

# NEVUS MELANOCÍTICO CONGÉNITO GIGANTE, HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA Y SOMNOLENCIA

Oscar W. Tincopa Wong\* Manuel Muro Castro\*\*

### RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA

Paciente mujer de 34 años de edad, natural y procedente de Chiclayo, ocupación secretaria, nacida de embarazo y parto normal, mestiza. Tiene antecedente familiar de dos tíos maternos (mujer y hombre) con nevus melanocíticos congénitos de 5 x 6 cm cada uno, localizados en la región tóracoabdominal.

### ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente refiere que 5 a 6 meses antes de su ingreso al hospital presentó cefalea a predominio fronto-occipital, pulsátil, asociada a vértigos y náuseas, síntomas que progresivamente se tornan más continuos e intensos, adicionándose vómitos, de frecuencia creciente hasta tornarse incoercibles, por lo que recibió alimentación parenteral en su domicilio. Se agrega postración y disminución de la agudeza visual en forma bilateral con debilidad para los movimientos oculares. Diez días antes de su hospitalización se presenta pérdida de la visión y somnolencia, siendo admitida en estas condiciones al servicio de Emergencia del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo del Seguro Social del Perú, en Chiclayo. La paciente fue admitida en mal estado general, con deficiente estado de nutrición e hidratación, pulso de 90 por minuto, presión arterial 90/50 mm Hg., frecuencia respiratoria 28 por minuto, temperatura 36.7 grados centígrados, somnolienta, lenguaje con pensamiento coherente, desorientada en tiempo, en decúbito dorsal pasivo, con paraplejía, paresia faciobraquial central izquierda. Sensibilidad dolorosa, táctil y térmica conservadas, hiperreflexia osteotendinosa, trofismo mus-

cular disminuido severamente a predominio de los miembros inferiores. Al examen de los pares craneales se constató ceguera bilateral, el examen de fondo de ojo mostró edema de papila en el borde temporal y ausencia de latido venoso, además de pupilas isocóricas con fotoreactividad perezosa, el examen de los otros pares craneales fue normal. Así mismo, se halló moderada rigidez de nuca, resto del examen clínico no fue contributivo.

En piel y mucosas se encontraron lesiones pigmentadas de color negro, que forman placas de bordes netos, algunas de superficie lisa y otras levemente rugosas, cubiertas de pelos a excepción de las situadas en las mucosas, palmas y plantas, cuyas dimensiones variaban desde 0.5 cm hasta los 3 cm. que comprometían piel de cuero cabelludo, cara, extremidades superiores e inferiores. En tronco presentó una lesión extensa con bordes definidos y superficie abollonada y pilosa, con exulceración en la cara dorsal, de contornos regulares, que compromete la zona dorsal inferior, lumbar, sacra y glúteos; en la zona anterior compromete la pared abdominal, flancos, pubis, área perineo-genital y muslos en sus 2/3 superiores en todas sus caras (fig. 1), estaban comprometidas los mucosos oral y vaginal así



Fig. 1. Paciente en decúbito dorsal obligado, mostrando NMCG piloso en zona abdominal, genital, muslos y numerosos LMCP en el resto de la piel.

\* Médico Dermatólogo, Unidad de Dermatología Pediátrica, Centro de Salud Unión, Ministerio de Salud, Trujillo.  
Médico Dermatólogo Invitado, servicio de Dermatología, Hospital Regional Docente, MINSa, Trujillo.

\*\* Médico Patólogo, Jefe del Servicio de Patología, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSALUD, Chiclayo.



como las conjuntivas oculares. No se palparon adenopatías. Su evolución fue desfavorable, con deterioro progresivo de la conciencia hasta llegar al coma profundo, con respiración apnéustica, insuficiencia respiratoria progresiva y paro cardiorrespiratorio, falleciendo a los 30 días después de haber sido hospitalizada.

## EXÁMENES AUXILIARES

Se solicitaron estudios de bioquímica, biometría, electrolitos, serológicos en sangre, los que fueron normales, negativos o no reactivos, a excepción de elevación de la fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y de la velocidad de eritrosedimentación globular. Estudios microbiológicos de LCR como de la exulceración del nevus en trusa de baño y hemocultivos fueron negativos. Las características del LCR fueron informadas como normales, con presión normal. La radiografía de cráneo, mostró erosión del respaldo de la silla turca y marcado ensanchamiento de la apófisis clinoides posterior, radiografía de tórax normal. Por el mal estado general de la paciente no se pudo realizar otros estudios diagnósticos. Se le realizaron biopsias de las lesiones pigmentadas de la piel, de los nevus pequeños pilosos de antebrazos, de plantas, del nevus pigmentado gigante en la zona exulcerada y de los nevi de mucosa oral.

## DISCUSIÓN CLÍNICA

El hallazgo de un nevus melanocítico congénito gigante (NMCG) y manifestaciones del SNC como hipertensión endocraneana y somnolencia, nos sugiere la investigación de las facomatosis o síndromes neurocutáneos, que involucran al sistema pigmentario<sup>(1,2)</sup> asociado a nevus melanocíticos congénitos, constituyendo un espectro de entidades que incluyen síndrome de Carney<sup>(3)</sup>, neurofibromatosis tipo 1<sup>(1-3)</sup>, síndrome del nevus epidermal con nevus melanocítico congénito, síndrome de estatura corta y envejecimiento prematuro, disrafismo espinal oculto/médula espinal atada y melanosis neurocutánea<sup>(3)</sup>. A pesar de que el espectro de los síndromes neurocutáneos es extenso son muy escasos los asociados a NMCG.

**El síndrome de Carney<sup>(3)</sup>** es un síndrome cardiocutáneo caracterizado por lesiones pigmentadas en piel y mixomas auriculares, presentándose las lesiones cutáneas hasta en el 80% de los casos, síndrome de Cushing en el 28%, precocidad sexual en el 10% y en más de la mitad de los casos mixomas cardíacos. Otras manifestaciones incluyen tumores de células de Leydig/Sertoli (56%), mixomas uterinos, quistes de ovario y teratomas quísticos, fibroadenomas mamarios

(25%), hiperplasia papilar y folicular de la tiroides, adenomas tiroideos (15 a 39%), adenomas pituitarios (10%), feocromocitomas, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada (45%), neuromas acústicos y sordera sensorineural, hepatoma fibrolaminar, aneurisma intracerebral y osteoporosis (10%). En la piel, las manifestaciones pigmentarias (35%) incluyen nevus melanocíticos congénitos pequeños, efélides, lentiginosis (70%), nevus azul congénito, máculas peribucales, acantosis nigricans y pigmentación macular de conjuntivas y escleras (30%). El diagnóstico se basa en múltiples nevus melanocíticos congénitos, lentiginosis, tumores mixomatosos cutáneos (45%), tricofolículos, neurofibromas, quistes queratinosos, schwannomas y morfea. El diagnóstico temprano evitaría la ocurrencia de insuficiencia cardíaca congestiva y embolización causada por los mixomas cardíacos. En contraste, el paciente reportado no tiene el cuadro clínico descrito, salvo la presencia de nevus melanocíticos congénitos múltiples pilosos, afectación del SNC y grave deterioro progresivo.

**La neurofibromatosis tipo 1 (NF)<sup>(1,3)</sup>** o enfermedad de Von Recklinghausen, es un desorden autosómico dominante caracterizado por múltiples neurofibromas, 6 o más manchas café con leche, al menos de 0.5 cm de diámetro en niños menores de 5 años y 1.5 cm en los adultos, efélides axilares y nódulos de Lisch (hamartomas del iris pigmentado). Es causado por mutación en el gen de NF-1 localizado en el cromosoma 17 dentro de la banda q11.2. Esta mutación resulta en una excesiva proliferación de células de la cresta neural, que se manifiesta con anomalías musculoesqueléticas, en ojos y piel, pudiendo desarrollar el 3 a 15 % de los afectados, neoplasias que se originan en la cresta neural, que incluyen melanoma maligno, schwannoma maligno, neurofibrosarcoma, astrocitoma, tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, retinoblastoma, leucemia mielógena crónica y neoplasias endocrinas como el feocromocitoma y carcinóide. Las anomalías neurológicas involucran convulsiones (5 a 20 %), retardo mental (8%) y dificultad en el aprendizaje (>del 50%). En la piel se ha reportado que del 1 al 15 % de los pacientes con NF tienen nevus melanocíticos congénitos, aunque, en ocasiones puede ser confundido un nevus melanocítico congénito con un neurofibroma. Las anomalías pigmentarias en la NF 1, incluyen efélides en axilas (50%), manchas café con leche (99%), manchas melanóticas de palmas y manchas pseudoatróficas rojo azules. Las neoplasias cutáneas características de este síndrome son los neurofibromas (100%) y neurofibromas plexiformes (30%) los que pueden transformarse en sarcomas. El diagnóstico se realiza cuando el pa-



ciente tiene más de 6 manchas café con leche y presentan los nódulos de Lisch. Ayuda la historia familiar de neurofibromas. Nuestro paciente no tiene los rasgos descritos.

**El síndrome del nevus epidermal** (nevus sebáceo lineal) con nevus melanocítico congénito<sup>(3)</sup> está caracterizado por un nevus epidermal (nevus organoide) que suele estar presente o se desarrolla poco tiempo después del nacimiento y que se acompaña de defectos en el SNC y en el esquelético. La mayoría de los casos son esporádicos, pero puede también resultar de una mutación somática que sería letal si no estuviera presente en un estado mosaico. Sus principales rasgos clínicos son neurológicos (50%) e incluyen retardo mental (40%), convulsiones (33%), hemiparesia (14%), parálisis de los nervios craneales (8%) e hidrocefalia. Las anomalías esqueléticas comprenden quistes óseos (3%), cifosis y escoliosis (28%), deformidades de manos (10%) y pies (15%), hipertrofia del hueso frontal, formación ósea incompleta, extremidades cortas (10%), hemihipertrofia (15%) y raquitismo resistente a vitamina D. Los defectos oculares van desde extensión del nevus a las conjuntivas (19%), coloboma de párpados e iris, opacidad corneal y formación de panus, ceguera cortical y nistagmus. Las neoplasias que se han descrito en estos casos son el tumor de Wilms, nefroblastoma, adenocarcinoma de glándula salival, astrocitoma, malformaciones vasculares cerebrales, carcinoma de esófago y estómago, adenocarcinoma mamario y rhabdomyosarcoma. Otras anomalías incluyen dientes malformados, arco del paladar alto, úvula bifida, coartación de aorta y riñón en herradura. En la piel, el nevus epidermal (nevus organoide) es el rasgo más característico pero en asociación con nevus piloso y melanocítico congénito. También se reporta la presencia concomitante de manchas café con leche en 10 % de pacientes y 37% tienen una mancha en vino oporto u otras malformaciones vasculares. En estas malformaciones en la piel se puede desarrollar neoplasias de tipo sebáceo (6 a 50%), queratoacantoma, carcinoma de células basales (15 a 20%), carcinoma de células escamosas, epiteloma sebáceo, cistoadenoma apocrino, siringocistoadenoma papilífero, hidradenoma infundibular y tumores de los conductos y glándula ecrina. El diagnóstico se basa en el hallazgo del nevus epidermal y las otras manifestaciones del SNC y esqueléticas. Nuestro paciente no tiene nevus epidermal ni el compromiso de los otros órganos.

**El síndrome de estatura corta y envejecimiento prematuro<sup>(3)</sup>**, síndrome que se caracteriza por estatura corta, facies de pájaro, carencia de tejido subcutáneo

en la cara, nevus melanocíticos congénitos múltiples y envejecimiento prematuro. No se conoce su etiología e incidencia. Los hallazgos clínicos incluyen bajo peso al nacer, talla corta, hipertelorismo, frente amplia, lóbulos de las orejas prominentes, microcefalia con micrognatia y mentón puntiagudo, dando como resultado una facies de pájaro. Otras manifestaciones incluyen retardo mental, pérdida de la audición sensorineural, voz de tono alto, hipospadias, dentición irregular e hipodontia. Las manifestaciones cutáneas tienen como rasgo múltiples nevus melanocíticos y ausencia de grasa subcutánea al nacimiento, además de otros hallazgos como nevus azul, efélides, telangiectasias, piel delgada, xerosis y pelo delgado y sedoso. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de los hallazgos físicos descritos. También se ha reportado la superposición con otros síndromes como el síndrome de Moynahan y de LEOPARD. El paciente reportado sólo tiene los nevus melanocíticos congénitos, sin el resto de signos, lo que descarta esta posibilidad como diagnóstico en nuestro caso.

**El disrafismo espinal oculto/médula espinal atada<sup>(3)</sup>**, también conocido como espina bifida oculta, producto de una mala unión de la línea media vertebral, que puede desarrollar problemas durante la embriogénesis llevando a la adhesión de la cauda equina de la médula espinal al tejido celular subcutáneo. Como la piel y la columna vertebral crecen empujando a la cauda equina hacia abajo generando tracción sobre la médula, ésto produce déficit motor y debilidad de las piernas. La presentación clínica se relaciona con los defectos neurológicos que incluyen reflejos de tendones disminuidos (77%), disfunción de vejiga y de intestinos (58%), disturbios del sensorio (38%), deformidades de los pies (42%), debilidad motora (38%) y consumo de masa muscular (38%). En la piel las manifestaciones en el área lumbosacra en el 50 a 80%, se caracteriza por nevus melanocíticos congénitos no gigantes, máculas hiperpigmentadas, hemangiomas, nevus flameus, quistes dermoides, acrocordones, lipomas, hipertricosis, aplasia cutis congénita, penachos pilosos. El diagnóstico debe ser considerado en cualquier paciente con deformidades en extremidades inferiores y/o hallazgos neurológicos en conjunción con signos cutáneos pigmentarios en región lumbosacra. En nuestro paciente, el rasgo de similitud son los nevus melanocíticos congénitos pequeños con ausencia de los otros hallazgos en extremidades, ya que el compromiso del sensorio en el caso en estudio es definido como somnolencia al inicio de su ingreso llegando al coma finalmente.



**La melanosis neurocutánea** está caracterizada por un nevus melanocítico congénito gigante o múltiples nevus melanocíticos congénitos medianos y pequeños, acompañado por proliferación melanocítica benigna o maligna en la leptomeninges, síndrome que resultaría de una o más mutaciones somáticas. Es de ocurrencia esporádica. Sus manifestaciones clínicas, además del nevus melanocítico congénito gigante que afecta frecuentemente cabeza, cuello y línea media posterior, son los signos neurológicos como producto de la presión intracraneal aumentada e hidrocefalia. Puede presentarse convulsiones y parálisis de nervios craneales. El diagnóstico se basa en criterios establecidos<sup>(4)</sup>, estimándose que 62% de los pacientes eventualmente tendrán melanoma leptomeningeo<sup>(3,4)</sup>.

Todos las enfermedades discutidas tienen la particularidad de presentar nevus melanocíticos congénitos no gigantes, sólo la melanosis neurocutánea presenta como hallazgo el nevus melanocítico congénito gigante asociado a compromiso de conciencia e hipertensión endocraneana, cuadro que se ajusta a lo descrito en el presente caso.

## DISCUSIÓN ANÁATOMO PATOLÓGICA

Se le practicó autopsia selectiva de encéfalo y de los globos oculares, consignándose que en cráneo, cuello cabelludo, huesos de la bóveda y de las bases no se encontraron alteraciones macroscópicas, la duramadre blanquecina y sin rasgos anormales. El encéfalo pesó 1,330 g; en su aspecto externo mostró pigmentación difusa de las leptomeninges con zonas pardonegruzcas levemente elevadas y de formas geográficas, contornos regulares, límites definidos, comprometiendo zonas de mayor extensión en la cisura de Silvio, cara inferior de lóbulo temporal izquierdo, tronco cerebral inmediatamente por debajo del quiasma óptico y de la médula cervical (Fig. 2). En estas regiones las meninges eran opacas. En el resto de la superficie se observa punteado melánico disperso. Los mismos rasgos se aprecian en el trayecto de los vasos sanguíneos del círculo de Willis y de sus ramas superficiales. Los surcos muestran similar pigmentación que las meninges que las recubre, lo mismo ocurre en los espacios interhemisféricos. Las circunvoluciones conservan su morfología normal, no hay asimetría. Los agujeros de Lushka y Magendie estuvieron permeables. Los pares craneales en posición normal y sin infiltración melánica. Las secciones coronales (estudio hecho después de fijación en formol por diez días) muestran sustancia gris de espesor normal en las áreas frontal, parietal y occipital. En el lóbulo temporal, en la circunvolución

T1 del lado izquierdo se encontró zonas extensas de infiltración melánica en un área de 2.5 x 0.8 cm, que compromete toda la sustancia gris y parte de la blanca. En el lado derecho, en las circunvoluciones T1 a T4 se halló infiltración micronodular en una zona de 0.1 cm a 0.3 cm, comprometiendo especialmente la corteza (Fig. 2). Las secciones del tronco encefálico, a nivel del tercio superior de la protuberancia y ventralmente hasta la mitad de su superficie, revelan extensas zonas negruzcas, mostrando zona central reblandecida y calcificada parcialmente. Cortes más inferiores no revelan cambios significativos. En el cerebelo no hubo asimetría, sólo infiltración meníngea similar al del hemisferio cerebral. No hubo compromiso de ventrículos, plexos coroideos ni núcleos de la base. La hipófisis pesó 0.845 gramos, cuya superficie fue de color pardo grisáceo en el lóbulo anterior, en el posterior fue gris amarillento, presentando un pequeño quiste gelatinoso de color pardo negruzco, de apariencia sucia, sugestiva de infiltración melánica. El ojo derecho mide 22 x 24 x 24 mm, las estructuras internas conservan su morfología y posición normal, no se constató infiltración melánica del nervio óptico.

Al examen microscópico del encéfalo se apreció denso infiltrado de células melanocíticas con citoplasma basófilo y núcleo central redondo con cromatina granular. La infiltración distiende notablemente el espacio subaracnoideo y penetra dentro del parénquima cerebral formando un manguito, que sobrepasando sus límites destruye elementos neuronales con reblandecimiento por necrosis de la sustancia blanca. En los cortes del área temporal se aprecia desaparición de las células que están reemplazadas por las células invasoras. En las otras áreas el compromiso es sólo en las meninges. En la hipófisis hay infiltración melánica difusa en el lóbulo posterior y parte del anterior. En el tronco cerebral a nivel del tercio superior de la protuberancia se encuentra infiltración masiva similar a la de la región temporal, afectando ventralmente hasta la mitad de su superficie y en esta zona mostró extensos focos de calcificación. En el ojo derecho, el nervio óptico mostró degeneración vacuolar y atrofia de las células neuronales, No hubo infiltración melánica. Las biopsias de piel, en los cortes tomados tanto de los nevi pigmentados pilosos como de la zona exulcerada del nevus melanocítico congénito gigante y de mucosa oral, mostraron extensos acúmulos de células melánicas, muchas con pigmento intracitoplásmico involucrando tanto la dermis superficial y profunda, pero, sin actividad en la unión dermoepidérmica (Fig 3 y 4).

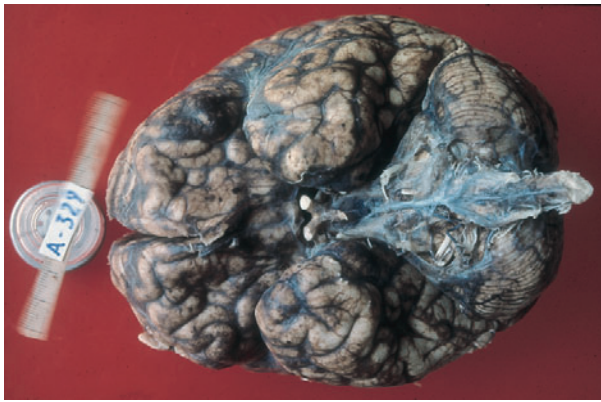


Fig. 2. Cara ventral de cerebro, cerebelo, quiasma, protuberancia y médula cervical mostrando pigmentación grosera de las leptomeninges que las cubren.

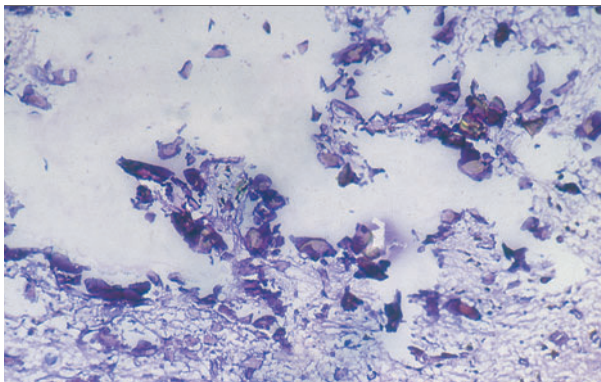


Fig. 3. Tronco encefálico, tercio medio. Se observa imágenes de necrosis y calcificación. HE, 40X.

Con estos hallazgos clínicos como histopatológicos, se concluye que la paciente tiene los diagnósticos definitivos de:

1. Melanosis neurocutánea,
2. Melanocitosis leptomeníngea difusa,
3. Melanoma meníngeo en área temporal y protuberancial.

## COMENTARIO

En 1861, Rokitansky describió una niña de 14 años con un nevus pigmentado congénito gigante, retardo mental e inicio tardío de hidrocefalia. El examen postmortem reveló una infiltración difusa de leptomeninges con células benignas conteniendo melanina. Esta paciente constituye la primera descripción de melanosis neurocutánea (MNC)<sup>(4-6)</sup>.

La MNC o melanocitosis leptomeníngea<sup>(5)</sup> es considerada una rara facomatosis<sup>(7)</sup> generalmente aceptada como no hereditaria<sup>(1)</sup>, aunque también se la ha re-

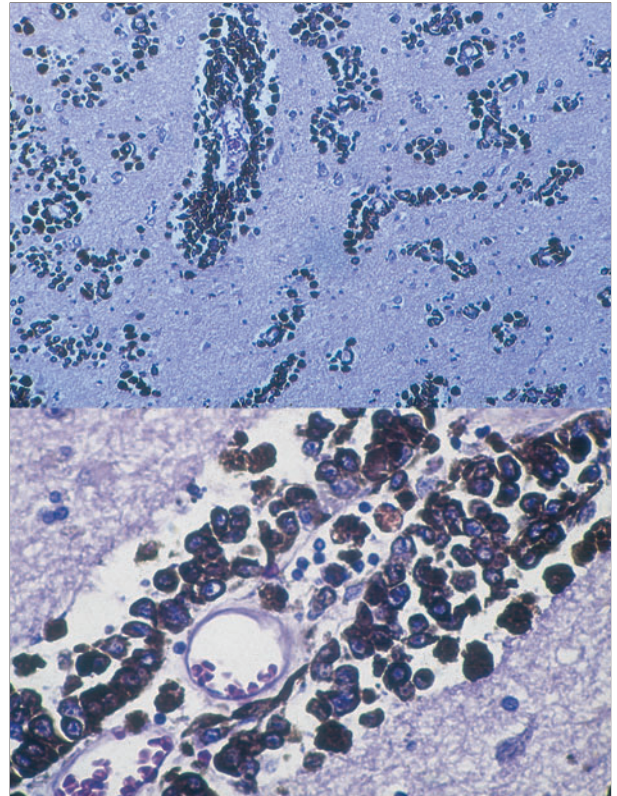


Fig. 4. Parte superior: La infiltración melanótica dando una imagen dentro del parénquima cerebral micronodular, y formando un manguito en el trayecto de los vasos sanguíneos. Parte inferior: Muestra el detalle de la figura 6 a, en el que la infiltración melanótica llena el espacio de Virchow-Robin y destruye parte de la pared del vaso. HE, 40X.

portado como una enfermedad autosómica dominante<sup>(8)</sup>, en la que están involucrados los sistemas nervioso central y el pigmentario<sup>(2)</sup>, definida como síndrome congénito o enfermedad congénita caracterizada por el desarrollo de un nevus melanocítico congénito gigante (NMCG) o múltiples pequeños o medianos<sup>(3)</sup> acompañados de proliferación melanocítica que infiltra las leptomeninges y/o el tejido del SNC<sup>(3)</sup>, melanocitosis<sup>(5)</sup>, tumores pigmentados<sup>(9)</sup>, benignos o malignos (melanoma meníngeo)<sup>(2,6,7,10-17)</sup>. En el mundo, hasta la fecha, se han descrito en la literatura no más de 100 casos con este cuadro clínico, siendo la gran mayoría de ellos tratados por los neurocirujanos mientras que los dermatólogos son consultados por la presencia del NMCG<sup>(4)</sup>. Éste último se refiere a la presencia de un nevus melanocítico congénito gigante mayor de 20 cm o a un nevus pigmentado grande con múltiples nevus pequeños diseminados. Aun así descrito, no había consenso sobre el término de grande y numerosos, generando dudas para definirlo apropiadamente<sup>(18)</sup>. El otro rasgo a tener en cuenta es el del melanoma maligno, debido a que cuando está presente en piel o meninges puede dar metástasis en



forma frecuente, hecho que no puede ser descartado y lo que no impide realizar el diagnóstico de MNC. La forma primaria del melanoma surge en la piel o meninges y es raro que se presente en otros órganos, siendo considerado al melanoma fuera de estos órganos generalmente como metastásico<sup>(4)</sup>.

Estas dudas hicieron necesario definir a la MNC, siendo los criterios actuales y de mayor aplicación los siguientes<sup>(4)</sup>: A- Nevus pigmentado congénito grande o múltiple en asociación con melanosis meníngea o melanoma. *Grande* se refiere a una lesión que es igual o mayor de 20 cm en su diámetro mayor en un adulto. Para propósitos prácticos, ésto incluye lesiones en neonatos e infantes de 9 cm de diámetro en cabeza o 6 cm de diámetro sobre la piel del cuerpo (valores que se basan en la superficie corporal regional de un adulto y se asume la proporción de crecimiento entre el nevus y la piel no afectada)<sup>(4,19)</sup>. *Múltiple* es mayor o igual a tres lesiones (el menor número de nevus reportados en pacientes con MNC). B- Ninguna evidencia de melanoma cutáneo, excepto en aquellos pacientes en los que las lesiones meníngeas sean histológicamente benignas. C- Ninguna evidencia de melanoma meníngeo, salvo en los pacientes en los que las lesiones cutáneas sean histológicamente benignas. Los casos con lesiones histológicas confirmadas del SNC son considerados definitivos, todos los otros son provisionales<sup>(4,6)</sup>.

La MNC como enfermedad congénita puede ser reconocida en los nacidos muertos y en los neonatos, ocasionalmente no sería aparente hasta la segunda década de la vida, su presentación es esporádica, con igual frecuencia en ambos sexos, los reportes confirman esta afirmación, ya que en uno de ellos, de 39 pacientes la relación mujer/hombre es de 19/20. Para algunos predomina en la población blanca<sup>(20)</sup>, pero a la fecha no hay estudios basados en la población que apoyen una mayor incidencia racial específica.

En su etiopatogenia, la MNC representa un error congénito de la morfogénesis del neuroectodermo en la fase embrionaria<sup>(9,21)</sup>. Un defecto de migración de las células que surgen de la cresta neural da origen a las células melanóticas tanto de la piel como de la leptomeninges<sup>(3,9)</sup>, pero las células primordiales específicas constituidas por células que contienen melanina no han sido identificadas todavía. Cramer<sup>(4)</sup>, propone una teoría según la cual los precursores pluripotenciales de las vainas nerviosas derivadas de la cresta neural migran hacia la piel, usando la vía del ganglio paraespinal y de los nervios periféricos para

dar lugar finalmente al melanocito diferenciado. La migración y diferenciación de células precursoras ocurren generalmente al inicio del desarrollo, los melanocitos son hallados en la epidermis fetal entre la 8va y 10ma semana de gestación y también han sido identificadas en las meninges en el 5.5 mes de embarazo. Happle<sup>(22)</sup>, considera a la MNC como una variedad de otros hamartomas congénitos (síndrome de Schimmelpenning, síndrome de Proteus, cutis marmorata congénita telangiectática, síndrome Sturges-Weber-Klippel-Trenaunay) que resultarían de una o más mutaciones somáticas<sup>(3)</sup> de un gen letal dominante que sobrevive por mosaicismo<sup>(22,23)</sup>. Otro signo de este grupo de pacientes, es el hallazgo que los nevus se distribuyen en grandes placas, hecho que es consistente con lo planteado por el autor pero se hace necesario más estudios genéticos para dar validez a tal supuesto<sup>(22)</sup>.

La lesión cutánea en la MNC, como ha sido expresado en la definición, es el nevus de células névicas, piloso, pigmentado y gigante<sup>(17)</sup> que llega a cubrir el 30% de la superficie corporal<sup>(10)</sup>, con una incidencia aproximada de 1/500,000 recién nacidos al 1%, pero puede ser también un nevus grande con múltiples nevus pequeños que llegan en ocasiones a cientos. A medida que el paciente tiene más edad se hacen más gruesos, corrugados<sup>(10)</sup> y pilosos<sup>(6)</sup>, menos pigmentados<sup>(10)</sup>, desarrollándose sobre la superficie nódulos que poseen desde el nacimiento, y que en ocasiones se ulceran y son hemorrágicos<sup>(11,24,25)</sup>, inclusive, se reporta que algunos tienen cartilago<sup>(10,20)</sup>. Histológicamente estas lesiones corresponden a nevus melanocíticos. En un estudio que incluyó 39 pacientes con MNC, 66% tuvieron lesiones pigmentadas gigantes, mientras que el 34% tuvo nevus congénitos múltiples sin lesión grande predominante, del primer grupo 64% presentaron la forma en trusa de baño con topografía lumbosacra, 32% en caperuza, afectando área occipital y dorso superior del tórax y 4% con lesiones predominantes en cara anterior del tronco, sólo en uno de los pacientes se halló una lesión extensa gris pizarra de melanocitosis dermal en asociación con nevus flameus (facomatosis pigmento vascular IIb). No está claramente esclarecido si es que las lesiones que se encuentran en cara, cuero cabelludo o cuello aumentan el riesgo de involucrar a las meninges, pues muchas de estos pacientes no desarrollan MNC. Los nevus melanocíticos congénitos gigantes están situados sobre la cabeza y la línea media posterior en el 60% de los pacientes, seguido en orden de frecuencia en cara, cuello, cuero cabelludo, en 40% están en pared abdominal, dorso del tronco o extremidades. Los rasgos histológicos de estos nevus son los mismos observados en los nevus melanocíticos



congénitos sin compromiso neurológico, los que han sido bien caracterizados. Otros autores informan la similitud de las lesiones con los neurofibromas, pero el uso de marcadores inmunohistoquímicos como el factor XIIIa ayudaría a distinguir los neurofibromas de los nevus con cambios neurales<sup>[20]</sup>.

Las manifestaciones neurológicas de los pacientes con MNC son rasgos que lo tipifican y que frecuentemente hacen su aparición dentro de los dos primeros años de vida<sup>[6]</sup> o menos frecuentemente en la segunda o tercera década<sup>[10]</sup>. Los síntomas descritos en infantes o adultos con MNC fueron de hipertensión endocraneana<sup>[3,5,13,26-28]</sup>: irritabilidad, letargia, cefalea, vómitos recurrentes<sup>[29,30]</sup>, convulsiones generalizadas<sup>[9,13,28]</sup>, aumento de circunferencia craneal, abultamiento de la fontanela anterior, fotofobia, papiledema<sup>[29]</sup>, rigidez de nuca, ocasionalmente parálisis de los pares craneales<sup>[6,13]</sup> VI y VII<sup>[4,20]</sup> hasta el coma profundo y muerte<sup>[9]</sup>. Con el avance de la enfermedad desarrollan marcha atáxica, llegando hasta la imposibilidad de caminar y sentarse<sup>[1,13,26]</sup>. La disfunción inclusive alcanzaría a afectar a la vejiga y los intestinos, sobre todo, en casos de compromiso avanzado<sup>[4]</sup>. Los pacientes púberes tienden a tener síntomas y signos de lesión de masa intracraneal frontal<sup>[3,29]</sup>, subcortical<sup>[30]</sup> y de compresión de la médula espinal<sup>[3,13,15,26]</sup>, también presentan manifestaciones psiquiátricas como psicosis crónica, retardo mental<sup>[31]</sup>, afasia de expresión, disartria, convulsiones focalizadas<sup>[1]</sup> o con espasmo de flexión<sup>[32]</sup> o cambios sensorimotrices localizados<sup>[4,20]</sup> y aun se informa de leve hemiparesia secundaria a po-rencefalia<sup>[32]</sup>, así como también niveles de inteligencia menor, síndrome de déficit de atención<sup>[32]</sup>. La hidrocefalia es atribuida a la acumulación de células melánicas en la cisterna subaracnoidea con subsecuente obstrucción del fluido cerebroespinal, evitando su reabsorción en las vellosidades aracnoideas<sup>[4,6,10,20]</sup>. Otra causa es la estenosis del conducto u obliteración de la foramina por las células melánicas<sup>[4,6,20]</sup>. Hallazgos asociados incluyen quistes de la fosa posterior, malformaciones tipo Chiari I, espina bífida, siringomielia, defectos en los cuerpos vertebrales torácicos, lipoma intraespinal<sup>[4]</sup>, divertículo de Merkel, anomalías renales, quiste aracnoide, rhabdomyosarcoma, malformación Dandy Walker, lipomatosis craneoencefálica, agenesia del riñón derecho, transposición de grandes arterias<sup>[3,17,33]</sup>.

La MNC se refiere a un exceso de células melánicas en las meninges<sup>[6,8]</sup>, agrupadas en forma nodular o difusa, afectando sobre todo las convexidades, base del cerebro y superficie ventral de la protuberancia, cisternas basales, médula oblonga y médula espinal

cervical y lumbosacra<sup>[2,6]</sup>, zonas que tienen pigmentación macroscópica bajo circunstancias normales<sup>[4]</sup>, pero es la extensión de la infiltración melanocítica y no la distribución de las lesiones lo que diferencia a la melanosis patológica. En el examen histopatológico, las células melanocíticas son pleomórficas o fusiformes, redondas, ovales o poligonales, con hiper cromasia, citoplasma moderadamente claro<sup>[2]</sup>, mononucleares, cargadas de pigmento melánico. Las mitosis se aprecian con frecuencia relativa. Bajo condiciones fisiológicas estas células rodean los vasos sanguíneos en el tejido del SNC sin afectar el espacio de Virchow-Robin, pero en la MNC forman un infiltrado perivascular intenso que ocupa el mencionado espacio, alterando la membrana basal o la misma pared del vaso<sup>[4]</sup>.

El melanoma meníngeo primario es la neoplasia maligna más agresiva del SNC sin provenir de un foco sistémico. Crece entre las meninges formando masas nodulares aunque puede o no estar asociado con un nevus pigmentado, como un tumor circunscrito o difuso, involucrando grandes áreas. A veces es primario intracerebral o intramedular, puede conformar masas nodulares o difusas<sup>[34]</sup>. Su malignidad se hace evidente por la invasión neural, el pleomorfismo celular, las mitosis y las formas bizarras de células gigantes multinucleadas<sup>[8]</sup>. En un estudio en el que se revisó 21 pacientes con melanoma leptomeníngeo primario, 15 de ellos estuvieron asociados a nevus pigmentado gigante, mientras que los 6 restantes tuvieron numerosos nevus pigmentados más pequeños. En otro informe, el melanoma meníngeo es diagnosticado en 62% de 27 pacientes y la mitad de ellos tuvieron un tumor intracraneal en la autopsia, afectando más frecuentemente lóbulo frontal y temporal; en dos pacientes se halló melanoma extracraneal considerándose como metástasis del melanoma meníngeo, otras zonas involucradas con esta diseminación fueron la órbita, hígado, parrilla costal y cuerpo de vértebras lumbares<sup>[4]</sup>. Un 30% de pacientes con nevus pigmentado congénito gigante desarrollan melanoma leptomeníngeo y es frecuente observarlo en la tercera a cuarta década de la vida a diferencia del melanoma cutáneo que es observado en gente que supera los setenta años<sup>[8]</sup>. Diferenciar si es tumor primario o secundario a diseminación metastásica dependerá de una rigurosa exclusión topográfica puesto que es conocido que un melanoma pequeño de la piel puede ser la fuente de extensión hacia otros órganos como el cerebro, por lo que es difícil el poder discriminar una melanosis meníngea benigna de un melanoma, lo que ha sido motivo de estudio, habiéndose descrito rasgos que ayudan a esta diferenciación: a) los tumores benignos carecen de necrosis y



hemorragia, b) las células pigmentadas pueden rodear las paredes de los vasos sanguíneos sin afectar la lámina basal, c) las células melanóticas carecen de atipia y actividad mitótica y d) las células pigmentadas carecen de estructura lamelares concéntricas que representan melanosomas modificados<sup>(4)</sup>.

Los nevi melanocíticos congénitos son lesiones benignas de la piel con una prevalencia en la población de 1 a 6%<sup>(35)</sup>. El riesgo de transformación maligna de esta lesión es difícil de valorar y se estima un riesgo de por vida para melanoma maligno de 6.3%. La incidencia de nevus melanocítico pigmentado congénito gigante (NMPCG) en recién nacidos es de menor a 1 en 20,000. Tienen el rasgo particular de desarrollar melanomas tanto en piel como extracutáneos<sup>(19,36)</sup>. De aquellos que cubren el 5% de la superficie corporal, en la literatura se informa que tienen un riesgo relativo de mortalidad por melanoma de 1046 (95% CI, 127 a 3779)<sup>(37)</sup>. También se describen cifras correspondientes a riesgo acumulativo en 5 años de seguimiento para desarrollar MM en la vida que varían desde 2.3% a 5.7%<sup>(38-40)</sup>. Si los NMCG están situados en la línea posteroaxial asociados a numerosos nevus satélites tienen un riesgo mayor de presentar signos neurológicos de melanosis neurocutánea (MNC)<sup>(12)</sup>, que puede llegar al 25% de los pacientes neurológicamente asintomáticos<sup>(5,25)</sup>, mientras que el riesgo acumulado en 5 años para desarrollar MNC fue de 2.5%<sup>(39)</sup>. Asimismo, se calcula que del 40 al 50% de estos pacientes con NMCG harían MM a partir de melanosis meníngea.

El pronóstico es pobre en la MNC, una vez que manifiesta síntomas y signos neurológicos aún en ausencia de malignidad, y no es predecible en los casos asintomáticos, pero si el diagnóstico es temprano mejora la sobrevivencia del paciente<sup>(9,36,41)</sup>. Si es que a pesar de tener manifestaciones clínicas son evaluados periódicamente controlando sus manifestaciones, superan los 5 años y el pronóstico de sobrevivencia también mejora<sup>(32)</sup>. Se conoce por lo publicado que el 70% de los afectados con MNC mueren antes de los 10 años, sólo 4 pacientes han superado los 25 años de edad<sup>(38)</sup>. Desde que se inician los síntomas neurológicos o de hipertensión endocraneana hasta que ocurre el deceso transcurre en promedio 7 meses con un rango de 1 a 24 meses, lapso que se caracteriza por un rápido deterioro hasta la muerte<sup>(14,29)</sup>. La mayor incidencia de muerte por melanoma meníngeo ocurre entre los 30 a 37 años<sup>(42)</sup>. En un reporte publicado, con melanoma leptomeníngeo diagnosticado en 62% de pacientes, la mitad de ellos tuvieron tumor intracraneal confirmado con necropsia, de ubicación más frecuente

en los lóbulos temporal y frontal. En dos pacientes, un melanoma extracraneal estuvo presente y se consideró que representaba metástasis de un melanoma meníngeo.

Es probable que el diagnóstico de melanoma haya tenido muchos falsos positivos en pacientes con MNC, debido a que la diferenciación entre una lesión benigna y una maligna es difícil por el pleomorfismo celular y la presencia de células en cesto o nodular y la apariencia de la invasión parenquimal resultante de infiltración melanocítica de los espacios de Virchow-Robin así como la presencia de melanóforos<sup>(4)</sup>.

Los pacientes con MNC frecuentemente muestran elevación de la presión y de los niveles de proteínas en el LCR, mientras los valores de la glucosa son normales, con leucocitosis estéril<sup>(4)</sup>, se observan células anormales con gránulos pigmentados<sup>(7,32)</sup> y gránulos de melanina libre<sup>(4,42)</sup>. Los estudios de EEG demuestran frecuentemente anormalidades locales y/o generalizadas<sup>(4)</sup>. De los estudios por imágenes, el que mejor sensibilidad tiene es la RMN con gadolinium como contraste, procedimiento que es de elección en la evaluación de la hidrocefalia ya que la MNC parece afectar el cerebro en regiones específicas que pueden ser puestas en evidencia como zonas hiperintensas<sup>(17)</sup>, en las que el acúmulo de melanocitos es grande tanto en el cerebro como en la médula espinal<sup>(15)</sup>. En el primero, lo más frecuente que se reporta en la literatura es el ensanchamiento y elongación de T1 y T2 de lóbulo temporal y de cerebelo<sup>(11,28,43)</sup>, de protuberancia, pedúnculo cerebral<sup>(26)</sup> y ventriculomegalia<sup>(7)</sup> además de engrosamiento de las leptomeninges<sup>(13)</sup>. En el caso muy particular en que la MNC se acompaña de melanoma cerebral amelanótico no será posible detectar los cambios de T1<sup>(44)</sup> como tampoco en el melanoma temporal primario sin compromiso de las leptomeninges<sup>(45)</sup>. Cabe hacer mención que en las formas de MNC asintomática sólo se encuentran cambios en T1, en cerebelo, lóbulo temporal, protuberancia y médula, más que engrosamiento de leptomeninges<sup>(5,46)</sup> o leves alteraciones neurológicas<sup>(47)</sup>. Cuando se usa la TAC se puede objetivar engrosamiento difuso de las meninges y nódulos de crecimiento rápido sobre la superficie del cerebelo y lóbulo parietal izquierdo<sup>(28)</sup>. La RMN también ha sido útil en la evaluación de tumores extracerebrales<sup>(4)</sup>.

Por lo expuesto, estamos en condiciones de afirmar que nuestro paciente tiene muchos de los rasgos descritos, coincidiendo tanto los signos clínicos como los histopatológicos con una melanosis neurocutánea y melanoma meníngeo con melanocitosis leptomeníngea.





## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Zvulonov A and Sterly NB. Neurocutaneous syndromes associated with pigmentary skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:915-35
2. Slaughter JC, Hardman JM, Kempe LG and Earle KM. Neurocutaneous melanosis and leptomeningeal melanomatosis in children. *Arch Pathol* 1968; 88:298-304
3. Marghoob AA, Orlow SJ and Kopf AW. Syndrome associated with melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:373-88
4. Kadonaga JN and Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: Definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:747-55
5. Frieden IJ, Williams ML and Barkovich AJ. Giant congenital melanocytic nevi : brain magnetic resonance finding in neurologically asymptomatic children. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:423-9
6. Mateos González ME, Nieto del Rincón N, Torres Valdivieso MJ, López-Laso E, López Pérez J, Simón de las Heras R, Muñoz MJ, Omsurbe Ramírez I, Lillo Lillo M. Melanosis neurocutánea. *An Esp Pediatr* 2000; 52:573-6
7. Yoshioka S, Miyayama H, Ishihara A, Kochi M, Ushio Y. Neurocutaneous melanosis - a case report. *No To Shinkei* 1994; 46:279-84
8. Barbosa Pastor A, Viñas Machin P, Fernández Benites SA, Jongh Cobo E, Pereira Riveron R, Sarmiento Martínez R. Melanoma cerebral en paciente con nevo facial congénito. Presentación de un caso. En: <http://www.neuroc.sld.cu/papers/TL-melanoma.htm>
9. Noroña L, Sampaio G, Netto MR, Reis-Filho JS, Faoro LN, Raskin S, Bleggi-Torres LF. Neurocutaneous melanosis. *J Pediatr* 1999; 75:277-80
10. Adams RD. Neurocutaneous diseases, In Fitzpatrick TB, Eisen Az, Wolff K, Friedberg IM, Austen KKF, Eds., *Dermatology in General Medicine*. Third Ed, Vol II, McGraw-Hill: New York, 1987, p. 2022
11. Sasaki Y, Kobayashi S, Shimizu H, Nishikawa T. Multiple ocular lesions seen in a patient with neurocutaneous melanosis. *J Dermatol* 1996; 23:828-31
12. De David M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Wasti O, Huang CL, Kopf AW, Bart RS. Neurocutaneous melanosis : clinical features of large congenital melanocytic nevi in a patients with manifest central nervous system melanosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:529-38
13. Byrd SE, Darling CF, Tomita T, Chou P, Leon GA, Radkowski MA. MR imaging of symptomatic neurocutaneous melanosis in children. *Pediatr Radiol* 1997; 27:39-44
14. Makin GW, Eden OB, Lashford LS, Moppet J, Gerrard MP, Davies HA, Powell CV, Campbell AN, Frances H. Leptomeningeal melanoma childhood. *Cancer* 1999; 86:878-86
15. Peters R, Jansen G, Engelbrecht V. Neurocutaneous melanosis with hydrocephalus, intraspinal arachnoid collections and siringomielia : case report and literature review. *Pediatr Radiol* 2000; 30:284-8
16. Arunkumar MJ, Ranjan A, Jacob M, Rajshekhkar V. Neurocutaneous melanosis : a case of primary intracranial melanoma with metastasis. *Clin Oncol* 2001; 13:52-54
17. Koksai N, Bayram Y, Isik M, Dogru M, Bostan O, Sevinir B, And Yazici Z. Neurocutaneous melanosis with transpositions of the great arteries and renal agenesis. *Pediatr Dermatol* 2003; 20:332-4
18. Lorentzen M, Pers M, Brettville-Jensen G. The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi. *Scand J Plastic Reconstr Surg* 1977; 11:163-7
19. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1980; 1: 123-30
20. Reed WB, Becker SW, Becker SW Jr, Nikel WR. Giant pigmented nevi, melanoma and leptomeningeal melanocytosis. *Arch Dermatol* 1965; 91:100-19
21. Juang JM, Silva AC, Pires MC, Valente NY, Sittart JA. Melanose neurocutánea. Relato de caso com melanoma maligno do sistema nervoso central. *Rev Assoc Med Bras* 1998; 44: 50-52
22. Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:899-906
23. Hamm H. Cutaneous mosaicism of letal mutations. *Am J Med* 1999; 85:342-5
24. Borbujo J, Jara M, Cortes L, Sánchez de Leon L. A newborn with nodular ulcerated lesion on a giant congenital nevus. *Pediatr Dermatol* 2000; 17:299-301
25. Giam YC, Williams ML, Leboit PE, Orlow SJ, Eichenfeld LF, Frieden IJ. Neonatal erosions and ulcerations in giant congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol* 1999; 16:354-8
26. Diaz-Insa S, Pineda M, Bestue M, Espada F, Alvarez-Fernández E. Melanosis neurocutánea. *Rev Neurol* 1998;26:769-71
27. Feulliet L, Kaphan E, Audoin B, Witjas T, Pelletier J, Pellisier JF, Ali Cherif. Meningite melanocyttaire et naevusgeant congenital: la melanose neurocutánea. *Rev Neurol* 2003; 159:435-9
28. Chang CS, Hsieh PF, Chia LG, Chen ST, Wang YC. Leptomeningeal malignant melanoma arising in neurocutaneous melanocytosis : a case report. *Chung Hua Ssueh Tsa Chih* 1997; 60:316-20
29. Sawamura Y, Abe H, Murai H, Tashiro K, Doi S. An autopsy case of neurocutaneous melanosis associated with intracerebral malignant melanoma. *No To Shinkei* 1987; 39:789-795
30. Kimura H, Itoyama Y, Fujioka S, Ushio Y. Neurocutaneous melanosis with intracranial malignant melanoma in an adult: a case report. *No Shinkei Geka* 1997; 25:819-822
31. Azzoni A, Argentari R, Raja M. Neurocutaneous melanosis and psychosis: a case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55:93-5
32. Martínez-Granero MA, Pascual-Castroviejo I, Roche Herrero MC, Fernández Jaen A, Calleja Pérez B, Urgelles Fajardo E. Neurocutaneous melanosis and congenital melanocytic nevi: report of 6 cases. *Neurologia* 1997; 12:287-92
33. Ahmed I, Tope WD, Young TL, Miller DM, Bloom KE. Neurocutaneous melanosis association with encephalocraniocutaneous lipomatosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S 196-200
34. Rubinstein LJ. Tumors of the central nervous system, Second Series, Fascicle 6, Armed Forces Institute of Pathology : Bethesda, 1972, p. 309
35. Hembold P, Rompel R, Petres J, Lubbe D, Marsch WC. Congenital melanocytic nevi. *Hautarzt* 1999; 50:779-84
36. Makkar HS, Frieden IJ. Congenital melanocytic nevi: an update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:397-403
37. Swerdlow AJ, English JSC and Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:595-9
38. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossa R, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol* 1996; 132:170-5
39. Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics* 2000; 106:736-41
40. Egan CL, Oliveria SA, Elenitsas R, Hanson J, Halpern AC. Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large nevi: a follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:923-32
41. Schaffer JV, McNiff JM, Bologna JL. Cerebral mass due to neurocutaneous melanosis : eight years later. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:369-77



42. Ruiz-Maldonado R. Síndromes neurocutáneos. En : Ruiz Maldonado R, Parish LC, Beare JM, Eds., Tratado de Dermatología Pediátrica. Interamericana-McGraw-Hill:México D.F., 1992, p.326
43. Barkovich AJ, Frieden IJ, Williams ML. MR of neurocutaneous melanosis. Am J Neuroradiol 1994; 15:859-67
44. Vanzielegem BD, Lemerling MM, Van Coster RN. Neurocutaneous melanosis presenting with intracranial amelanotic melanoma. Am J Neuroradiol 1999; 20:457-60
45. Eaves FF 3rd, Burstein FD, Hudgins R, Cohen SR, Papciak M. Primary temporal melanoma without diffuse leptomeningeal involvement: a variant of neurocutaneous melanosis. Plast Reconstr Surg 1995; 95:133-5
46. Foster RD, Williams ML, Barkovich AJ, Hoffman WY, Mathes SJ, Frieden IJ. Giant congenital melanocytic nevi : the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. Plastic Reconstr Surg 2001; 107:933-41
47. Ruiz-Maldonado R, Barona Mazuera M, Hidalgo-Galván LR, Medina-Crespo V, Duran-Mackinster C, Tamayo-Sánchez L, Mora Tizcareño MA, Zuloaga A, Orozoco-Covarrubias M. Giant congenital melanocytic nevi, neurocutaneous melanosis and neurological alterations. Dermatology 1997; 195:125-8

## II CONGRESO LATINOAMERICANO FOTOMEDICINA Y FOTOBIOLOGIA

*26 - 27 Noviembre 2001*  
**CUENCA - ECUADOR**

### Informes:

- *Dr. Víctor León Chérrez*  
E-mail: vlch2002@yahoo.com
- *Dr. Marcelo Merchan Manzano*  
E-mail: maguilmar@etapaonline.net.ec  
sedcuenca@etapaonline.net.ec

*Nada es veneno, y todo es veneno; la diferencia está en la dosis*  
(T. Bompart.)