

Nevos acrales eruptivos tras quimioterapia en niños afectados de leucemia linfoblástica aguda

J.M.^a Martín Hernández^a, J. Donat Colomer^b, C. Monteagudo Castro^c, R. Fernández-Delgado Cerdá^b, V. Alonso Usero^a y E. Jordá Cuevas^a

Servicios de ^aDermatología, ^bPediatría y ^cAnatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

La aparición repentina de múltiples nevos melanocíticos se ha relacionado fundamentalmente con enfermedades ampollasas cutáneas y con estados de inmunosupresión, especialmente tras trasplante renal alógeno, neoplasias hematológicas, o asociados a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Por este motivo, se ha sugerido que la inmunosupresión favorecería la proliferación de los melanocitos. Describimos 2 casos de niños afectados por una leucemia linfoblástica aguda que, tras recibir quimioterapia, sufrieron una severa polineuropatía motora y la aparición súbita de múltiples nevos melanocíticos, fundamentalmente de localización plantar.

Palabras clave:

Nevus eruptivos. Quimioterapia. Leucemia linfoblástica aguda. Polineuropatía.

ACRAL ERUPTIVE NEVI AFTER CHEMOTHERAPY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Eruptive melanocytic nevi have mainly been associated with blistering cutaneous diseases and with immunosuppression, particularly after renal allograft transplantation, hematological neoplasms, or HIV infection. Thus, immunosuppression has been suggested to increase the possibility of melanocyte proliferation. We report two cases of children with acute lymphoblastic leukemia who, after receiving chemotherapy, developed severe motor polyneuropathy, and sudden onset of multiple melanocytic nevi on the soles.

Key words:

Eruptive nevi. Chemotherapy. Acute lymphoblastic leukemia. Polyneuropathy.

INTRODUCCIÓN

La aparición brusca de múltiples nevos melanocíticos, tanto convencionales como atípicos, es un fenómeno raro que se ha relacionado fundamentalmente con enfermedades ampollasas cutáneas¹⁻³ y con estados de inmunosupresión⁴⁻¹³. Los factores subyacentes que favorecerían la proliferación melanocitaria son aún desconocidos. Describimos 2 casos de niños afectados por una leucemia linfoblástica aguda que, tras recibir quimioterapia, sufrieron una severa polineuropatía motora y la aparición súbita de múltiples nevos melanocíticos, fundamentalmente de localización plantar.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Una niña de 7 años afectada por una leucemia linfoblástica aguda fue remitida por la aparición progresiva durante los últimos meses de varios nevos melanocíticos que se localizaban preferentemente en el tronco y en los pies.

Tras aproximadamente un año de concluir el tratamiento quimioterápico (vincristina, daunorrubicina, ciclofosfamida, metotrexato y citarabina intravenosos; asparaginasa intramuscular; prednisona y mercaptopurina oral; metotrexato, hidrocortisona y citarabina intratecal) comenzaron a aparecer de forma progresiva multitud de nevos melanocíticos en los pies, tanto en las plantas como en las zonas dorsales, y entre los dedos (fig. 1). En menor medida, también presentaba lesiones recientes en el tronco. Dermatoscópicamente, los nevos de las plantas presentaban en su mayoría un patrón paralelo del surco,

Correspondencia: Dr. J.M.^a Martín Hernández.
Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: jmMart@eresmas.com

Recibido en octubre de 2005.

Aceptado para su publicación en mayo de 2006.

mientras que en algunos de los que se localizaban en el tronco se apreciaba una corona periférica constituida por glóbulos (fig. 2).

Histológicamente, la exéresis de uno de los nevos de una planta puso de manifiesto una proliferación melanocítica de unión sin atipia celular.

Aproximadamente 2 años antes de que la erupción de los nevos, la niña había presentado una severa polineuropatía motora axonal que afectó a las piernas, de la que se recuperó tras 5 meses.

Caso 2

Un niño de 4 años de edad afectado de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo fue remitido por la aparición en el último mes de múltiples nevos melanocíticos que se localizaban fundamentalmente en la plantas y en el dorso de los pies. El niño había estado 2 años en tratamiento quimioterápico (vincristina, daunorrubicina, ciclofosfamida, metotrexato, citarabina y epiadriamicina intravenosos; prednisona, mercaptopurina y dexametasona oral; asparaginasa intramuscular; metotrexato, hidrocortisona y citarabina intratecal) y las lesiones comenzaron a aparecer 9 meses después de iniciar el tratamiento. La dermatoscopia de las lesiones acrales mostró un patrón paralelo del surco en la mayoría de las mismas. El estudio histológico de un nevo extirpado de la planta de un pie puso en evidencia una proliferación melanocítica de unión, con nidos desprovistos de atipia celular o arquitectural significativa (fig. 3).

Aproximadamente 18 meses antes de que aparecieran los nevos, el niño había presentado de forma progresiva una severa polineuropatía motora axonal, con disminución de la fuerza en ambas piernas y dificultad a la marcha que finalmente provocó una imposibilidad de mantener la bipedestación, de la que se recuperó 3 meses después.

DISCUSIÓN

La aparición repentina de múltiples nevos melanocíticos se ha descrito fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos⁴⁻¹³, especialmente en trasplantados renales⁴⁻⁵, aunque también en pacientes con neoplasias hematológicas⁶⁻⁹, o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁰. En algunos de estos casos, junto a la aparición de los nevos también se ha descrito el desarrollo de melanomas⁵. Por otro lado, los nevos melanocíticos eruptivos también se han relacionado con enfermedades inflamatorias de la piel, fundamentalmente con aquellas que provocan la formación de ampollas, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica o el eritema multiforme ampolloso¹⁻³.

En el caso de los pacientes inmunodeprimidos, llama la atención que un elevado porcentaje de estas lesiones aparezcan en zonas acrales, particularmente en palmas y plantas, hecho que es especialmente patente en niños y adolescentes^{7,13}. Así mismo, el número de lesiones es



Figura 1. Nevos melanocíticos localizados preferentemente entre los dedos de los pies.



Figura 2. Imagen dermatoscópica de un nevo del tronco que muestra un anillo de glóbulos en la periferia de la lesión.

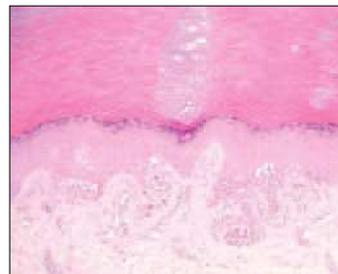


Figura 3. Histológicamente se aprecia una proliferación melanocítica de unión, con nidos sin atipia celular, en una muestra de piel acral con hiperqueratosis. (Hematoxilina-eosina, 40.)

mayor en pacientes que han concluido el tratamiento respecto a los que aún reciben quimioterapia^{7,11}.

Los mecanismos que provocan la aparición brusca de múltiples nevos melanocíticos son desconocidos. La disregulación de factores de crecimiento locales tras un daño epidérmico podría justificar la aparición de nevos

eruptivos tras enfermedades ampollas¹³. En los pacientes inmunodeprimidos, se ha especulado que en individuos genéticamente predispuestos, la alteración de un sistema inmunitario intacto permitiría la rápida proliferación de melanocitos, particularmente en niños y adolescentes, en los que la actividad melanocítica está fisiológicamente incrementada⁴. Otros autores han sugerido que sería la destrucción de linfocitos tumor-específicos por agentes citotóxicos o fármacos inmunosupresores la que conduciría a la formación de nevos atípicos o melanomas⁵. Excepcionalmente, se ha descrito la aparición generalizada de nevos melanocíticos relacionada con crisis convulsivas, por lo que también se ha postulado un mecanismo neurológico como responsable^{6,14}. La severa polineuropatía que presentaron los 2 pacientes fue atribuida a la vincristina, fármaco que usualmente se relaciona con neuropatía periférica¹⁵, aunque generalmente de menor severidad que la que padecieron estos niños. Se da la circunstancia de que de todos los niños afectados por leucemia linfocítica aguda tratados en nuestro hospital con regímenes similares de quimioterapia, tan sólo se ha apreciado la aparición de nevos eruptivos en estos 2 niños, que son también los que presentaron previamente una polineuropatía motora axonal más severa. Por otro lado, los nevos se localizaron preferentemente en los miembros inferiores, lugar donde la polineuropatía fue más patente, lo que sugeriría que el trastorno neurológico junto a la inmunosupresión hayan podido ser los responsables de la aparición de sus nevos, y que por tanto, en algunos individuos el origen de la erupción de los nevos pueda ser multifactorial.

Respecto al predominio de lesiones en localización acral, se ha postulado que debido a las particularidades anatómicas de la piel palmoplantar, rica en glándulas sudoríparas ecrinas y carente de glándulas apocrinas y estructuras pilosebáceas, existiría una respuesta distinta a factores de crecimiento melanocítico como la hormona estimuladora de melanocitos (MSH) que en otras partes de la superficie corporal. El considerable grosor de la piel palmoplantar y el hecho de que sean áreas no habitualmente expuestas minimizaría los efectos de la radiación ultravioleta comparado con otros sitios. Así pues, efectos locales de la MSH u otras hormonas justificarían con mayor consistencia la proliferación melanocítica en áreas palmoplantares¹³.

Los nevos eruptivos muestran un característico patrón dermatoscópico, constituido por un anillo de glóbulos en la periferia del lunar, que se ha descrito hasta en un 80% de las lesiones que se localizan en el tronco^{4,12}. Este hecho tiene una menor trascendencia en el caso de niños y adolescentes, dado que en estos pacientes es habitual hallar nevos en crecimiento que muestran unas características dermatoscópicas similares a las de los nevos eruptivos.

Es conocido que los pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores tienen una susceptibilidad incrementada a la aparición de infecciones y tumores cutáneos, en-

tre los que se encontraría el melanoma⁵. En el caso de pacientes afectados de neoplasias hematológicas, este riesgo es máximo para los pacientes afectados de leucemia mieloide crónica aunque mucho menor para los niños afectados de leucemia linfoblástica aguda. Por tanto, sería recomendable realizar un seguimiento cuidadoso de estos pacientes, al presentar un incremento en el riesgo de padecer melanoma, tanto por la inmunosupresión subyacente, como por el incremento sustancial en el número de sus nevos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kopf A, Grupper C, Baer RL, Mitchell JC. Eruptive melanocytic nevi after severe bullous disease. *Arch Dermatol.* 1977;113:1080-4.
2. Kirby J, Darley C. Eruptive melanocytic naevi following severe bullous disease. *Br J Dermatol.* 1978;99:575-80.
3. Soltani K, Bernstein JE, Lorincz AL. Eruptive melanocytic nevi following erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:503-5.
4. Alaibac M, Piaserico S, Rossi CR, Foletto M, Zacchello G, Carli P, et al. Eruptive melanocytic nevi in patients with renal allografts: Report of 10 cases with dermoscopic findings. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1020-2.
5. Greene M, Young T, Clark H. Malignant melanoma in renal transplant recipients. *Lancet.* 1981;1:1196-9.
6. Richert S, Bloom EJ, Flynn K, Seraly MP. Widespread eruptive dermal and atypical melanocytic nevi in association with chronic myelocytic leucemia: Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:326-9.
7. Hughes BR, Cunliffe WJ, Bailey CC. Excess benign melanocytic naevi after chemotherapy for malignancy in childhood. *BMJ.* 1989;299:88-91.
8. Karrer S, Szeimies RM, Stolz W, Landthaler M. Eruptive melanocytic nevi after chemotherapy. *Klin Padiatr.* 1998;210:43-6.
9. Greene MH, Wilson J. Second cancer following lymphatic and hematopoietic cancers in Connecticut, 1935-82. *NCI Monogr.* 1985;68:191-219.
10. Duvic M, Lowe L, Rapini R, Rodríguez S, Levy ML. Eruptive dysplastic nevi associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 1989;125:397-401.
11. Bogenrieder T, Weitzel C, Scholmerich J, Landthaler M, Stolz W. Eruptive multiple lentigo-maligna-like lesions in a patient undergoing chemotherapy with an oral 5-fluorouracil prodrug for metastasizing colorectal carcinoma: A lesson for the pathogenesis of malignant melanoma? *Dermatology.* 2002;205:174-5.
12. Belloni Fortina A, Piaserico S, Zattra E, Alaibac M. Dermoscopic features of eruptive melanocytic naevi in an adult patient receiving immunosuppressive therapy for Crohn's disease. *Melanoma Res.* 2005;15:223-4.
13. Woodhouse J, Maytin EV. Eruptive nevi of the palms and soles. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:S96-S100.
14. Capetanakis J. Juvenile melanoma disseminatum. *Br J Dermatol.* 1975;92:207-11.
15. Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg DD, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology.* 2005;64:1076-7.