



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Revisión

Melanosis neurocutánea: la sinergia entre el dermatólogo y el neurólogo

Johan Conquett Huertas^{a,*}, Karen Mondragón Mina^b, Ana Francisca Ramírez Escobar^a y Paola Vides Arrieta^c

^aDepartamento de Dermatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Cali, Colombia

^bFacultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria Valle del Lili, Cali, Valle del Cauca, Colombia

^cFacultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de junio de 2024

Revisado el 28 de julio de 2024

Aceptado el 26 de agosto de 2024

On-line el xxx

Palabras clave:

Melanosis

Facomatosis

Alteración neurocutánea

Nevo melanocítico

R E S U M E N

La melanosis neurocutánea es una enfermedad congénita, rara, que puede ser benigna o maligna y que se caracteriza por la proliferación de melanocitos en el sistema nervioso central y por la presencia de nevus melanocíticos congénitos gigantes. La presencia de melanosis neurocutánea proviene de una mutación poszigótica somática esporádica, principalmente en el protooncogen NRAS y menos común en BRAF. Para su diagnóstico se requiere de un adecuado examen físico y neurológico completo, así como el empleo de pruebas radiológicas diagnósticas. Existen diversas formas de tratamiento que van desde terapias quirúrgicas y procedimentales diversas, hasta el manejo conservador. El pronóstico en pacientes asintomáticos es impredecible, mientras que en pacientes sintomáticos es pobre, y aunque es una entidad poco frecuente, reconocer su existencia, sus factores de riesgo y su forma de presentación clínica puede impactar en la calidad de vida de los pacientes que la padecen y sus convivientes. Esta enfermedad requiere de un manejo integral por parte de un equipo multidisciplinario, liderado por el dermatólogo y el neurólogo, para así garantizar una atención de calidad y una respuesta oportuna a las necesidades de los pacientes con nevus melanocíticos congénitos.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Neurocutaneous melanosis: The synergy between the dermatologist and the neurologist

A B S T R A C T

Keywords:

Melanosis

Phacomatoses

Neurocutaneous disorder

Melanocytic nevi

Neurocutaneous melanosis is a rare congenital disease that can be either benign or malignant, characterized by the proliferation of melanocytes in the central nervous system and the presence of giant congenital melanocytic nevi. The presence of neurocutaneous melanosis results from a sporadic postzygotic somatic mutation, primarily in the NRAS proto-oncogene and less commonly in BRAF. Diagnosis requires a thorough physical and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: conquett15@gmail.com (J. Conquett Huertas).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2024.08.006>

0213-9251/© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

neurological examination, as well as the use of diagnostic imaging studies. Various treatment approaches range from diverse surgical and procedural therapies to conservative management. The prognosis for asymptomatic patients is unpredictable, whereas symptomatic patients have a poor prognosis. Although it is a rare entity, recognizing its existence, risk factors, and clinical presentation can significantly impact the quality of life of affected patients and their caregivers. This disease requires comprehensive management by a multidisciplinary team, led by a dermatologist and a neurologist, to ensure quality care and timely response to the needs of patients with congenital melanocytic nevi.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La melanosis neurocutánea es una enfermedad congénita, no hereditaria y rara, que se caracteriza por la proliferación aumentada de melanocitos en el sistema nervioso central (leptomeninges u otras zonas), que puede ser benigna o maligna, así como la presencia de nevus melanocíticos congénitos gigantes, ya sea de forma única o asociados con múltiples nevus melanocíticos satélites¹⁻³. Fue descrita por primera vez por Carl J. von Rokitansky en 1861⁴.

Los nevus melanocíticos se clasifican como congénitos o adquiridos⁵. Los nevus melanocíticos congénitos son lesiones que generalmente están presentes al nacimiento, aunque también pueden aparecer durante las primeras semanas o meses de vida⁵. Existen diversas formas de clasificación de los nevus congénitos, que incluyen su diámetro⁶, la clasificación de Krengel et al.⁷, la de Martins da Silva et al. con la regla de las 6B⁸, entre otras, basadas en el sitio y el patrón de aparición en el cuerpo, así como en el desarrollo embriológico⁶, su ubicación, el factor de crecimiento y la superficie corporal ocupada⁵. El riesgo de presentar una melanosis neurocutánea está aumentado en pacientes con más de 20 nevus satélites al nacimiento, nevus gigantes, múltiples nevus medianos⁶, nevus localizados en la región axilar posterior, la presencia de enfermedad leptomeníngea o la asociación con otros síndromes.

La melanosis neurocutánea puede manifestarse de forma asintomática o sintomática. Las manifestaciones cutáneas se deben a la presencia de nevus melanocíticos congénitos benignos, nódulos benignos proliferativos o la transformación maligna de nevus melanocíticos o de nódulos proliferativos¹. Por otro lado, las manifestaciones neurológicas pueden aparecer antes de los 3 años o entre la segunda y tercera década de la vida². Los síntomas suelen ser secundarios al aumento de la presión intracraneal², la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo⁹⁻¹¹, la melanosis del sistema nervioso central¹, el compromiso espinal^{1,2} o la asociación con anomalías del sistema nervioso³.

El diagnóstico requiere de una clínica compatible de análisis de sangre y estudios radiológicos de imagen¹⁰. El tratamiento es variado² y dependerá del grado de afectación de la enfermedad, incluyéndose opciones como el manejo conservador^{1,12}, cirugía profiláctica de nevus melanocíticos^{2,5} o técnicas de legrado superficial^{1,2}. En caso de pacientes sintomáticos se han

planteado medidas de soporte, radioterapia, quimioterapia^{2,11}, inmunoterapia y cuidados paliativos¹⁰.

El pronóstico en los pacientes asintomáticos es impredecible^{1,2}, mientras que en pacientes sintomáticos es pobre^{2,11}. Aunque es una entidad rara, reconocer su existencia, sus factores de riesgo y su forma de presentación clínica puede impactar en la calidad de vida de estos pacientes y sus convivientes, además de establecer directrices para el trabajo interdisciplinario entre especialidades médicas como la dermatología y la neurología.

Nevus melanocíticos congénitos

Los nevus melanocíticos congénitos son lesiones derivadas del neuroectodermo, generalmente presentes al nacimiento o en los primeros meses de vida. Su formación se atribuye a una proliferación y migración anormal de melanoblastos, los cuales se desplazan desde la cresta neural hacia la piel, mucosas, leptomeninges, mesenterio, ojos y oídos⁵. Clínicamente, se manifiestan como lesiones maculares o papulares, planas, heterogéneas, con bordes redondos y bien delimitados, pudiendo o no estar asociados con la presencia de pelo terminal. Su coloración suele ser marrón, aunque el tono final está relacionado con la pigmentación cutánea del recién nacido⁶. Con el tiempo, estos nevus crecen en proporción al desarrollo del paciente y pueden adquirir ciertas características morfológicas como la proliferación nodular¹².

La clasificación de los nevus según su diámetro los divide en: pequeños (menos de 1,5 cm), medianos (entre 1,5 y 20 cm), grandes (más de 20 cm) y gigantes (más de 40 cm)⁶. Krengel et al. han propuesto una clasificación que considera parámetros como la edad proyectada en adultos, rugosidad, color, nodularidad, lesiones satélites, hipertrichosis y localización⁷.

Por otro lado, Martins da Silva et al. han presentado otra clasificación conocida como la regla de las 6B, que se basa en la afectación de diferentes áreas del cuerpo, como la espalda, el traje de baño, la chaqueta, la mama/vientre, las extremidades y todo el cuerpo^{1,8}.

En la literatura existen otras clasificaciones basadas en el sitio y el patrón de aparición en el cuerpo, en el momento de los acontecimientos durante el desarrollo embriológico⁶, en la ubicación y el factor de crecimiento, así como en la superficie corporal ocupada⁵.

Se estima que aproximadamente el 1% de los recién nacidos presenta nevus melanocíticos congénitos, siendo estos en su mayoría pequeños o medianos, ya que los grandes o gigantes son menos frecuentes¹², con una prevalencia de 1 en 20.000–50.000 recién nacidos^{3,12}. De estos pacientes, alrededor del 12% desarrolla melanosis neurocutánea¹.

Fisiopatología de la melanosis neurocutánea

La presencia de nevus melanocíticos congénitos o de melanosis neurocutánea proviene de una mutación poscigótica somática esporádica, principalmente en el protooncogen NRAS y menos común en BRAF^{6,12}. Esta mutación altera diversas vías de señalización¹. También se ha observado un papel patogénico en la sobreexpresión de factores de crecimiento durante la embriogénesis (HGF/SF), lo cual genera nevus pigmentados extensos en la piel y en las leptomeninges del sistema nervioso central¹, una desregulación en estos factores puede explicar lesiones quísticas asociadas de la fosa posterior, como el complejo Dandy-Walker².

Factores de riesgo

Se han identificado varios factores de riesgo asociados con la melanosis neurocutánea, entre los cuales se incluyen la presencia de más de 20 nevus satélites al nacer, nevus gigantes con un diámetro superior a 40 cm y la presencia de múltiples nevus medianos⁶. Los nevus melanocíticos gigantes ubicados en la región axilar posterior, especialmente en la cabeza, el cuello y la línea media, así como un mayor número de nevus satélites, también se han asociado con un mayor riesgo³. La presencia de enfermedad leptomeníngea se considera un factor de riesgo significativo para el desarrollo de melanoma en el sistema nervioso central⁶. Además, la asociación con el síndrome de Dandy-Walker se observa en aproximadamente el 8–10% de los casos, siendo este un factor que se asocia con un pronóstico desfavorable¹⁰. La presencia de hidrocefalia no solo conduce a la aparición temprana de los síntomas, sino que también se correlaciona con una mayor agresividad de la enfermedad, lo que finalmente resulta en un peor pronóstico general¹³.

Presentación clínica

La melanosis neurocutánea puede manifestarse de manera asintomática, aunque entre el 3 y 10% de los pacientes pediátricos pueden presentar síntomas⁹. Las manifestaciones clínicas se dividen en cutáneas y neurológicas.

Las manifestaciones cutáneas incluyen:

- *Nevus melanocítico congénito benigno*: presente desde el nacimiento, único o múltiple, generalmente grande o gigante, hiperpigmentado con hipertrichosis, cubriendo áreas extensas del cuerpo según los patrones de la 6B de Martina et al.¹ (fig. 1).

- *Nódulos proliferativos*: pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer posteriormente, siendo lesiones únicas o múltiples. Se manifiestan como proliferaciones secundarias dentro del nevus melanocítico congénito, ubicados especialmente en regiones de la espalda y la cadera¹ (fig. 2).
- *Transformación maligna de nevus melanocítico o de nódulos proliferativos*: en nevus melanocíticos grandes o gigantes, la incidencia puede llegar al 12%. El riesgo de malignidad está relacionado con la distribución y extensión del nevus, así como con el número de nevus satélites y la localización en la región axial¹.

Las manifestaciones neurológicas, cuando están presentes, generan un pronóstico ominoso con un alto riesgo de mortalidad en la infancia¹. En pacientes sintomáticos neurológicos, los síntomas pueden presentarse en 2 picos: el primero antes de los 3 años con síntomas de aparición aguda debido al aumento de la presión intracraneal, y el segundo, menos común, en la segunda o tercera década, con síntomas leves como cefalea y manifestaciones neuropsiquiátricas^{6,14}.

Dos tercios de los pacientes con síntomas y signos secundarios al aumento de la presión intracraneal pueden experimentar letargo, irritabilidad, vómito persistente, aumento del diámetro de la circunferencia de la cabeza, abultamiento de la fontanela anterior, hidrocefalia, fotofobia y diplopía². La hidrocefalia, presente en 2 tercios de los pacientes, se origina por la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo debido al engrosamiento de las leptomeninges¹¹ o por la obstrucción del foramen del sistema ventricular, la cisterna subaracnoidea o las granulaciones aracnoideas^{9,10}, evitando su reabsorción.

La epilepsia es un síntoma común en todas las edades y se manifiesta por la melanosis del lóbulo temporal, especialmente la amígdala. Las convulsiones pueden ser generalizadas, parciales, mioclónicas o tónico clónicas, siendo raramente focales¹. Además, el compromiso espinal puede generar síntomas de mielopatía, radiculopatía o disfunción vesical o intestinal, presentándose en aproximadamente el 20% de los pacientes^{1,2}. La asociación con anomalías del sistema nervioso, como el síndrome de Dandy-Walker, malformación de Chiari, siringomielia y lisencefalia, también se ha reportado³.

Se ha propuesto hablar de «síndrome de melanosis neurocutánea» en lugar de melanosis neurocutánea, donde se pueden encontrar pacientes con múltiples nevus melanocíticos congénitos asociados con manifestaciones extracutáneas. Estas manifestaciones incluyen rasgos faciales característicos, afectación neurológica y manifestaciones endocrinas⁶. Se clasifica en 3 subtipos: melanocitosis intraparenquimatosas, enfermedad leptomeníngea y nevus melanocítico congénito con otras anomalías neurológicas⁶.

El enfoque para los nevus melanocíticos incluye una historia clínica completa, un examen físico y neurológico detallado, así como la evaluación auditiva y visual. Las herramientas de diagnóstico de apoyo incluyen resonancia magnética cerebral y de columna en pacientes de riesgo, dermatoscopia, microscopia confocal de reflectancia, biopsia de las lesiones y estudios del líquido cefalorraquídeo^{6,10}.



Figura 1 – Paciente con melanosis neurocutánea y nevus melanocítico congénito gigante piloso con distribución en «pantalón». Nótese los numerosos nevus melanocíticos distribuidos en todo el cuerpo. A) Vista anterior. B) Vista posterior. C) Vista de región facial y tronco superior observándose múltiples nevus melanocíticos congénitos de tamaños múltiples.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la melanosis neurocutánea se requiere realizar una historia clínica completa, un examen físico y neurológico detallado, así como una evaluación auditiva y visual. Se emplean diversas ayudas diagnósticas, entre las cuales se incluyen la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral y de columna en pacientes de riesgo, la dermatoscopia y la microscopia confocal de reflectancia. Además, se realiza la biopsia de las lesiones y estudios del líquido cefalorraquídeo^{6,10}.

A lo largo de la historia se han propuesto criterios diagnósticos. En 1991, Kadonaga et al. distinguieron la melanosis neurocutánea de una posible aparición simultánea

de melanoma primario y metastásico e introdujo nuevos criterios, actualmente aceptados^{4,15}: a) presencia de nevus melanocíticos congénitos grandes (iguales o mayores de 20 cm de diámetro mayor en adultos o su proporción, de 9 cm en la cabeza o 6 cm en el resto del cuerpo en neonatos y lactantes) o múltiples (al menos 3 lesiones) asociados a melanosis o melanomas meníngeos. b) Ausencia de melanoma cutáneo, excepto en pacientes con lesiones meníngeas histológicamente benignas. c) Ausencia de melanoma meníngeo, excepto en pacientes con lesiones cutáneas histológicamente benignas.

En la revisión literaria se observa que los criterios previos no distinguen entre nevus grandes y gigantes. Por lo tanto, varios autores utilizan ambos términos de manera indistinta en la actualidad¹. La confirmación del diagnóstico aún se basa en hallazgos histológicos, a menudo solo después de la autopsia².

La RNM es una prueba más sensible que la tomografía computarizada para la detección de melanina y la evaluación de las leptomeninges. Además, es útil para aumentar la sensibilidad del diagnóstico y guiar el tratamiento adecuado, aunque no permite distinguir entre lesiones benignas o malignas⁹. La RMN brinda un diagnóstico presuntivo al mostrar hiperintensidad en T1-WI o hipointensidad en T2-WI en el parénquima cerebral y/o lesiones leptomeníngeas difusas, reflejando el depósito de melanina o la proliferación melanocítica^{2,11}. Se recomienda realizarla durante los primeros 6 meses de vida antes de la mielinización, ya que esta última oscurece la melanina^{6,14}.

La melanosis puede manifestarse en cualquier parte del sistema nervioso central, pero predomina en la amígdala, el puente, el tálamo y el cerebelo^{11,16}. Aunque se han descrito casos sin anomalías en la RMN, pero con depósito de melanina en estudios histopatológicos, una imagen normal no excluye la presencia de melanosis neurocutánea¹¹. La RMN puede utilizarse como predictor de resultados clínicos en pacientes con melanosis neurocutánea, recomendándose su



Figura 2 – Paciente con nevus melanocítico congénito mediano ubicado en zona temporal izquierda. Nótese en región central un nódulo proliferativo con ulceración hacia su polo inferior.

empleo en aquellos con presencia de síntomas o en pacientes asintomáticos con características de alto riesgo de resultados ominosos⁶.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe hacerse con cuadros como: meningitis, hemorragia subaracnoidea¹⁰, nevus melanocíticos congénitos sin asociación con el sistema nervioso central, progonoma (o tumor odontogénico calcificante), melanoma primario de leptomeninge o melanoma cutáneo metastásico y otros tumores del SNC. Establecer un diagnóstico diferencial exhaustivo es crucial para garantizar una evaluación precisa y un enfoque terapéutico adecuado.

Tratamiento

El tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la melanosis neurocutánea es un tema controvertido².

Algunos especialistas respaldan la cirugía profiláctica de los nevus gigantes con el objetivo de reducir el riesgo de malignidad, asumiendo que la transformación maligna ocurre dentro del nevus y buscando mejorar la apariencia cosmética^{2,5}. Esta cirugía se realiza en los primeros años de vida, aprovechando la mayor elasticidad y flexibilidad de la piel en esa etapa⁶. Sin embargo, desde una perspectiva estética, la cirugía puede dar lugar a cicatrices queloides, desfiguración de la piel, oscurecimiento del nevus restante, aumento del diámetro de la lesión, riesgos quirúrgicos, limitaciones funcionales y prurito intratable³. La complejidad de la cirugía puede variar según factores como las preferencias familiares, el tamaño de las lesiones, su ubicación, la edad de presentación y el estado general. Por todo ello, la cirugía de estos nevus va quedando en desuso³.

Además de la cirugía, se han propuesto otras técnicas de legrado superficial cuando la cirugía de resección no es posible, como dermoabrasión, láser, crioterapia, electrocirugía, terapia de radiación y legrado^{1,12}.

Por otro lado, algunas corrientes abogan por un enfoque conservador y la observación, argumentando que la cirugía conlleva riesgos inherentes y no reduce el riesgo de melanoma ni mejora la expectativa de vida^{1,12}.

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, se han descrito diversas medidas, como la terapia en pacientes sintomáticos y tratamientos farmacológicos experimentales, incluidas terapias biológicas como el trametinib o vemurafenib^{1,2}. En casos de melanosis neurocutánea con hidrocefalia asociada, se considera prioritaria la inserción de una válvula de derivación ventriculoperitoneal en pacientes sintomáticos, con la posibilidad de casos de diseminación metastásica al peritoneo^{1,10}. En pacientes con epilepsia, se ha descrito la lobectomía temporal o hipocampectomía para mejorar la calidad de vida, aunque puede no ser eficaz en la melanosis multifocal¹⁰. Otros enfoques médicos incluyen el uso de anticonvulsivantes, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y cuidados paliativos^{2,10,11}.

Pronóstico

El pronóstico en pacientes asintomáticos es impredecible^{1,2}. Por el contrario, en pacientes sintomáticos el pronóstico es pobre, ya que aproximadamente la mitad fallecen en los 3 años posteriores a la aparición de síntomas neurológicos^{2,11}. Investigaciones más recientes han sugerido que en pacientes con melanosis parenquimatosa aislada, esta no se considera maligna, incluso cuando el paciente presenta síntomas¹⁶. Se destaca un peor pronóstico en los casos asociados con el síndrome de Dandy-Walker, ya que se considera un marcador de infiltración del sistema nervioso central y confiere un riesgo aumentado de transformación maligna^{2,10}. Es crucial tener en cuenta estos factores para una evaluación precisa del pronóstico y la planificación del manejo clínico.

Conclusiones

La melanosis neurocutánea es una condición poco frecuente que requiere un manejo integral por parte de un equipo multidisciplinario, liderado por el dermatólogo y el neurólogo infantil. Este enfoque se centra en la evaluación de las lesiones cutáneas y la coordinación del equipo para llevar a cabo una vigilancia periódica rigurosa. El objetivo es lograr la identificación temprana de cualquier cambio en las lesiones, prevenir posibles complicaciones y evaluar diversos aspectos, como la calidad de vida del paciente y sus familiares, así como abordar preocupaciones emocionales y conductuales, entre otros^{5,12}. Este enfoque integral contribuye a garantizar una atención de calidad y una respuesta oportuna a las necesidades de los pacientes con nevus melanocíticos congénitos.

Puntos clave

- La melanosis neurocutánea es una rara enfermedad congénita que se caracteriza por la proliferación de melanocitos en el sistema nervioso central y la presencia de nevus melanocíticos congénitos gigantes.
- Los nevus melanocíticos congénitos, pueden ser pequeños, medianos, grandes o gigantes, siendo estos últimos los mayoritariamente asociados a melanosis neurocutánea.
- Esta entidad puede ser asintomática o sintomática, presentando manifestaciones cutáneas benignas o neurológicas graves, como hidrocefalia y epilepsia.
- El diagnóstico se basa en una anamnesis completa, examen físico y neurológico, y estudios de imagen como la resonancia magnética.
- El tratamiento depende del grado de afectación de la enfermedad, ya que puede ser enfocado solo al seguimiento de los nevus en la piel o al manejo de las complicaciones de la melanosis a nivel del SNC.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para incluir las imágenes presentadas.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la realización de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruggieri M, Polizzi A, Catanzaro S, et al. Neurocutaneous melanocytosis (melanosis). *Childs Nerv Syst* 2020;36:2571–2596. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04770-9>.
- Sharouf F, Zaben M, Lammie A, et al. Neurocutaneous melanosis presenting with hydrocephalus and malignant transformation: case-based update. *Childs Nerv Syst* 2018;34(8):1471–1477. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3851-5>.
- Takiya M, Fushimi Y, Sakamoto M, et al. Incidence of neurocutaneous melanosis in Japanese pediatric patients with congenital melanocytic nevi. *Sci Rep* 2023;13(1):16442. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43829-w>.
- Rokitansky J. Ein ausgezeichneter fall von pigment-mal mit ausgebreiteter pigmentierung der inneren hirn- und rckenmarkshute. *Allgem Wien Med Z*. 1861;6:113–116.
- Merchan-Cadavid S, Ferro-Morales A, Solano-Gutierrez E, et al. Giant congenital melanocytic nevus in a pediatric patient: case report. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9(11):e3940. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003940>.
- Farabi B, Akay BN, Goldust M, et al. Congenital melanocytic naevi: an up-to-date overview. *Australas J Dermatol* 2021;62(2):e178–e191. <https://doi.org/10.1111/ajd.13535>.
- Krengel S, Scope A, Dusza SW, et al. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:441–451. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.05.043>.
- Martins da Silva VP, Marghoob A, Pigem R, et al. Patterns of distribution of giant congenital melanocytic nevi (GCMN): the 6B rule. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(4):689–694. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.042>.
- Chen L, Zhai L, Al-Kzayer LFY, et al. Neurocutaneous melanosis in association with large congenital melanocytic nevi in children: a report of 2 cases with clinical, radiological, and pathogenetic evaluation. *Front Neurol* 2019;10:79. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00079>.
- Rahman RK, Majmundar N, Ghani H, et al. Neurosurgical management of patients with neurocutaneous melanosis: a systematic review. *Neurosurg Focus*. 2022;52(5):E8. <https://doi.org/10.3171/2022.2.FOCUS21791>.
- Vanood A, Lee YA, Leleszi E, et al. Symptomatic neurocutaneous melanosis: mild clinical onset in a teenager. *BMJ Case Rep* 2020;13(11):e235772. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235772>.
- Moustafa D, Blundell AR, Hawryluk EB. Congenital melanocytic nevi. *Curr Opin Pediatr* 2020;32(4):491–497. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000924>.
- Bianchi F, Tamburrini G, Colosimo C, et al. Neurocutaneous melanosis in infancy: ¿Always a dismal prognosis? *Turk Neurosurg* 2020;30(4):476–482. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.27908-19.3>.
- El Mabood SA, Wahba Y, Yahia S, et al. Neurocutaneous melanosis is not always a benign disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2020;86(3):335. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_456_18.
- Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(5 Pt 1):747–755. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70115-i](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70115-i).
- Pellino G, Gencarelli J, Bertelli S, et al. Epilepsy in isolated parenchymal neurocutaneous melanosis: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2020;107:107061. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107061>.