

CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

Controversias en el nevus congénito

S. Paradela, R. Fernández-Torres y E. Fonseca

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.

Resumen. Los nevus melanocíticos congénitos son lesiones muy frecuentes, pero que todavía plantean muchas cuestiones que son motivo de controversia. Una revisión sistemática de la literatura sugiere que el riesgo de desarrollar melanoma sobre nevus melanocíticos congénitos gigantes (NMCG) es inferior al que se postuló históricamente. En las series de NMCG más recientes sólo un 2% de pacientes desarrolló un melanoma y la mayoría lo hizo antes de los 5 años de edad. Por tanto, su tratamiento quirúrgico profiláctico debe ser individualizado en función de la sospecha clínica de melanoma y de las consecuencias estéticas y funcionales. En revisiones amplias de biopsias de melanoma se han encontrado NMC pequeños asociados en un 7-8% de los casos. Muchos autores consideran que podrían tener un riesgo de malignización significativo a partir de la segunda década de vida, por lo que recomiendan la vigilancia periódica durante la infancia y la exéresis profiláctica en la pubertad.

Palabras clave: nevus melanocítico congénito, melanosis neurocutánea, melanoma.

CONTROVERSIAL ISSUES IN CONGENITAL NEVI

Abstract. Congenital melanocytic nevi are very common lesions that nevertheless pose many controversial questions. A systematic review of the literature suggests that the risk of developing melanoma on giant congenital melanocytic nevi (GCMN) is lower than previously thought given that, in the most recent series of GCMN, only 2% of patients developed melanoma and most did so before the age of 5 years. Therefore, prophylactic surgery should be considered on an individual basis according to the degree of clinical suspicion of melanoma and the esthetic and functional consequences.

In extensive reviews of series of biopsies of melanoma, small congenital melanocytic nevi have been associated with 7% to 8% of cases. Many authors believe that these might represent a significant risk of malignant conversion from 10 years onwards and so recommend regular control visits during infancy and prophylactic exeresis in puberty.

Key words: congenital melanocytic nevus, neurocutaneous melanosis, melanoma.

Introducción

A pesar de los múltiples artículos que existen referidos al nevus congénito, hay muchas preguntas que aún permanecen sin respuesta: ¿cuál es la incidencia real de melanoma en los nevus congénitos gigantes?, ¿es mayor el riesgo de melanoma en los nevus congénitos pequeños y medianos que en los nevus melanocíticos adquiridos?, ¿qué lesiones

deberían extirparse?, ¿el tratamiento quirúrgico evita por completo el riesgo de transformación maligna?, ¿cuál es el momento más adecuado para la extirpación?, ¿los tratamientos superficiales que no eliminan completamente la lesión alteran su comportamiento biológico, incrementando el riesgo de desarrollo de melanoma?, etc.

La importancia de encontrar una respuesta a estas preguntas reside en que permitiría llegar a un consenso que facilitara el manejo terapéutico de estos pacientes. En este artículo se presenta una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de aclarar algunas de estas cuestiones, examinar de forma crítica las conclusiones, resultados y recomendaciones existentes hasta el momento y proponer nuevos estudios que permitan conocer mejor el pronóstico y significado biológico de estas lesiones.

Correspondencia:
Eduardo Fonseca Capdevila.
Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84.
15006 La Coruña. España.
fonseca@canalejo.org

Aceptado el 17 de julio de 2008.

Revisión

Concepto de nevus melanocítico congénito

Por definición, los nevus melanocíticos congénitos (NMC) son lesiones constituidas por células pigmentadas que se originan durante la ontogénesis y están presentes al nacimiento¹. Actualmente se consideran hamartomas derivados de la cresta neural, producidos por mutaciones postzigóticas que determinan defectos en la migración y/o diferenciación celular².

Histológicamente se diferencian del nevus melanocítico adquirido (NMA) en que:

1. Su tamaño suele ser mayor²⁻⁴.
2. En lesiones de niños pequeños el patrón intraepidérmico a menudo es «lentiginoso», con disposición de las células névicas formando una hilera en la unión dermoepidérmica^{4,5}.
3. Tienen una población melanocítica doble⁶, con: a) un componente epitelioides que adopta una disposición juntural, expande la dermis adventicial y evoluciona con maduración e involución; b) un componente neuro-mesenquimal, con células de apariencia linfocitoide que infiltran más profundamente, llegando a los dos tercios inferiores de la dermis y el tejido celular subcutáneo, se disponen entre los haces de colágeno sueltas o formando hileras (en fila india), tienen una tendencia anexocéntrica, angiocéntrica y neurocéntrica y no muestran fenómenos madurativos ni involutivos^{2,4,5,7}.

Sin embargo, algunas lesiones con estas características se hacen ostensibles clínicamente después del nacimiento, por lo que puede ser preferible la denominación «patrón de NMC»^{4,7,8}. Algunos autores se han referido a este subgrupo de nevus como «NMC tardíos», siendo detectables casi siempre antes de los 2 años de vida².

Por el contrario, algunas lesiones con patrón de NMA denominadas «nevus de aparición temprana o precoz» pueden estar presentes en el momento del nacimiento, lo que justifica también la designación de «patrón de NMA».

Los NMC se han clasificado según su tamaño utilizando varios métodos arbitrarios: superficie, relación con otras estructuras como la palma de la mano, diámetro mayor y dificultad para la exéresis quirúrgica². Actualmente se emplea la clasificación propuesta por Kopf⁹: NMC pequeños (< 1,5 cm), medianos (> 1,5 m ≤ 20 cm) y gigantes (≥ 20 cm).

Además de estos tres tipos de NMC existen algunas variantes especiales. El término «NMC en vestimenta» se utilizó clásicamente para referirse a los NMC gigantes (NMCG) con un diámetro mayor superior a 40 cm y situados en el tronco¹. El «NMC dividido del párpado»

(*kissing nevus*) afecta a las porciones adyacentes del párpado superior e inferior del ojo, de tal forma que al cerrar los ojos parece una lesión única. Estos NMC se forman entre la novena y la vigésima semana de gestación, cuando los párpados todavía están fusionados⁷.

Aunque los NMCG se distinguen fácilmente del resto por su tamaño, los NMC pequeños pueden ser muy similares a los NMA^{2,3,7}. Además, en los NMC pequeños pueden no observarse todas las características histológicas típicas^{3,8}. Clínicamente, los NMC son lesiones ovaladas, con límites bien definidos y superficie lisa, rugosa, papular, verrugosa o cerebriiforme⁷. Con la edad aparece pelo oscuro y grueso, tienden a oscurecerse y pueden desarrollar nódulos en su superficie⁷.

Los NMC pueden estar asociados a varios síndromes, especialmente los NMCG. Se han descrito casos de síndrome de Carney, síndrome del nevus epidérmico, neurofibromatosis tipo I, síndrome de envejecimiento prematuro, rafe espinal oculto, escoliosis, atrofia, asimetría, elefantiasis e hipertrofia de huesos del cráneo^{7,10-12}. La melanosis neurocutánea (MeNC) o melanocitosis leptomenígea es un síndrome congénito infrecuente que se caracteriza por la asociación de: a) un NMC gigante (> 20 cm en un adulto, > 9 cm en el cuero cabelludo o > 6 cm en el cuerpo de un niño) o más de tres NMC pequeños asociados con melanosis o melanoma meníngeo; b) ausencia de melanoma cutáneo (excepto en pacientes con lesiones meníngeas benignas demostradas histológicamente); y c) ausencia de melanoma meníngeo (excepto en pacientes con lesiones cutáneas benignas demostradas histológicamente)¹³.

Prevalencia

Estimar la prevalencia del NMC es difícil, porque las diferencias entre NMC pequeño y NMA no están bien definidas y existen múltiples patrones histológicos entre los NMC². La prevalencia de NMC confirmados histológicamente varía entre 0,64 y 2,7%².

Se estima que la incidencia de los NMCG es de 1/20.000 recién nacidos vivos¹⁴ y que su prevalencia es 0,005%². Su localización anatómica más frecuente es el tronco, seguida por las extremidades y la cabeza/cuello^{15,16}. Con frecuencia se asocian con múltiples NMC pequeños satélites (76¹⁵-91¹⁷%).

Riesgo de desarrollar melanoma

Aunque en teoría todos los NMC son susceptibles de malignización, la relación entre el riesgo de desarrollar melanoma y el tamaño del nevus continúa siendo un tema controvertido.

Tabla 1. Series de melanoma en la infancia: casos asociados a nevus melanocíticos

Autor	Año	Número de MM	Edad (años)	NMC (%)	NMCG (%)	NMC medianos y pequeños (%)	Seguimiento (meses)
Pratt et al ¹²⁰	1981	31	≤ 21; μ: 14 (0,17-20,75)	12 (38,7%)	ND	ND	ND
Rao et al ¹²¹	1990	33	≤ 20; μ: 12 (0,3-20)	3 (9,1%)	3 (9,1%)	0 (0%)	ND
Mehregan et al ¹²²	1993	6	≤ 14; μ: 9,1 (2-13)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0 (0%)	ND
Tate et al ¹²³	1993	48	≤ 20	5 (10,4%)	1 (2%)	4 (8,4%)	μ: 48 (1-210)
Davidoff et al ¹²⁴	1994	85	≤ 18	2 (2,4%)	2 (2,4%)	0 (0%)	ND
Spatz et al ¹²⁵	1996	60	≤ 16; μ: 10,4 (1-16)	4 (6%)	ND	ND	μ: 60; (0-324)
Naasan et al ¹²⁶	1996	50	≤ 18	4 (8%)	0 (0%)	4 (8%)	ND
Scalzo et al ³⁷	1997	22	≤ 15	ND	ND	0 (0%)	ND
Saenz et al ¹²⁷	1999	40	≤ 18; μ: 15 (3 -17)	15 (37,5%)	2 (5%)	13 (32,5%)	μ: 216 (24-576)
Sander et al ¹²⁸	1999	126	< 20	5 (4%)	0 (0%)	5 (4%)	(51-271)
Gibbs et al ¹²⁹	2000	27	≤ 16	3 (11,1%)	0 (0%)	3 (11,1%)	μ: 62 (5-108)
Schmid-Wendtner et al ¹³⁰	2002	36	≤ 18; μ: 16 (2-17)	8 (22,2%)	8 (22,2%)	0 (0%)	μ: 79,2
Mones et al ¹³¹	2003	11	≤ 10; μ: 5,2 (1-10)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	μ: 19,9 (2-37)
De Sá et al ¹³²	2004	32	≤ 18; μ: 12,63 (0-18)	5 (15,6%)	5 (15,6%)	0 (0%)*	μ: 43,14 (1,71-198,32)
Jafarian et al ¹³³	2005	13	≤ 17; (< 10: 7, ≥ 10: 6)	2 (15,4%)	0 (0%)	2 (15,4%)	μ: 26 (7-219)
Ferrari et al ¹³⁴	2005	33	≤ 14; μ: 11 (3-14)	7 (21,2%)	0 (0%)	7 (21,2%)	μ: 122
Total		653		77 (11,8%)	23 (3,52%)	38 (5,81%)	

*En este estudio había 9 niños (28,1%) con nevus melanocíticos pequeños, pero que no tenían relación directa con el melanoma. MM: melanoma; ND: no disponible; NMC: nevus melanocítico congénito; NMCG: nevus melanocítico congénito gigante; μ: media

Nevus congénitos gigantes

Históricamente se ha sobreestimado el riesgo de desarrollar melanoma en NMCG, de tal forma que algunos autores¹⁸ llegaron a considerar que hasta un tercio de los melanomas que aparecían en la etapa prepuberal se originaban sobre NMCG. Para conocer el porcentaje real de melanomas que aparecen sobre NMC en la infancia hemos realizado una revisión de las principales series de melanomas en la infancia recogidas en la literatura, que incluyen un total de 653 melanomas (tabla 1). Sólo en el 11,8% de los casos existía un NMC previo, y en muchos de ellos este dato se obtenía retrospectivamente de la historia clínica y no del estudio histopatológico. De estos, un 3,52% se asociaba a NMCG y un 5,8% a NMC medianos o pequeños (relación 5:3).

Esta sobreestimación del riesgo de malignización se debe probablemente a que existía un sesgo de infrarregistro de los NMCG que no desarrollaban melanoma^{19,20} y a que muchos NMCG que desarrollaban proliferaciones melanocíticas atípicas se diagnosticaban erróneamente como melanomas^{21,22}.

Existen dos tipos de proliferaciones benignas que pueden aparecer sobre los NMC: los nódulos proliferativos (NP) y las lesiones hamartomatosas²². Los NP tienen un comportamiento biológico benigno²³, sobre todo si aparecen en el periodo neonatal. Sin embargo, existe cierta controversia acerca de si los pacientes con NP tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma⁷.

Clínicamente se distinguen dos tipos de NP²²:

1. NP pequeños (< 1 cm), que suelen estar presentes en el momento del nacimiento, pero pueden aparecer a lo largo de toda la vida, sobre todo durante la infancia. Suelen estar cubiertos por epidermis intacta y su color varía del rosa pálido al marrón oscuro²². Histológicamente se corresponden con «NP benignos» o «expansivos», hiper-celulares, bien circunscritos, compuestos por células epiteloides grandes²². Los datos que permiten distinguirlos de un melanoma es que tienen un bajo índice mitótico y no existe atipia celular, infiltrado inflamatorio o necrosis^{7,22,24}. La transición entre estos nódulos y las células normales del NMC es gradual, a diferencia del melanoma, donde ocurre bruscamente^{22,25}.
2. NP grandes (> 1 cm) que presentan un crecimiento muy rápido inicial, ocasionalmente se ulceran y están muy pigmentados²². Histológicamente se corresponden con «nódulos dérmicos tumorales» y «nódulos subcutáneos»²². Pueden estar compuestos por células monomorfas epiteloides, fusiformes, pequeñas²² o balonzadas²⁶. En ocasiones presentan diferenciación neural, mesenquimal o elementos hamartomatosos, incluyendo adipocitos y cartílago²². Pueden tener un índice mitótico elevado, pero a diferencia del melanoma las mitosis no son atípicas^{22,27}. A veces plantean el diagnóstico diferencial con el nevus azul maligno o el schwannoma epitelioide maligno⁷. En cambio, los auténticos melanomas suelen estar constituidos por células pequeñas, de escaso citoplasma, que recuerdan a los tumores «blásticos»² y presentan mitosis atípicas.

A pesar de su aspecto clínico alarmante inicial, con el tiempo estos nódulos involucionan espontáneamente, su tamaño y su actividad mitótica disminuyen de forma progresiva e incluso pueden llegar a desaparecer por completo^{25,28}.

Otro cambio focal que pueden sufrir los NMC en la infancia es la ulceración, en ausencia de datos clínicos o histológicos de malignidad²⁹.

La disparidad de criterios entre las distintas series de melanomas sobre NMCG ha hecho imposible la realización de metanálisis³⁰ y hasta el momento sólo hay 4 revisiones sistemáticas disponibles^{1,20,30,31}. Hemos ampliado estas revisiones, incluyendo las principales series de NMCG recogidas en la literatura hasta la actualidad (tabla 2). El 46% de los pacientes con NMCG tenían menos de 10 años en el momento del diagnóstico de melanoma y la edad media era de 14,4 años. El riesgo de desarrollar melanoma varía entre 0-10% entre las distintas series (media 1,75%) y la mortalidad fue del 35,2% durante un periodo medio aproximado de seguimiento de 9,2 años.

En la mayoría de los trabajos no se especifica el número total de NMC de la muestra, el tiempo de seguimiento o los casos de melanoma en NMC pequeños o medianos^{30,32}. Tampoco se calcula el riesgo por edad, sexo o localiza-

ción³². Otra dificultad para interpretar los resultados de estas publicaciones es la ausencia de uniformidad y la arbitrariedad en la definición del tamaño de los NMCG, el sesgo de selección de los casos de alto riesgo en hospitales terciarios, la disminución del potencial de malignización tras la exéresis parcial o completa de la lesión, la falta de estudios comparativos prospectivos y la presencia de hallazgos histológicos atípicos durante el periodo neonatal^{15,19-21,30,32,33}.

Algunos autores han propuesto que los NMCG de mayor tamaño³⁴ o que se asocian a un mayor número de lesiones satélites³⁴ tienen un mayor potencial de malignización. También se ha descrito que los NMCG que afectan sólo a una extremidad o a la cabeza tienen menos riesgo de desarrollar melanoma³⁴.

Nevus congénitos medianos

Sahin et al³⁵ realizaron un estudio retrospectivo en 230 NMC medianos, en el que detectaron tres melanomas (1,3%). En una serie de 239 pacientes con NMC medianos³² no se detectó ningún melanoma durante 25 años de seguimiento. Basándose en estos resultados, algunos autores³⁵ sólo aconsejan su exéresis quirúrgica en casos que sean difíciles de vigilar, debido a su localización (cuero cabelludo), que produzcan alteraciones estéticas importantes o en los que se detecten características clínicas atípicas. Otros³⁶, por el contrario, opinan que son series de pequeño tamaño y escaso tiempo de seguimiento, por lo que es imposible establecer conclusiones.

Nevus congénitos pequeños

Algunos autores opinan que el riesgo asociado a los NMC pequeños no es superior al relacionado con los NMA. En una revisión de 22 niños con melanoma diagnosticados en un periodo de 30 años³⁷, no se detectó ningún caso que asentase sobre un NMC previo menor de 5 cm de diámetro. Sin embargo, en la literatura hay varios casos aislados de melanomas que aparecieron sobre NMC pequeños en la infancia^{8,38,39} y en la edad adulta^{40,41}. En una revisión⁴² de 3.922 NMC (146 de ellos gigantes), sólo un paciente con un NMC de 3 × 3 cm desarrolló un melanoma con metástasis y finalmente falleció.

El dilema sobre si la exéresis profiláctica de estas lesiones estaría justificada se planteó por primera vez en 1980^{43,44}. En 1984⁴⁵ se estableció por consenso que la transformación maligna era infrecuente y que sería suficiente realizar controles clínicos periódicos. En 1982 Rhodes et al⁴⁶ realizaron un estudio histológico retrospectivo de 234 melanomas y encontraron hallazgos sugestivos de NMC asociado en el 8% de los casos. En otro grupo de 134 pacientes con melanoma, los sujetos referían un NMC previo en el 56% de los casos⁴⁷. Esto supone un incremen-

Tabla 2. Proporción de casos de melanoma sobre nevus congénitos gigantes y mortalidad asociada

Autores	Año	N.º de NMCG	N.º de MM (% sobre NMCG)	Edad (años)*	Casos de muerte (% sobre NMCG)	Tiempo medio de seguimiento (años)
Greeley et al ¹³⁵	1965	56	6 (10,7%)	1 año, 1 año, 10 años, 10 años, 30 años, 38 años	3 (5,36%)	NA
Lorentzen et al ¹³⁶	1977	151	3 (1,98%)	28 años, 38 años, 40 años	3 (1,99%)	23
Arons et al ¹³⁷	1983	46	0 (0%)	NA	NA	ND (1-17)
Zitelli ¹⁰⁶	1984	6	0 (0%)	NA	NA	1,25
Quaba y Wallace ³³	1986	39	2 (5,13%)	2 años, 6 años	2 (5,13%)	8,6
Hori et al ¹³⁸	1989	154	7 (4,54%)	ND	¿?	ND
Ruiz-Maldonado et al ¹⁰	1992 (P)	80	3 (3,75%)	8 meses, 2,3 años, y 14 años	3 (2,5%)	4,7**
Swedlow et al ³²	1995	33	2 (6,06%)	18 años, 20 años	2 (6,06%)	23,7
Dawson et al ¹³⁹	1996	133	0 (0%)	NA	NA	6,7
Ingordo et al ¹⁴⁰	1997	157	0 (0%)	NA	NA	NA
Egan et al ¹⁵	1998	46	2 (4,35%)	2,7 años, 3,5 años	1 (2,17%)	7,3
Bohn et al ⁹⁸	2000	12	1 (8,3%)	5 años	0 (0%)	ND (1-16)
Foster et al ⁶²	2001	46	0 (0%)	NA	NA	5
Berg y Lindelöf ⁴²	2003	146	0 (0%)**	NA	0 (0%)	10*** (0-21)
Ka et al ²¹	2005	379	0 (0%)	NA	NA	NA (2-6)
Hale et al ³⁴ (incluye Gari et al ⁸⁵ , Marghoob et al ¹⁶ DeDavid et al ³¹ y Bittencourt et al ¹⁷)	2005 (P)	205	3 (1,46%)****	1 mes, 36 años, 52 años	1 (0,49%)	5,3
Bett ^{60,86}	2005, 2006	1.008	19 (1,88%)*****	Nacimiento, nacimiento, 3 meses, 7 meses, 9 meses, 17 meses, 3 años, 4 años, 7 años, 8 años, 9 años, 24 años, 26 años, 34 años, 39 años, 39 años, 58 años, ND	4 (0,40%)	5,6
Chan ²⁹	2006	39	0 (0%)	NA	NA	16,9 (1-38)
Total		2.736	48 (1,75%)		17 (35,2%)	

Modificada de Krengel et al¹ y Watt et al³⁰. MM: melanoma; NA: no aplicable; ND: no disponible; NMCG: nevus melanocítico congénito gigante. *: Edad en el momento de diagnóstico de melanoma; **: En 1989, un paciente fue diagnosticado de *minimal-deviation* melanoma, pero cuando se revisó el caso en 2003 se diagnosticó de nevus melanocítico congénito con una proliferación nodular benigna; ***: mediana; ****: en este estudio se detectaron además 5 melanomas en otras localizaciones (dos en el sistema nervioso central [SNC], uno en el retroperitoneo, uno sobre piel normal y otro de origen desconocido) de los cuales 4 fallecieron; *****: en este estudio se detectaron además 5 melanomas en otras localizaciones (5 en SNC) de los cuales todos fallecieron; (P): estudio prospectivo.

to de 3 a 21 veces el riesgo de desarrollar melanoma a lo largo de la vida, con un riesgo acumulado a los 60 años de entre 0,8 a 4,9%, respectivamente⁴⁷. Posteriormente, Betti

et al⁴⁸ examinaron las biopsias de 190 pacientes con melanoma y encontraron datos sugestivos de NMC en un porcentaje similar (7,8%).

Illig et al⁴⁹ estudiaron 52 casos de melanomas que aparecieron sobre NMC y encontraron que 48 (92,3%) de ellos se habían desarrollado sobre NMC menores de 10 cm. El 61% eran melanomas de extensión superficial y la mayoría se localizaban excéntricamente con respecto al NMC. Al contrario que en los NMCG, ninguno de ellos había aparecido en la etapa prepupal. En una serie de 667 biopsias de melanomas⁵ se detectó un NMC asociado en 57 (8,5%) casos, y todos habían sido diagnosticados en la edad adulta. Teniendo en cuenta estos estudios, muchos autores consideran que el riesgo de malignización de los NMC pequeños es significativo a partir de la segunda década de la vida e incrementa progresivamente con la edad⁵⁰.

Hay autores que consideran que estimar el riesgo de melanoma en los NMC pequeños es difícil. Como comentamos previamente, no existen hallazgos patológicos patognomónicos que permitan distinguir los NMC pequeños de los NMA en todos los casos^{4,32}. En una revisión de 124 melanomas, Harley et al⁵¹ encontraron que el 24% estaban asociados con un nevus preexistente, de los cuales el 55% era adquirido y el 28% correspondía a un NMC pequeño. Sin embargo, en el 17% de los casos no pudieron realizar esta distinción. Para obtener datos fiables y minimizar el sesgo de infradiagnóstico serían necesarios estudios prospectivos desde el nacimiento³².

Histogénesis del melanoma sobre nevus melanocítico congénito

Inicialmente se consideraba que el melanoma podía originarse tanto sobre el componente epidérmico como sobre el componente dérmico de los NMC^{34,52,53}. Posteriormente se propuso que, puesto que la mayoría de los melanomas que aparecen sobre NMCG se ubican en la dermis, debían tener lugar a partir de las células localizadas a ese nivel^{7,54}.

En este tema ha influido de forma decisiva la consideración de lesiones nodulares proliferativas en el seno de los NMCG como signo de malignización, debido a su apariencia histológica, si bien con posterioridad se ha confirmado su comportamiento biológico benigno^{25,28}.

En la actualidad, muchos autores defienden que sólo el componente juntural tiene potencial de malignización⁵⁵ y que sobre el componente dérmico de los NMCG no se desarrollan melanomas, u ocurre de forma excepcional⁵⁶.

Los melanomas que asientan sobre NMC pequeños se originan en la epidermis y recuerdan a un melanoma de extensión superficial o nodular, contiguo a una proliferación melanocítica banal de patrón congénito^{7,49}.

Existen casos descritos de otros tipos de tumores malignos que pueden asentar sobre NMCG, incluyendo el tumor de célula pequeña redondeada pobremente diferenciada, nevus azul celular maligno, diferenciación mesenquimal (rabdomyosarcoma, liposarcoma) y tumor maligno

de células fusiformes con diferenciación a células lamelares («pseudomesneriana»)^{15,57}.

Riesgo de desarrollar melanosis neurocutánea

La MeNC es una complicación infrecuente, con aproximadamente 100 casos recogidos en la literatura hasta el año 2000¹⁶. En el 91% de los casos el nevus se localiza en el eje axial posterior⁵⁸ y en el 78% presenta fenómeno de satelitosis⁵⁸. Al igual que para el melanoma, algunos autores sugieren que los NMCG con un mayor número de lesiones satélites tienen más riesgo de desarrollar MeNC^{34,59}. En una serie de 1.008 pacientes con NMCG o MeNC⁶⁰ se observó que el 7,5% de los que padecían un NMCG en el tronco presentaban MeNC sintomática, frente a tan sólo el 0,8% de los que se localizaban en la cabeza o en una extremidad. En el 87% se observó satelitosis.

Se ha descrito que la prevalencia de MeNC sintomática en pacientes con NMCG es de 11,4%². En los pacientes asintomáticos debe utilizarse la resonancia magnética nuclear (RMN)^{17,58}, que detecta afectación del sistema nervioso central (SNC) desde un 4,5⁶¹ al 30%^{60,62,63} de los casos, según la serie consultada. En el 20% de los casos aparecen alteraciones en el electroencefalograma¹⁰.

En el 66% de los pacientes con MeNC las manifestaciones neurológicas aparecen antes de los 5 años de edad (edad media de presentación: 2 años)⁵⁸. La mayoría se debe a un incremento de la presión intracraneal, producida por la proliferación de melanocitos leptomeníngeos que bloquean la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y su reabsorción en las vellosidades aracnoideas^{13,16,34}. Las más frecuentes son hidrocefalia (3%)⁶⁰, convulsiones (2,7%)⁶¹, papiledema, cefalea, macrocefalia, paresia y retraso mental^{58,61}.

Además, en la MeNC pueden existir síntomas secundarios a otras enfermedades neurológicas asociadas, como tumores intracraneales, hemorragia intracerebral y subaracnoidea y malformaciones de la columna vertebral, como defectos de fusión, lipomas intraespiniales, quistes aracnoideos y siringohidromielia^{12,63}. Existen al menos 13 casos descritos en la literatura de asociación con la malformación de Dandy-Walker^{12,64-75}.

Se estima que la MeNC se asocia a una mortalidad del 92%¹³, secundaria al desarrollo de melanoma o al compromiso neurológico producido por el crecimiento progresivo de los melanocitos en el SNC⁶³. En la mitad de los casos la muerte se produce antes de los 5 años (edad media: 3 años)⁵⁸. En el estudio⁶⁰ previamente citado de 1.008 pacientes con NMCG o MeNC, la mortalidad fue del 45% en aquellos con MeNC sin NMCG asociado, del 2,3% en los que tenían un NMCG en el tronco y del 0%

para los que el NMCG asentaba en la cabeza o en una extremidad.

En pacientes con MeNC pueden aparecer melanomas sobre el NMCG en un 2,5%⁶⁰ y en el SNC entre el 50¹⁷-64%⁵⁸, con una mortalidad asociada del 90⁵⁸-100%¹⁶. En la revisión realizada por DeDavid et al³¹, el 8,4% de los pacientes desarrollaron melanomas en el SNC. Todos los casos estaban diagnosticados de MeNC, tenían un NMCG en el eje axial posterior y el 50% no superaba los 3 años de edad. El 90% de los pacientes fallecieron y cerca del 50% lo hicieron antes de los 5 años de edad.

Tratamiento

El tratamiento de los NMC continúa siendo un tema controvertido. Hasta el momento no existe un consenso acerca de la edad óptima para su exéresis, indicaciones y modalidad terapéutica.

Existen tres tipos de indicaciones planteadas en la literatura⁷⁶:

1. Indicación curativa, en el caso en que se sospeche malignización del NMC.
2. Indicación profiláctica, según el riesgo estimado de desarrollar melanoma.
3. Indicación estética para prevenir las consecuencias de la estigmatización psicosocial que puede conllevar este tipo de lesiones.

El motivo principal para extirpar profilácticamente los NMC es evitar el riesgo de malignización. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento es maximizar la ablación de las células con potencial maligno con las mínimas secuelas posibles⁷⁷⁻⁷⁹.

El tratamiento de los NMC con fines estéticos también es motivo de debate. Algunos autores defienden la exéresis de los NMCG debido a que se trata de lesiones desfigurantes e inestéticas, que pueden desencadenar secuelas psicológicas, y consideran que las cicatrices derivadas del tratamiento son mejor toleradas por los niños que el propio NMC⁷⁷.

Cirugía

La exéresis quirúrgica de los NMC es el método más seguro para eliminar las células con potencial de malignización^{30,80}. La incidencia de melanoma sobre NMC sigue un pico bimodal, por lo que el momento idóneo para realizar la exéresis quirúrgica depende del tamaño de la lesión⁵⁰.

Casi la mitad de los melanomas descritos sobre NMCG aparecen antes de los 5 años, por lo que el tratamiento profiláctico debería realizarse lo antes posible^{55,30,81}. Además, la abstención terapéutica y la vigilancia estrecha es una op-

ción complicada, porque suelen tener una superficie verrugosa y polilobulada, que dificulta la detección precoz del melanoma^{7,82}.

Sin embargo, la implementación de esta recomendación no es sencilla por los siguientes factores:

1. La exéresis completa de los NMCG generalmente requiere múltiples intervenciones quirúrgicas complejas^{19,83} y suele producir un déficit estético o funcional^{30,84}.
2. En ocasiones, el número de lesiones satélites es tan elevado que dificulta obtener piel donante para cubrir con un injerto el defecto quirúrgico¹⁹, y el riesgo de melanoma asociado a dichas lesiones es desconocido⁸⁵.
3. Es necesario considerar el impacto psicosocial de múltiples hospitalizaciones y actos operatorios en el niño y su familia^{19,83}.
4. Algunos autores^{52,53,86} consideran que el tratamiento quirúrgico no elimina completamente el riesgo de desarrollar melanoma en los casos en los que existe MeNC o células que infiltran profundamente hasta la fascia o el músculo.

Si existe alguno de estos factores, el paciente es inoperable o la decisión familiar es mantener una actitud expectante, se recomienda el seguimiento estrecho del paciente, con controles fotográficos cada 3-6 meses hasta los 5 años y posteriormente cada 6-12 meses^{19,83} (fig. 1)

Para disminuir las dificultades técnicas y la morbilidad asociada se han realizado avances técnicos en la reparación del defecto quirúrgico durante las últimas décadas, utilizando expansores tisulares⁸⁷, cultivos epiteliales para obtener autoinjertos⁸⁸ o aloinjertos⁸⁹ y sustitutos dérmicos, epidérmicos o de ambas capas⁹⁰. Los expansores tisulares están especialmente indicados en el cuero cabelludo, puesto que cualquier otra técnica produce áreas de alopecia cicatricial^{91,92}. Aporta la ventaja de que permite la reconstrucción con tejido adyacente al defecto y tiene los siguientes inconvenientes: mayor complejidad técnica, necesidad de varios tiempos quirúrgicos y periodo prolongado hasta la eliminación completa de la lesión (1-6 meses), riesgo de complicaciones (infección, isquemia, seromas, hematomas), incomodidad, dolor o intolerancia psicológica⁹³.

Gosain et al publicaron algoritmos de manejo quirúrgico del NMCG^{90,94}. En situaciones donde la exéresis total de la lesión implicaría una mutilación o una pérdida de función del área afecta, aconsejan la exéresis parcial⁹⁴. En los casos donde el NMC pueda ser extirpado en dos o tres intervenciones, sin afectar las estructuras anatómicas contiguas, recomiendan el tratamiento con escisiones seriadas o en varios tiempos, separadas al menos por un intervalo de 6 meses⁹⁰. En aquellos en los que la exéresis implique más de tres estadios, recomiendan la expansión tisular durante periodos de 3-6 meses⁹⁰. Estos autores defienden la

elección de la técnica quirúrgica en función del área anatómica^{90,94}: en la cabeza recomiendan utilizar colgajos de transposición expandidos desde el área temporal/occipital hacia la línea de implantación del cuero cabelludo, en la cara injertos de piel total expandidos tomados de la fosa supraclavicular, en la parte anterior del tronco abdominoplastia y en la posterior colgajos de transposición o avance expandidos. En las extremidades proximales refieren mejores resultados con colgajos de transposición o pediculados y en las distales con injertos de piel total expandidos⁹⁴.

En cuanto a los NMC pequeños hace dos décadas el 50% de los dermatólogos recomendaba su exéresis precoz y sólo el 27% su seguimiento⁹⁵. Actualmente se considera que el riesgo de malignización durante el periodo prepubebral es muy pequeño, por lo que a menos que se detecten cambios morfológicos en etapas precoces de la vida, o el nevus asiente en localizaciones difícilmente accesibles, se recomienda vigilancia periódica durante la infancia y exéresis profiláctica en la pubertad^{8,50,54,55,82,94} (fig. 2). La dermatoscopia puede ser útil en el seguimiento de los NMC⁹³, pero al contrario que en los NMA, la presencia de bordes policíclicos abruptos no debe ser interpretada como un dato de malignidad⁹⁶.

Siguiendo estas indicaciones, en un estudio retrospectivo⁹⁷ realizado en 2002, que incluyó 192 pacientes con NMC, se demostró que el 40% de los casos habían sido tratados mediante exéresis quirúrgica, y esta fue más precoz cuanto más grande era el tamaño de la lesión. En ningún caso se observó transformación maligna, lo cual puede implicar que las lesiones se extirparon fundamentalmente por motivos estéticos, o puede ser una evidencia indirecta de que el tratamiento quirúrgico realizado a una edad óptima puede disminuir el riesgo de desarrollo de melanoma.

El tema más controvertido es el manejo de los NMC medianos, puesto que no existe suficiente evidencia en la literatura como para adoptar una actitud terapéutica concreta. Algunos autores⁷ recomiendan también su extirpación durante la pubertad, para disminuir el riesgo de malignización con el mínimo riesgo anestésico (fig. 2).

Curetaje, dermoabrasión y láser

Los tratamientos que sólo eliminan el componente superficial de los NMCG (curetaje, *peeling* químico, dermoabrasión y láser) consiguen buenos resultados estéticos, aunque en algunos casos puede observarse una repigmentación focal de la lesión clínica e histológicamente atípica⁹⁸⁻¹⁰⁰. Existe una controversia notable acerca de la seguridad de estas técnicas y su influencia en el desarrollo de melanoma.

En los estudios en los que se realiza una biopsia cutánea tras estos tratamientos habitualmente se observa persistencia de células névicas^{79,91,99-105}. Algunos autores consideran que la eliminación de la porción superficial de la lesión no

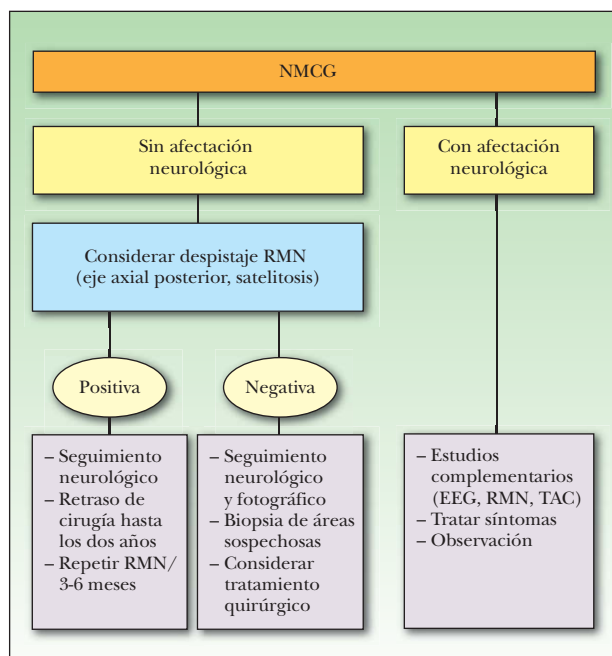


Figura 1. Algoritmo de manejo de los nevus melanocíticos congénitos gigantes (NMCG). Tomada de Marghoob et al¹⁴¹. EEG: electroencefalograma; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.

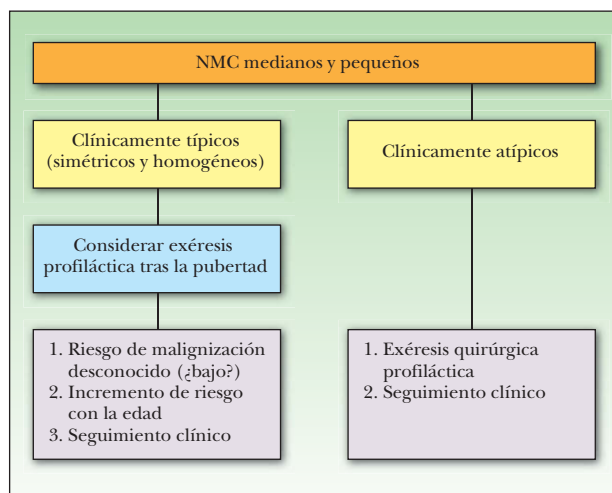


Figura 2. Algoritmo de manejo de los nevus melanocíticos congénitos (NMC) pequeños y medianos. Tomada de Marghoob et al¹⁴¹.

evita el riesgo de malignización^{34,106} y que incluso podría aumentarlo, al destruir la capa que actúa de protección frente a la luz UV¹⁰⁴.

Por otro lado, un estudio reciente⁵⁵ demostró que las células de la unión dermoepidérmica son las que tienen un mayor índice de proliferación y vascularización, por lo que el curetaje no sólo disminuye el riesgo de malignización al

reducir el número de melanocitos de la lesión, sino que además elimina las células biológicamente más «activas». Aunque sólo se han detectado 4 casos de melanoma tras dermoabrasión^{42,86,98,107}, el corto periodo de seguimiento de la mayoría de los pacientes hace imposible establecer conclusiones en cuanto a la seguridad de estas modalidades terapéuticas.

Para eliminar la mayor parte de los melanocitos se recomienda realizar el curetaje en las dos primeras semanas de vida, puesto que en ese periodo existe un plano de clivaje entre la dermis superficial (donde se localizan la mayor parte de los nevocitos) y la dermis profunda^{55,77,91,99,101}. Sin embargo, hay que tener en cuenta los riesgos de la anestesia general en el periodo neonatal⁹⁹.

La dermoabrasión consigue resultados similares al curetaje durante los primeros 12 meses de vida. Sin embargo, es una técnica más agresiva, causa mayor hemorragia y sólo permite eliminar una porción más superficial del NMC. Esto es debido a que si se sobrepasa la unión dermoepidérmica puede aparecer cicatrización hipertrófica en el 15% de los casos, sobre todo en los NMC dorsales⁷⁶.

También se ha intentado la exéresis de la epidermis y la dermis superficial mediante afeitado, utilizando la misma técnica que para obtener injertos laminares¹⁰⁸. Sin embargo, se han observado cicatrices hipopigmentadas o con pigmentación moteada al realizar esta intervención antes de las 9 semanas de vida⁹².

Hay autores que han empleado *peeling* químico con fenol¹⁰⁹, obteniendo resultados estéticos muy variables. Tiene los inconvenientes de no permitir el estudio histopatológico y el riesgo de toxicidad cardiaca, hepática y renal⁹³.

Se han empleado varios tipos de láser en el tratamiento de NMCG que no eran subsidiarios de exéresis quirúrgica. Los más utilizados fueron el láser de rubí en modo normal (LRMN)¹¹⁰ y el láser CO₂^{78,111}, pero son técnicas dolorosas y con resultados cosméticos impredecibles^{77,110,111}. Actualmente suele emplearse el láser CO₂ ultrapulsado^{112,113} para eliminar las capas de tejido con más concentración de pigmento, permitiendo posteriormente la actuación de láseres más selectivos^{77,100,114,115}. En un estudio realizado en 5 NMC se observó que el láser Q-switched rubí eliminaba más eficazmente las células névicas superficiales que el láser Q-switched Nd:YAG¹⁰². También hay autores que combinan el láser Q-switched rubí con el LRMN, observando la eliminación de un mayor número de melanocitos que al utilizar el LRMN de forma aislada¹⁰³⁻¹⁰⁵. El láser de erbio:YAG se empleó con éxito para el tratamiento de NMCG⁷⁹ y NMC faciales inoperables¹¹⁶. El láser CO₂ también puede utilizarse como complemento al curetaje, para tratar lesiones satélites en las que el plano de disección no está bien definido⁸⁰.

Recientemente se ha demostrado que la utilización de autoinjertos obtenidos por cultivo epidérmico tras el trata-

miento con láser erbio:YAG o curetaje induce una rápida reepitelización y disminuye el riesgo de cicatrización hipertrófica, la formación de tejido de granulación y la estancia hospitalaria⁸⁴.

Tratamiento de la melanosis neurocutánea

Como hemos visto antes, en pacientes con NMCG localizados en el eje axial posterior se recomienda realizar RMN en los primeros 6 meses de vida (antes de que el depósito normal de mielina oculte los depósitos de melanina)¹¹⁷ y controles neurológicos periódicos⁸³ (fig. 1). La edad óptima para la exéresis quirúrgica de los NMC en niños con MeNC también sigue siendo un tema controvertido: aunque la intervención debería posponerse hasta los 2 años en niños asintomáticos con hallazgos de melanocitosis leptomenígea en la RMN, es necesario tener en cuenta que la mayoría de los melanomas que se desarrollan sobre NMCG también aparecen a esta edad⁵⁸.

El tratamiento de la MeNC sintomática es paliativo, fundamentalmente con agentes anticonvulsivantes. En los casos que cursan con hidrocefalia obstructiva se colocan drenajes de derivación de LCR ventrículo-peritoneales⁶¹. Algunos autores han intentado sin éxito el tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia^{118,119}.

Conclusiones

Las conclusiones de esta revisión bibliográfica se resumen en la tabla 3.

1. El riesgo medio de desarrollar melanoma sobre NMCG es aproximadamente del 2%.
2. En un 7-8% de biopsias de melanoma se han encontrado NMC pequeños asociados.
3. El NMC tiene un pico bimodal de incidencia de melanoma: el primero ocurre antes de los 5 años de edad y corresponde a los que aparecen sobre NMCG; el segundo va desde la pubertad a la edad adulta y está en relación con los que aparecen sobre NMC pequeños.
4. Sólo el 11,8% de los casos de melanoma en la infancia se asocian a un NMC previo; de estos, el 3,52% se asociaban a NMCG y el 5,8% a NMC medianos o pequeños (relación 5:3).
5. El tratamiento quirúrgico de los NMCG es un tema controvertido, y debe ser individualizado en función de la sospecha clínica de melanoma y de las consecuencias estéticas y funcionales.
6. Actualmente se considera que el riesgo de malignización de los NMC pequeños durante el periodo prepupal es bajo, por lo que se recomienda vigilancia periódica durante la infancia y exéresis profiláctica en la pubertad.

Tabla 3. Preguntas frecuentes sobre los nevus melanocíticos

	<i>NMC pequeño y mediano</i>	<i>NMCG</i>
¿Cuál es el riesgo de desarrollar melanoma?	Desconocido, pero se han encontrado datos de NMC en el 7-8% de biopsias de melanoma	2%
¿Dónde se inicia el melanoma?	En la unión dermoepidérmica	En la unión dermoepidérmica. ¿Excepcionalmente en la dermis?
¿A qué edad aparece el melanoma?	Durante/tras la pubertad	Antes de la pubertad
¿Quiénes tienen más riesgo de MeNC?	≥ 3 NMC	Localización axial
¿Cuáles son las opciones terapéuticas?	Seguimiento	Seguimiento
	Autoexamen	Autoexamen
	Exéresis profiláctica (postpuberal)	Exéresis profiláctica (precoz)
¿Cuáles son las técnicas disponibles?	Cirugía (simple o en varios tiempos, con injertos o expansores tisulares)	Cirugía (simple o en varios tiempos, con injertos o expansores tisulares) ¿curetaje en periodo neonatal?
¿Cómo se puede diagnosticar precozmente el melanoma?	Examen clínico	Examen clínico
	Dermatoscopia	Palpación
	Seguimiento fotográfico	Seguimiento fotográfico

Modificada de Marghoob et al^{117,141}. MeNC: melanosis neurocutánea; NMC: nevus melanocítico congénito; NMCG: nevus melanocítico congénito gigante.

- Los tratamientos que sólo eliminan el componente superficial de los NMCG (curetaje, dermoabrasión y láser) consiguen buenos resultados estéticos, aunque existe controversia acerca su influencia en el desarrollo de melanoma.
- En pacientes con NMCG localizados en el eje axial posterior se recomienda realizar RMN en los primeros 6 meses de vida y controles neurológicos periódicos para descartar MeNC.

Agradecimientos

A los doctores Félix Contreras Rubio, Jesús Cuevas Santos y Víctor G. Prieto, por sus correcciones y comentarios a este trabajo.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2006;155:1-8.
- Barnhill RL. Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma. 2nd ed. New York: Springer; 2004.
- Elder DE. The blind men and the elephant. Different views of small congenital nevi. *Arch Dermatol.* 1985;121:1263-5.
- Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Melski JW. A histologic comparison of congenital and acquired nevocytic nevi. *Arch Dermatol.* 1985;121(10):1266-73.
- Kaddu S, Smolle J, Zenahlik P, Hofmann-Wellenhof R, Kerl H. Melanoma with benign melanocytic naevus components: reappraisal of clinicopathological features and prognosis. *Melanoma Res.* 2002;12:271-8.
- Reed RJ. Giant congenital nevi: a conceptualization of patterns. *J Invest Dermatol.* 1993;100:300S-12S.
- Tannous ZS, Mihm MC Jr, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:197-203.
- Turchin I, Barankin B, Morelli JG. Myths and misconceptions: the risk of melanoma in small congenital nevi. *Skinmed.* 2004;3:228-9.
- Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1: 123-30.
- Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM, Durán C. Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations. *J Pediatr.* 1992;120:906-11.
- Marghoob AA, Orlov SJ, Kopf AW. Syndromes associated with melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29: 373-90.
- Mena-Cedillos CA, Valencia-Herrera AM, Arroyo-Pineda AI, Salgado-Jiménez MA, Espinoza-Montero R, Martínez-Avalos AB, et al. Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy-Walker complex, complicated by

- melanoma: report of a case and literature review. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:237-42.
13. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24 5 Pt 1:747-55.
 14. Castilla EE, da Graça Dutra M, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol.* 1981;104:307-15.
 15. Egan CL, Oliveria SA, Elenitsas R, Hanson J, Halpern AC. Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: a follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:923-32.
 16. 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(2):170-5.
 17. 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.
 18. Trozak DJ, Rowland WD, Hu F. Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. *Pediatrics.* 1975;55:191-204.
 19. Williams ML, Pennella R. Melanoma, melanocytic nevi, and other melanoma risk factors in children. *J Pediatr.* 1994;124:833-45.
 20. Hernández A, Torreló A. Últimos datos sobre el riesgo de malignización de los nevus melanocíticos congénitos: el debate sobre el tratamiento continúa. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:185-9.
 21. Ka VS, Dusza SW, Halpern AC, Marghoob AA. The association between large congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma: preliminary findings from an Internet-based registry of 379 patients. *Melanoma Res.* 2005;15:61-7.
 22. Leech SN, Bell H, Leonard N, Jones SL, Geurin D, McKee PH, et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol.* 2004;140:83-8.
 23. Mancianti ML, Clark WH, Hayes FA, Herlyn M. Malignant melanoma simulants arising in congenital melanocytic nevi do not show experimental evidence for a malignant phenotype. *Am J Pathol.* 1990;136(4):817-29.
 24. Lowes MA, Norris D, Whitfield M. Benign melanocytic proliferative nodule within a congenital naevus. *Australas J Dermatol.* 2000;41:109-11.
 25. de Vooght A, Vanwijck R, Gosseye S, Bayet B. Pseudo-tumoral proliferative nodule in a giant congenital naevus. *Br J Plast Surg.* 2003;56:164-7.
 26. McGowan JW, Smith MK, Ryan M, Hood AF. Proliferative nodules with balloon-cell change in a large congenital melanocytic nevus. *J Cutan Pathol.* 2006;33:253-5.
 27. Aoyagi S, Akiyama M, Mashiko M, Shibaki A, Shimizu H. Extensive proliferative nodules in a case of giant congenital naevus. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):125-7.
 28. Borbujo J, Jara M, Cortés L, Sánchez de León L. A newborn with nodular ulcerated lesion on a giant congenital nevus. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:299-301.
 29. Chan YC, Giam YC. A retrospective cohort study of Southeast Asian patients with large congenital melanocytic nevi and the risk of melanoma development. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:778-82.
 30. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(7):1968-74.
 31. DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, et al. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36 3 Pt 1:409-16.
 32. Swerdlow AJ, English JS, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:595-9.
 33. Quaba AA, Wallace AF. The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in «large» congenital nevocellular nevi. *Plast Reconstr Surg.* 1986;78:174-81.
 34. Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, Panageas KS, Eichenbaum MS, Marghoob AA, et al. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi—results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol.* 2005;152:512-7.
 35. Sahin S, Levin L, Kopf AW, Rao BK, Triola M, Koenig K, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: a follow-up study. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:428-33.
 36. Otley CC. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:131-2.
 37. Scalzo DA, Hida CA, Toth G, Sober AJ, Mihm MC Jr. Childhood melanoma: a clinicopathological study of 22 cases. *Melanoma Res.* 1997;7:63-8.
 38. Zangari A, Bernardini ML, Tallarico R, Ilari M, Giangiacomi M, Offidani AM, et al. Indications for excision of nevi and melanoma diagnosed in a pediatric surgical unit. *J Pediatr Surg.* 2007;42:1412-6.
 39. Amagai N, Williams CM. Malignant melanoma arising from a small congenital nevus in a black child. *Arch Dermatol.* 1993;129:1215-7.
 40. Paull WH, Polley D, Fitzpatrick JE. Malignant melanoma arising intradermally in a small congenital nevus of an adult. *J Dermatol Surg Oncol.* 1986;12:1176-8.
 41. Hruban RH, Eckert F, Baricevi GB. Melanocytes of a melanocytic nevus in a lymph node from a patient with a primary cutaneous melanoma associated with a small congenital nevus. *Am J Dermatopathol.* 1990;12:402-7.
 42. Berg P, Lindelöf B. Congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2003;13(5):441-5.
 43. Solomon LM. The management of congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 1980;116:1017.
 44. Kirschenbaum MB. Congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 1981;117:379-80.
 45. Consensus conference: Precursors to malignant melanoma. *JAMA.* 1984;251:1864-6.
 46. Rhodes AR, Sober AJ, Day CL, Melski JW, Harrist TJ, Mihm MC Jr, et al. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi. An estimate of association based on a histologic study of 234 primary cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:230-41.
 47. Rhodes AR, Melski JW. Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr.* 1982;100:219-24.
 48. Betti R, Inselvini E, Vergani R, Crosti C. Small congenital nevi associated with melanoma: case reports and considerations. *J Dermatol.* 2000;27:583-90.

49. Illig L, Weidner F, Hundeiker M, Gartmann H, Biess B, Leyh F, et al. Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma. 52 cases, a review, and a new conception. *Arch Dermatol*. 1985;121:1274-81.
50. Crowson AN, Magro CM, Sánchez-Carpintero I, Mihm MC Jr. The precursors of malignant melanoma. *Recent Results Cancer Res*. 2002;160:75-84.
51. Harley S, Walsh N. A new look at nevus-associated melanomas. *Am J Dermatopathol*. 1996;18:137-41.
52. Rhodes AR, Wood WC, Sober AJ, Mihm MC Jr. Nonepidermal origin of malignant melanoma associated with a giant congenital nevocellular nevus. *Plast Reconstr Surg*. 1981;67:782-90.
53. Streams BN, Lio PA, Mihm MC, Sober AJ. A nonepidermal, primary malignant melanoma arising in a giant congenital melanocytic nevus 40 years after partial surgical removal. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:789-92.
54. Sober AJ, Burnstein JM. Precursors to skin cancer. *Cancer*. 1995;75 Suppl 2:645-50.
55. De Raeve LE, Claes A, Ruiter DJ, van Muijen GN, Roseeuw D, van Kempen LC. Distinct phenotypic changes between the superficial and deep component of giant congenital melanocytic naevi: a rationale for curettage. *Br J Dermatol*. 2006;154:485-92.
56. Kaplan EN. Malignant potential of large congenital nevi. *West J Med*. 1974;121:226.
57. Hendrickson MR, Ross JC. Neoplasms arising in congenital giant nevi: morphologic study of seven cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1981;5:109-35.
58. DeDavid M, Orlov SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Wasti Q, et al. Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:529-38.
59. Marghoob AA, Dusza S, Oliveria S, Halpern AC. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol*. 2004;140:171-5.
60. Bett BJ. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of neurocutaneous melanocytosis in 1,008 persons. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:767-77.
61. Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Halpern AC, Marghoob AA. Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:959-65.
62. 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. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:933-41.
63. Frieden IJ, Williams ML, Barkovich AJ. Giant congenital melanocytic nevi: brain magnetic resonance findings in neurologically asymptomatic children. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31 Pt 1:423-9.
64. Kalayci M, Cağavi F, Bayar U, Gül S, Dursun A, Ermis B, et al. Neurocutaneous melanosis associated with Dandy-Walker malformation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148:1103-6.
65. Berker M, Oruckaptan HH, Oge HK, Benli K. Neurocutaneous melanosis associated with Dandy-Walker malformation. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2000;33:270-3.
66. Kadonaga JN, Barkovich AJ, Edwards MS, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy-Walker complex. *Pediatr Dermatol*. 1992;9:37-43.
67. Cáceres A, Trejos H. Neurocutaneous melanosis with associated Dandy-Walker complex. *Childs Nerv Syst*. 2006;22:67-72.
68. Kang SG, Yoo DS, Cho KS, Kim DS, Chang ED, Huh PW, et al. Coexisting intracranial meningeal melanocytoma, dermoid tumor, and Dandy-Walker cyst in a patient with neurocutaneous melanosis. Case report. *J Neurosurg*. 2006;104(3):444-7.
69. Narayanan HS, Gandhi DH, Girimaji SR. Neurocutaneous melanosis associated with Dandy-Walker syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 1987;89:197-200.
70. 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.
71. McClelland S 3rd, Charnas LR, SantaCruz KS, Garner HP, Lam CH. Progressive brainstem compression in an infant with neurocutaneous melanosis and Dandy-Walker complex following ventriculoperitoneal shunt placement for hydrocephalus. Case report. *J Neurosurg*. 2007;107 Suppl:500-3.
72. Chaloupka JC, Wolf RJ, Varma PK. Neurocutaneous melanosis with the Dandy-Walker malformation: a possible rare pathoetiologic association. *Neuroradiology*. 1996;38:486-9.
73. Craver RD, Golladay SE, Warrior RP, Gates AJ, Nelson JS. Neurocutaneous melanosis with Dandy-Walker malformation complicated by primary spinal leptomeningeal melanoma. *J Child Neurol*. 1996;11:410-4.
74. Rufo Campos M, Castro Méndez E, Ruiz del Portal L. Melanosis neurocutánea y síndrome de Dandy Walker. *An Esp Pediatr*. 1998;48:318-20.
75. Green LJ, Nanda VS, Roth GM, Barr RJ. Neurocutaneous melanosis and Dandy-Walker syndrome in an infant. *Int J Dermatol*. 1997;36:356-9.
76. Rompel R, Möser M, Petres J. Dermabrasion of congenital nevocellular nevi: experience in 215 patients. *Dermatology*. 1997;194:261-7.
77. Michel JL. Laser therapy of giant congenital melanocytic nevi. *Eur J Dermatol*. 2003;13:57-64.
78. Reynolds N, Kenealy J, Mercer N. Carbon dioxide laser dermabrasion for giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111:2209-14.
79. Ostertag JU, Quaedvlieg PJ, Kerckhoffs FE, Vermeulen AH, Bertleff MJ, Venema AW, et al. Congenital naevi treated with erbium:YAG laser (Derma K) resurfacing in neonates: clinical results and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006;154:889-95.
80. Michel JL, Laborde-Milaa Roux V, Chavrier Y, Roux V, Metafiot H, Chalencou F, et al. Neonatal curettage of giant congenital nevi. *Ann Dermatol Venerol*. 2000;127:23-8.
81. Valcayo-Peñalba A, Sánchez-Yus E. El melanoma maligno en menores de quince años (MM sub-15). Un problema poco y mal estudiado. *Actas Dermosifiliogr*. 1986;77:717-23.
82. Lefkowitz A, Schwartz RA, Janniger CK. Melanoma precursors in children. *Cutis*. 1999;63:321-4.

83. Schaffer JV. Pigmented lesions in children: when to worry. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:430-40.
84. Whang KK, Kim MJ, Song WK, Cho S. Comparative treatment of giant congenital melanocytic nevi with curettage or Er:YAG laser ablation alone versus with cultured epithelial autografts. *Dermatol Surg*. 2005;31:1660-7.
85. Gari LM, Rivers JK, Kopf AW. Melanomas arising in large congenital nevocytic nevi: a prospective study. *Pediatr Dermatol*. 1988;5:151-8.
86. Bett BJ. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of cutaneous melanoma in 1,008 persons. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:793-7.
87. Bauer BS, Johnson PE, Lovato G. Applications of soft tissue expansion in children. *Pediatr Dermatol*. 1986;3:281-90.
88. Gallico GG 3rd, O'Connor NE, Compton CC, Remensnyder JP, Kehinde O, Green H. Cultured epithelial autografts for giant congenital nevi. *Plast Reconstr Surg*. 1989;84:1-9.
89. Kumagai N, Oshima H, Tanabe M, Ishida H. Treatment of giant congenital nevi with cryopreserved allogeneic skin and fresh autologous cultured epithelium. *Ann Plast Surg*. 1997;39:483-8.
90. Arneja JS, Gosain AK. Giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120:26e-40e.
91. De Raeve LE, Roseeuw DI. Curettage of giant congenital melanocytic nevi in neonates: a decade later. *Arch Dermatol*. 2002;138:943-7.
92. Lawrence CM. Treatment options for giant congenital naevi. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:7-11.
93. Vilar N, Ferrándiz L, Moreno-Ramírez D. Nevo melanocítico congénito. *Piel*. 2006;21:386-94.
94. Gosain AK, Santoro TD, Larson DL, Gingrass RP. Giant congenital nevi: a 20-year experience and an algorithm for their management. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108:622-36.
95. Sweren RJ. Management of congenital nevocytic nevi: a survey of current practices. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:629-34.
96. Braun RP, Calza AM, Krischer J, Saurat JH. The use of digital dermoscopy for the follow-up of congenital nevi: a pilot study. *Pediatr Dermatol*. 2001;18:277-81.
97. Berg P, Lindelöf B. Congenital nevocytic nevi: follow-up of a Swedish birth register sample regarding etiologic factors, discomfort, and removal rate. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:293-7.
98. Bohn J, Svensson H, Aberg M. Dermabrasion of large congenital melanocytic naevi in neonates. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2000;34:321-6.
99. Kishi K, Matsuda N, Kubota Y, Katsube KI, Imanishi N, Nakajima T. Rapid, severe repigmentation of congenital melanocytic naevi after curettage and dermabrasion: histological features. *Br J Dermatol*. 2007;156:1251-7.
100. Waldorf HA, Kauvar AN, Geronemus RG. Treatment of small and medium congenital nevi with the Q-switched ruby laser. *Arch Dermatol*. 1996;132:301-4.
101. Casanova D, Bardot J, Andrac-Meyer L, Magalon G. Early curettage of giant congenital naevi in children. *Br J Dermatol*. 1998;138:341-5.
102. Grevelink JM, van Leeuwen RL, Anderson RR, Byers HR. Clinical and histological responses of congenital melanocytic nevi after single treatment with Q-switched lasers. *Arch Dermatol*. 1997;133:349-53.
103. Kono T, Erçöçen AR, Chan HH, Kikuchi Y, Nozaki M. Effectiveness of the normal-mode ruby laser and the combined (normal-mode plus q-switched) ruby laser in the treatment of congenital melanocytic nevi: a comparative study. *Ann Plast Surg*. 2002;49:476-85.
104. Duke D, Byers HR, Sober AJ, Anderson RR, Grevelink JM. Treatment of benign and atypical nevi with the normal-mode ruby laser and the Q-switched ruby laser: clinical improvement but failure to completely eliminate nevomelanocytes. *Arch Dermatol*. 1999;135:290-6.
105. Kono T, Erçöçen AR, Nozaki M. Treatment of congenital melanocytic nevi using the combined (normal-mode plus Q-switched) ruby laser in Asians: clinical response in relation to histological type. *Ann Plast Surg*. 2005;54:494-501.
106. Zitelli JA, Grant MG, Abell E, Boyd JB. Histologic patterns of congenital nevocytic nevi and implications for treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:402-9.
107. Zutt M, Kretschmer L, Emmert S, Haenssle H, Neumann C, Bertsch HP. Multicentric malignant melanoma in a giant melanocytic congenital nevus 20 years after dermabrasion in adulthood. *Dermatol Surg*. 2003;29:99-101.
108. Sandsmark M, Eskeland G, Ogaard AR, Abyholm F, Clausen OP. Treatment of large congenital naevi. A review and report of six cases. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1993;27:223-32.
109. Hopkins JD, Smith AW, Jackson IT. Adjunctive treatment of congenital pigmented nevi with phenol chemical peel. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:1-11.
110. Helsing P, Mørk G, Sveen B. Ruby laser treatment of congenital melanocytic naevi—a pessimistic view. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:235-7.
111. Horner BM, El-Muttardi NS, Mayou BJ. Treatment of congenital melanocytic naevi with CO2 laser. *Ann Plast Surg*. 2005;55:276-80.
112. Kay AR, Kenealy J, Mercer NS. Successful treatment of a giant congenital melanocytic naevus with the high energy pulsed CO2 laser. *Br J Plast Surg*. 1998;51:22-4.
113. Michel JL, Caillet-Chomel L. Traitement par laser CO2 superpulsé des nevus congénitaux géants. *Arch Pediatr*. 2001;8:1185-94.
114. Nelson JS, Kelly KM. Q-switched ruby laser treatment of a congenital melanocytic nevus. *Dermatol Surg*. 1999;25:274-6.
115. Goldberg DJ, Stampien T. Q-switched ruby laser treatment of congenital nevi. *Arch Dermatol*. 1995;131:621-3.
116. Rajpar SF, Abdullah A, Lanigan SW. Er:YAG laser resurfacing for inoperable medium-sized facial congenital melanocytic naevi in children. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:159-61.
117. Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin*. 2002;20:607-16.
118. Rosenthal G, Gomori JM, Tobias S, Diment J, Shoshan Y. Unusual cases involving the CNS and nasal sinuses: Case 1. Primary leptomeningeal melanoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:3875-7.
119. Koch HJ, Roeber S, Zimmermann UW, Schäfer C, Villarrubia V, Kuchelmeister K, et al. Spinal and cerebral leptomeningeal seeding from a melanocytoma of the cerebello-pontine angle. *Wien Med Wochenschr*. 2005;155:360-4.
120. Pratt CB, Palmer MK, Thatcher N, Crowther D. Malignant melanoma in children and adolescents. *Cancer*. 1981;47:392-7.

121. Rao BN, Hayes FA, Pratt CB, Fleming ID, Kumar AP, Lobe T, et al. Malignant melanoma in children: its management and prognosis. *J Pediatr Surg.* 1990;25(2):198-203.
122. Mehregan AH, Mehregan DA. Malignant melanoma in childhood. *Cancer.* 1993;71:4096-103.
123. Tate PS, Ronan SG, Feucht KA, Eng AM, Das Gupta TK. Melanoma in childhood and adolescence: clinical and pathological features of 48 cases. *J Pediatr Surg.* 1993;28:217-22.
124. Davidoff AM, Cirrincione C, Seigler HF. Malignant melanoma in children. *Ann Surg Oncol.* 1994;1:278-82.
125. Spatz A, Ruiter D, Hardmeier T, Renard N, Wechsler J, Bailly C, et al. Melanoma in childhood: an EORTC-MCG multicenter study on the clinico-pathological aspects. *Int J Cancer.* 1996 4;68:317-24.
126. Naasan A, al-Nafussi A, Quaba A. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Scotland, 1979-1991. *Plast Reconstr Surg.* 1996;98:442-6.
127. Saenz NC, Saenz-Badillos J, Busam K, LaQuaglia MP, Corbally M, Brady MS. Childhood melanoma survival. *Cancer.* 1999;85:750-4.
128. Sander B, Karlsson P, Rosdahl I, Westermark P, Boeryd B. Cutaneous malignant melanoma in Swedish children and teenagers 1973-1992: a clinico-pathological study of 130 cases. *Int J Cancer.* 1999 1;80:646-51.
129. Gibbs P, Moore A, Robinson W, Walsh P, Golitz L, González R. Pediatric melanoma: are recent advances in the management of adult melanoma relevant to the pediatric population. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:428-32.
130. Schmid-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Plewig G, et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: an analysis of 36 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:874-9.
131. Mones JM, Ackerman AB. Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. *Am J Dermatopathol.* 2003;25:223-38.
132. de Sá BC, Rezza GG, Scramim AP, Landman G, Neves RI. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: retrospective study of 32 patients. *Melanoma Res.* 2004;14:487-92.
133. Jafarian F, Powell J, Kokta V, Champagne M, Hatami A, McCuaig C, et al. Malignant melanoma in childhood and adolescence: report of 13 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:816-22.
134. Ferrari A, Bono A, Baldi M, Collini P, Casanova M, Pennacchioli E, et al. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics.* 2005;115:649-54.
135. Greeley PW, Middleton AG, Curtin JW. Incidence of malignancy in giant pigmented nevi. *Plast Reconstr Surg.* 1965;36:26-37.
136. Lorentzen M, Pers M, Bretteville-Jensen G. The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1977;11:163-7.
137. Arons MS, Hurwitz S. Congenital nevocellular nevus: a review of the treatment controversy and a report of 46 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1983;72:355-65.
138. Hori Y, Nakayama J, Okamoto M, Nagae S, Taniguchi S, Takayama O, et al. Giant congenital nevus and malignant melanoma. *J Invest Dermatol.* 1989;92 5 Suppl:310S-4S.
139. Dawson HA, Atherton DJ, Mayou B. A prospective study of congenital melanocytic naevi: progress report and evaluation after 6 years. *Br J Dermatol.* 1996;134:617-23.
140. Ingordo V, Gentile C, Iannazzone SS, Cusano F, Naldi L. Congenital melanocytic nevus: an epidemiologic study in Italy. *Dermatology.* 2007;214:227-30.
141. Marghoob AA, Borrego JP, Halpern AC. Congenital melanocytic nevi: treatment modalities and management options. *Semin Cutan Med Surg.* 2003;22:21-32.