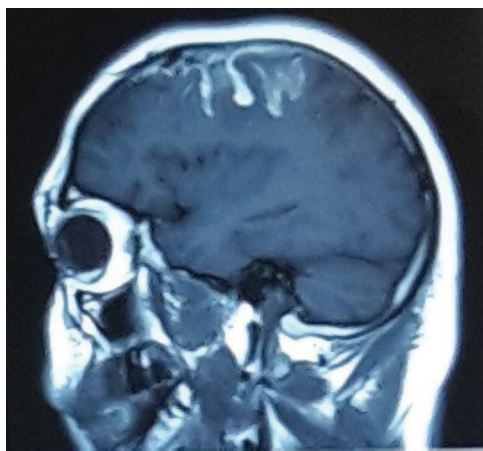


Figura 4. RMN cerebral T1 simple corte sagital(a) muestra hiperseñal que dibuja los surcos corticales cerebrales del lóbulo fronto parietal.

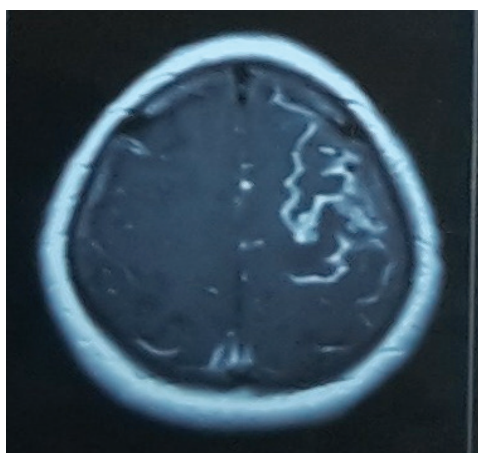


Figura 5. La imagen de T1 con contraste corte axial (b) evidencia discreto realce.

Hallazgo intraoperatorio: tumor infiltrante de corteza cerebral en lóbulo frontal parietal y temporal ipsilateral, se realiza exéresis parcial tumoral. Resultado anátomo patológico: tumor cerebral con compromiso por melanocitos a parénquima cerebral y espacios perivascuales, así como a duramadre.

Paciente evoluciona desfavorablemente con agitación psicomotriz, afasia mixta, cursando con síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a hidrocefalia por lo que se coloca catéter de drenaje lumboperitoneal.

DISCUSIÓN

La presencia de una lesión tipo nevus melanocítico gigante (NMCG) se define como la presencia de una lesión melanocítica presente al momento del nacimiento y que llega a alcanzar un diámetro mayor de 20 cm en la vida adulta (1). Su incidencia se estima

en 1:20 000 recién nacidos vivos. A pesar de ser una entidad rara esta lesión es importante porque se asocia con severas complicaciones como el melanoma maligno en el sistema nervioso central (melanosis neurocutánea). El nevus melanocítico congénito se origina entre la 5 y 24 semanas de gestación, El error morfológico ocurre en el neuroectodermo durante la embriogénesis, conduciendo a un crecimiento no regulado de los melanoblastos, el precursor de las células melanocíticas (2). Desde el punto de vista molecular, el desarrollo de los melanocitos es parcialmente controlado por los proto oncogenes c-met y c-kit. El factor de crecimiento hepático es una citoquina reguladora de las células epiteliales que expresa al receptor tirosina kinasa codificada por c-met. La sobreexpresión de este factor está asociado con desordenes en la diferenciación, proliferación y migración de melanocitos y podría ser relacionado a la ocurrencia de nevus melanocítico gigante congénito (7,8).

Aunque el NMCG puede ser ubicado en cualquier parte del cuerpo la más frecuente es el dorso, tal como se presentó en nuestro caso. La presencia de pequeñas lesiones pigmentadas sobre la superficie de la piel conocida como lesiones satélites es común en individuos con NMCG, ocurriendo en el 78% de los casos. Una de las complicaciones de la NMCG es la melanosis neurocutánea, un raro síndrome. La prevalencia se estima en 1 / 50 000-1 / 200 000.

Este desorden ocurre más comúnmente durante la infancia, típicamente antes de los 2 años de edad, inusualmente ocurre en la edad adulta (1-3,9) como el caso descrito. En la literatura inglesa reportan solo 10 casos de adultos (10,11). En nuestro país sólo existe reporte de un caso de melanosis neurocutánea en edad pediátrica (niño de 14 años) (4).

En 1991 Kadonaga y Frieden (12) establecen los criterios diagnósticos de melanosis neurocutánea:

1. Presencia de nevus pigmentados gigantes (20 cm de diámetro en adultos) y en neonatos o niños pequeños 9 cm en el cráneo ó 6 cm en el cuerpo, o numerosos (tres o más lesiones) asociados a melanosis o melanoma leptomenigeo.
2. No evidencia de malignidad en las lesiones cutáneas.
3. No evidencia de melanoma en otro órgano fuera de las meninges.

Estos criterios se cumplieron en nuestro paciente. Esta displasia ocasionalmente se asocia a otros

síndromes neurocutáneos como neurofibromatosis, síndrome de Sturge-Weber, y también se ha descrito en asociación con melanoma intracerebral (1,13,14), lesiones intraespinales (lipoma de la médula espinal, colecciones de líquido cefalorraquídeo debido a la infiltración leptomenínea) y complejo de Dandy-Walker (12).

La pigmentación de leptomeninges es más frecuente en áreas de distribución fisiológica de los melanocitos (superficie inferior de cerebelo, lóbulo frontal, temporal y occipital, cara ventral de la médula, protuberancia, pedúnculos cerebrales) (15) (15). En nuestro caso, la afectación fue leptomenínea y parenquimal en zonas: frontal, parietal y temporal. El parénquima cerebral puede estar involucrado de forma primaria o secundaria. El compromiso primario puede ser causado por los macrófagos y los melanocitos que contienen melanina mientras que la participación secundaria del parénquima cerebral se produce por difusión a través de los espacios de Virchow-Robin.

La presentación de los síntomas neurológicos es variada y no específica, en función a la ubicación, extensión y tipo de lesión. La clínica más frecuente incluye cefalea, vómitos, convulsiones, deterioro visual, diplopía, hemiparesia, paraplejía, afasia, cambios psiquiátricos, trastorno de conciencia, mielopatía y radiculopatía. Nuestro paciente presentó cefalea, convulsiones, con posterior trastorno de conciencia. La hidrocefalia es la complicación más frecuente, tal como se presentó en nuestro caso, probablemente causada por obstrucción o disminución de la absorción de líquido cefalorraquídeo debido al engrosamiento leptomeníneo (16). Tan pronto como aparecen las manifestaciones neurológicas el pronóstico es malo con 92% de fallecidos, donde la mitad ocurre dentro de 3 años y 70 % dentro de los 10 años de aparición del melanoma en el SNC (17).

La TEM generalmente no es adecuada para detectar acumulaciones de melanocitos. En ocasiones, los focos de melanocitos pueden aparecer como áreas sutiles de aumento de la densidad. Independientemente de la edad la RMN cerebral es considerada una de los mejores métodos para la obtención de imágenes de MNC. Los depósitos melanocíticos tienden a ser hiperintensos o isointensos en T1 e hipointensos en T2 (15).

La transformación maligna de los tumores leptomeníneo se produce en 40 a 60% de los casos sintomáticos. La diferenciación entre melanocitosis

parenquimal benigna y maligna en la RMN es difícil. Al evidenciar en la TEM / RMN, la presencia de una lesión tipo masa con captación de contraste, edema, necrosis y hemorragia suele sugerir una transformación maligna (15,18). En nuestro caso observamos la presencia de edema y hemorragia.

Las lesiones cutáneas juegan un papel crucial en el establecimiento de un diagnóstico correcto sobre la base de los hallazgos de imagen. El diagnóstico diferencial radiológico incluye patologías en las que se observa hiperseñal en T1 en la RMN tales como las que condicionan depósitos de melanina, lípidos, proteínas, metahemoglobina, calcio, cobre y manganeso (15,18). Aunque las imágenes de RMN han mostrado adecuada sensibilidad en el diagnóstico precoz de MNC, no es posible distinguir las acumulaciones de los melanocitos benignos de los malignos. Además de la MNC, existe una variedad de enfermedades del sistema nervioso central tales como: metástasis leptomenínea, hemorragia subaracnoidea y meningitis, que se presentan como imágenes hiperintensas anormales en el espacio subaracnoideo en RMN, por lo que es necesario la realización de otros estudios para su diferenciación. A la luz de esta situación, la identificación de melanocitos o células tumorales en las muestras de LCR son muy importantes y útiles para el diagnóstico de MNC cuando una biopsia menínea no puede ser obtenida, sin embargo algunos estudios citológicos suelen ser falsos negativos. El diagnóstico definitivo de MNC requiere el análisis del LCR o biopsia menínea (19), tal como ocurrió en el caso presentado. No hay evidencia de malignidad en los tumores melanocíticos extracraneales. El melanoma intracranial fue diagnosticado como un melanoma primario porque los melanocitos estaban localizados en la leptomeninges cubriendo el tumor.

No existe un tratamiento eficaz. La quimioterapia y la radioterapia han demostrado ser ineficaz en los casos de MNC donde los signos de malignidad están presentes. Además, debido a la infiltración total del sistema nervioso central de estas lesiones, la resección quirúrgica no es una opción de tratamiento viable (7). La mayoría de las terapias están diseñadas para tratar los síntomas asociados con el trastorno, principalmente aquellas relacionadas con la hidrocefalia (7,13,20).

En conclusión, en pacientes adultos jóvenes que presenten nevos congénitos melanocíticos gigantes o múltiples (melanosis neurocutánea) y compromiso neurológico, se debe realizar estudios

de neuroimágenes para descartar la posibilidad de melanoma parenquimal con la finalidad de ofrecer la posibilidad de tratamiento oportuno.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación del presente artículo.

Correspondencia:

Jacqueline Rosamaria Miranda Ñahui
Hospital Luis Negreiros Vega
Av. Tomas Valle Cda. 39 Lima, Perú
Teléfono: 986477421
Correo electrónico: jacqueros@hotmial.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Di Rocco F, Sabatino G, Koutzoglou M, Battaglia D, Caldarelli M, Tamburrini G. Neurocutaneous melanosis. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20:23-8.
2. Makkar HS, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis. *Semin Cutan Med Surg.* 2004; 23:138-44.
3. Gowda BK, Basude A, Srinivas SM, Bath M. Giant melanocytic nevi with neurocutaneous melanosis masquerading as neurofibromas. *J Pediatr Neurosci.* 2016;11(3): 258-260.
4. Talavera MA, Alvarez AM. Melanosis Neurocutánea: presentación de un caso. *Revista peruana de Pediatría.* 2005; 58(1): 42-44.
5. Sutton BJ, Tatter SB, Stanton CA, Mott RT. Leptomeningeal melanocytosis in an adult male without large congenital nevi: a rare and atypical case of neurocutaneous melanosis. *Clin Neuropathol.* 2011;30 (4):178-182.
6. Gouveia P, Bastos LP, Lopes dSS, Rebelo O, Dias A. Manifestation of Neurocutaneous Melanosis in an adult age. *European Society of Radiology.* 2007.
7. Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, et al. 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.
8. D'Argenio A, David P, Engohan C, Hennequin Y, et al. Neurocutaneous melanosis in a newborn with giant congenital melanocytic nevus. *J Neuroradiol.* 2007; 34:272-5.
9. Lawrence CM. Treatment options for giant congenital naevi. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25(1): 7-11.
10. Kim YJ, Won YD, Kim KT, Chang ED, Huh PW. Parenchymal neurocutaneous melanosis in association with intraventricular dermoid and Dandy-Walker variant: a case report. *Korean J Radiol.* 2006; 7:145-8.
11. Kiecker F, Hofmann MA, Audring H, Brenner A, Labitzke C, Sterry W, et al. Large primary meningeal melanoma in an adult patient with neurocutaneous melanosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007; 109:448-51
12. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24(5): 747-755.
13. Arneja JS, Gosain AK. Giant congenital melanocytic nevi of the trunk and an algorithm for treatment. *J Craniofac Surg.* 2005; 16:886-93.
14. Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, 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.
15. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
16. Shinno K, Nagahiro S, Uno M, Kannuki S, Nakaiso M, Sano N, et al. Neurocutaneous melanosis associated with malignant leptomeningeal melanoma in an adult: clinical significance of 5-S-cysteinyldopa in the cerebrospinal fluid-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2003; 43:619-25.
17. Kiecker F, Hofmann M, Audring H, et al. Large primary meningeal melanoma in an adult patient with neurocutaneous melanosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007; 109: 448-45.
18. Demirci A, Kawamura Y, Sze G, Duncan C. MR of parenchymal neurocutaneous melanosis. *Am J Neuroradiol.* 1995; 16(3):603e6.
19. Zhang W, Miao J, Li Q, Liu R, Li Z. Neurocutaneous melanosis in an adult patient with diffuse Leptomeningeal melanosis and a rapidly deteriorating course: Case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008; 110: 609-613.
20. De Andrade DO, Dravet C, Raybaud C, Broglin D, Laguitton V, Girard N. An unusual case of neurocutaneous melanosis. *Epileptic Disord.* 2004; 6:145-52.

Recibido: 27/09/2016
Aceptado: 05/12/2016