

SINDROMUL NEVILOR ERUPTIVI

ERUPTIVE MELANOCYTTIC NEVI

ANDREEA CĂLUGĂREANU*, MIHAELA BLOJU*, MARA MĂDĂLINA MIHAI*, REMULUS VASILE CATANĂ**,***, CĂLIN GIURCĂNEANU*,***, OLGUȚA ANCA ORZAN*,***

Rezumat

Sindromul nevilor eruptivi (SNE) este definit ca apariția bruscă a unui număr mare de nevi pe parcursul unei perioade scurte de timp, în asociere cu diferite condiții. Cele mai multe cazuri au fost raportate în ultimii 10 ani, probabil din cauza creșterii utilizării terapilor biologice pentru tratamentul psoriazisului, bolilor intestinale inflamatorii, artritei reumatoide și neoplaziilor hematologice cât și din cauza creșterii numărului de transplantate de organ. Acest sindrom a fost descris și în asociere cu alte situații, cum ar fi dermatozele buloase, neoplaziile de organe solide, insulinoterapia, utilizarea analogilor sintetici de α -MSH, SIDA. Patogeneza sindromului nevilor eruptivi nu este încă pe deplin cunoscută. Mai multe teorii încearcă să explice mecanismul care duce la apariția acestui fenomen: alterarea supravegherii imune, factori genetici și efectul direct al medicamentelor. Evoluția SNE este determinată în mare parte de evoluția patologiei asociate. Raportările indică faptul că oprirea imunosupresiei duce la scăderea în dimensiuni a nevilor existenți, cât și la reducerea pigmentării acestora. Leziunile pot să evolueze și către nevi displazici, de aceea, se recomandă o urmărire pe termen lung a acestora. Studii suplimentare în acest scop sunt necesare pentru a înțelege mai bine prognosticul și pentru a stabili conduita terapeutică.

Cuvinte cheie: sindromul nevilor eruptivi, imunosupresie, melanom, terapie biologică.

Intrat în redacție: 29.11.2017

Acceptat: 16.01.2018

Summary

Eruptive melanocytic nevi (EMN) is defined as the sudden development of multiple nevi during a variable time period associated with different conditions. Most cases have been reported in the last 10 years, probably due to increased use of biological therapies and other immunosuppressants for the treatment of psoriasis, intestinal bowel disease, rheumatoid arthritis and hematologic malignancies and due to a rise in organ transplantation. Other associated conditions were also reported such as blistering diseases, solid organ malignancies, insulin therapy, use of α -MSH synthetic analogues, AIDS. The pathogenesis of eruptive melanocytic nevi is not completely understood. Several theories try to explain the mechanism that lead to the development of this condition: altered immune surveillance, genetic factors and a direct effect of medications. The evolution of EMN is mainly determined by the course of the underlying associated condition. Reports show that reverse of immunosuppression leads to a decrease in size and colour fading of the existing nevi. Lesions may also have the potential to evolve into dysplastic nevi, therefore long-term follow-up is recommended. Additional studies are required on this matter to better understand the prognosis and to develop a management strategy.

Key words: eruptive melanocytic nevi, immunosuppression, melanoma, biologic therapies.

Received: 29.11.2017

Accepted: 16.01.2018

* Spitalul Universitar de Urgență Elias, Departamentul de Dermatologie și Alergologie, București.
Elias University Emergency Hospital, Department of Dermatology and Allergology, Bucharest.

** Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Bals", București.
National Institute for Infectious Diseases "Prof. Dr. Matei Bals", Bucharest.

*** Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București.
Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

Introducere

Sindromul nevilor eruptivi este definit ca apariția bruscă a unui număr mare de nevi pe parcursul unei perioade scurte de timp. În prezent nu există un consens în ceea ce privește definiția acestei patologii. Termenul a fost introdus pentru prima dată de către sir Hutchinson în 1868 [1].

Pentru SNE asociat cu administrarea medicamentelor, Perry et al a propus un set de criterii de diagnostic. Prezența a cel puțin unuia din criteriile următoare pe o perioadă de 6 luni definește asocierea dintre sindromul nevilor eruptivi și utilizarea medicamentelor:

- 1) mai mult de 5 nevi melanocitari acrali la orice vârstă
- 2) mai mult de 10 nevi melanocitari în afara sarcinii sau pubertății
- 3) mai mult de 20 de nevi melanocitari apăruiți în cursul sarcinii [2].

Epidemiologie

Apariția SNE a fost raportată în asociere cu mai multe situații, cel mai frecvent fiind descris la pacienții transplantați, aflați sub terapie imunosupresoare (Tabel 1). SNE poate să apară la

Tabel 1. Situații asociate cu sindromul nevilor eruptivi

Imunosupresie	Transplant - renal - de măduvă osoasă Neoplazii - de organe solide (cancer de prostată) - hematologice SIDA
Maladii buloase	Eritem polimorf Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică Pemfigoid bulos Gaz muștar (iperită)
Medicamente	Terapii imunosupresoare - agenți biologici - agenți non-biologici Analogi de MSH Terapia cu insulină
Alte situații	Traumatisme Boala Addison Histiocitoză cu celule Langerhans PUVA terapie
Idiopatic	

Introduction

Eruptive melanocytic nevi (EMN) is defined as the sudden development of multiple nevi during a variable time period associated with different conditions. Currently there is no consensus regarding the definition of this pathology. This term was first introduced by Sir Hutchinson in 1868 [1].

For EMN related to medication use Perry et al proposed a set of diagnostic criteria. The development of at least 1 of the following features during a 6-month period is considered to define the association between eruptive nevi and drug use:

- 1) more than 5 melanocytic nevi on acral surfaces at any age
- 2) more than 10 melanocytic nevi outside pregnancy or puberty
- 3) more than 20 melanocytic nevi in the course of pregnancy or puberty[2].

Epidemiology

Several medical conditions have been reported in association with EMN, most common in transplant recipients undergoing immunosuppressive therapy (Table 1). It can occur at any age

Table 1. Conditions associated with eruptive melanocytic nevi

Immunosuppression	Transplantation - renal - bone-marrow Malignancy - solid organ malignancy (prostatic cancer) - hematologic malignancy AIDS
Blistering diseases	Erythema multiforme Stevens-Johnson syndrome Toxic epidermal necrolysis Pemphigoid epidermolysis bullosa Suflur mustard gas
Medications	Immunosuppressive agents - biologic agents - nonbiologic agents Melanocyte stimulators Insulin therapy
Other medical conditions	Trauma Addison disease Langerhans cell histiocytosis PUVA therapy
Idiopathic	

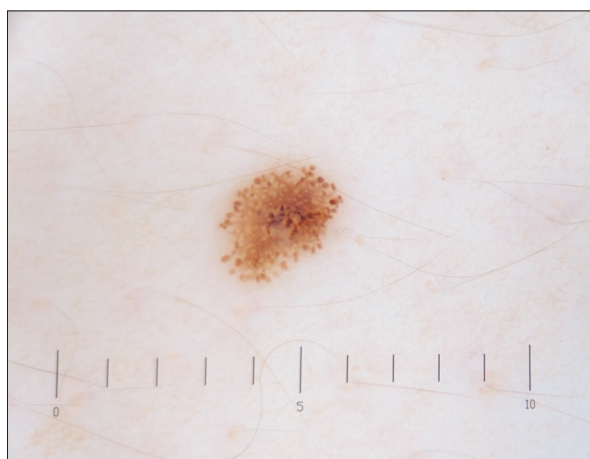


Fig. 1. Globule brune aranjate simetric la periferia leziunilor (aspect dermoscopic)

Fig 1. Dermoscopic image showing brown globules arranged symmetrically at the periphery of the lesion

orice vârstă, iar sexul nu pare să joace un rol important. Incidența mai crescută a fost observată la pacienții cu fototipuri cutanate deschise, iar predispoziția rasială este comparabilă cu cea observată în cazul nevilor melanocitari benigni tipici.

Cele mai multe cazuri au fost raportate în ultimii 10 ani, probabil din cauza creșterii utilizării terapiilor biologice pentru tratamentul psoriazisului, bolilor intestinale inflamatorii, artritei reumatoide și neoplaziilor hematologice cum ar fi limfoamele și leucemiile, cât și din cauza creșterii numărului de transplantate de organ. Un studiu care a urmărit 420 de pacienți transplantați renal aflați sub terapie imunosupresoare postoperatorie a arătat faptul că 10 dintre aceștia (2,4%) au dezvoltat sindromul nevilor eruptivi [3].

Aspecte clinice și dermoscopice

Nevii melanocitari se prezintă clinic ca leziuni bine delimitate, brun-închis până la brun-deschis, în general cu diametrul de 1-3 mm, cu margini regulate. Spre deosebire de nevi melanocitari dobândiți care nu afectează suprafețele acrale, SNE apare, de obicei, la nivelul palmelor și plantelor. De asemenea, pot avea distribuție difuză sau pot fi localizați la nivelul trunchiului și al extremităților proximale ale membrului.

Au fost descrise mai multe aspecte dermoscopice ale SNE. Un studiu realizat pe 10 pacienți cu transplant renal a găsit ca pattern dominant prezența de globule brune aranjate simetric la periferia leziunilor (Fig. 1) [3].

and gender does not seem to play an important role. Higher incidence was observed in lighter skin phototypes and the race predilection is comparable with that of typical acquired benign melanocytic nevi.

Most cases have been reported in the last 10 years, probably due to an increased use of biological therapies for the treatment of psoriasis, intestinal bowel disease, rheumatoid arthritis and hematologic malignancies such as lymphomas and leukaemia and due to a rise in organ transplantation. A study which followed 420 renal transplant recipients undergoing post-operative immunosuppression showed that 10 of them (2,4%) developed eruptive melanocytic nevi [3].

Clinical and dermoscopic features

The melanocytic nevi present clinically as well-circumscribed, light- to dark-brown pinpoint lesions, generally measuring 1-3 mm in diameter, with regular borders. Unlike the common acquired melanocytic nevi which usually spare the acral sites, EMN often develop on palms and soles. They can also show a diffuse pattern or they can be confined to the proximal extremities and the trunk.

Several dermoscopic aspects of EMN have been described. A study on 10 renal allograft patients found that the predominant pattern consists of brown globules arranged symmetrically at the periphery of the lesion (Fig. 1) [3].



Fig. 2. Nevi eruptivi la nivelul toracelui posterior

Fig. 2. Eruptive nevi located on the posterior trunk

La examenul histopatologic, SNE sunt de cele mai multe ori nevi compuși, dar alte diagnostice histopatologice au fost raportate, ca de exemplu nevi displazici [3].

Patogeneză

Patogeneza sindromului nevilor eruptivi nu este încă pe deplin înțeleasă. Mai multe teorii încearcă să explice mecanismul care duce la apariția acestui fenomen.

Un sistem imun competent inhibă proliferarea leziunilor melanocitare. Din moment ce acest fenomen este observat în special la pacienții imunocompromiși, a fost sugerat faptul că alterarea supravegherii imune poate duce la proliferarea melanocitelor prin stimularea mitogenezei de către factori de creștere cum ar fi hormonul melanocito-stimulant (MSH) și factorul stimulant al creșterii melanomului (MGSA) [4]. O a doua teorie sugerează rolul important al factorilor genetici ca de exemplu mutații la nivelul genei BRAF, MGSA sau a altor căi implicate în proliferarea celulară [5]. Nu în ultimul rând, un efect direct al medicamentelor a fost propus ca fiind implicat în apariția SNE [6].

Cazuri de SNE au fost raportate la pacienții cu dermatoze buloase severe (eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, pemfigoid bulos, epidermoliză buloasă) după o perioadă de timp cuprinsă între 3 săptămâni și 3 luni de la debutul acestora [7,8]. Leziunile pot fi localizate sau difuze. Mecanismul este necunoscut, însă unii autori sugerează rolul posibil în patogeneză al dezechilibrului factorilor

On histological examination, EMN most commonly are compound nevi but other histologic diagnosis have been reported such as dysplastic nevi [3].

Pathogenesis

The pathogenesis of eruptive melanocytic nevi is not completely understood. Several theories try to explain the mechanism that lead to the development of this condition.

A normal immunological state inhibits melanocytic proliferative lesions. Since this phenomenon is observed especially in immunocompromised patients it has been suggested that an altered immune surveillance can lead to melanocyte proliferation by allowing growth factors such as melanocyte stimulating hormone (MSH) and melanoma growth stimulatory activity (MGSA) to enhance mitogenic activity [4]. A second theory suggests an important role of genetic factors like mutations in BRAF gene, MGSA or other pathways of cellular proliferation [5]. Thirdly, a direct effect of medications have been proposed to contribute to EMN development [6].

Cases of EMN have been reported 3 weeks to 3 months following the onset of severe bullous dermatoses (erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, pemphigoid epidermolysis bullosa) [7,8]. The lesions can be localized or diffuse. The mechanism is unknown but some authors have suggested that dysregulation of local growth factors after damage of the epidermis could play a

de creștere locală ca urmare a afectării epidermului. Fluidul din leziunile buloase apărute în urma epidermolizei conține niveluri crescute de citokine și alți factori de creștere. Stimularea melanocitelor supraviețuitoare de către acești factori în timpul regenerării epidermice pot conduce la proliferare excesivă cu formarea nevilor melanocitari [9]. De asemenea, și nivelul clivajului epidermic pare să aibă un rol important [7]. Totuși, această ipoteză nu explică dezvoltarea nevilor acrali la pacienții imuno-deprimați.

Hormonul stimulator al melanocitelor (α -MSH) este o citokină derivată din proopiomelanocortină și este sintetizată predominant la nivelul glandei pituitare, dar poate fi sintetizată și la nivelul keratinocitelor și melanocitelor unde are o acțiune paracrină. Rolul α -MSH în procesul de pigmentare cutanată și în imunitatea nespecifică este bine cunoscut. Prin cuplarea cu receptorii pentru melanocortină 1 și 5 (MCR1, MCR5) stimulează sinteza de melanină și crește activitatea tirozinazei, inducând astfel proliferarea melanocitelor [10]. A fost sugerată posibila implicare a α -MSH în dezvoltarea SNE. În literatură, a fost raportat cazul unui bărbat caucazian în vârstă de 40 de ani, cu antecedente de melanom, care a dezvoltat SNE la 3 săptămâni după inițierea tratamentului cu Melanotan II. Melanotan II împreună cu Melanotan I sunt analogi sintetici ai α -MSH, neprobați FDA, folosiți pentru efectul de bronzare, cu scopul de a evita efectele nefaste ale razelor UVB [11]. Există o densitate mai mare a glandelor ecrine la nivel acral, lucru care ar putea explica localizarea mai frecventă a nevilor melanocitari din cadrul SNE la acest nivel, având în vedere expresia crescută a MCR 5 la nivelul acestor glande [4].

SNE se poate asocia cu infecția HIV, conform unui caz raportat al unui pacient de sex masculin în vârstă de 31 de ani. Pacientul fără antecedente personale sau heredocolaterale de leziuni pigmentare a observat, cu o lună anterior diagnosticului de infecție HIV stadiul SIDA, apariția bruscă de nevi pigmentari multipli. După inițierea terapiei antiretrovirale nu s-au mai dezvoltat leziuni noi, iar nevi existenți nu s-au modificat [13].

Sindromul nevilor eruptivi este asociat cu utilizarea mai multor clase de medicamente

role in the pathogenesis. The blister fluid overlying the EMN lesions associated with epidermolysis contains high levels of various cytokines and other growth factors. Residual melanocytes stimulated by these factors during regeneration of the epidermis may lead to excessive proliferation and melanocytic nevus formation [9]. Also the level of epidermal cleavage may play an important role [9]. Nonetheless, this hypothesis does not explain the development of acral nevi in immunosuppressed patients.

Melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) is a proopiomelanocortin-derived cytokine synthesized mainly in the pituitary gland but production can also occur locally in keratinocytes and melanocytes where it has a paracrine action. α -MSH is well known to play a role in skin pigmentation and innate immunity. Upon binding to melanocortin 1 receptor (MCR1) and melanocortin 5 receptor (MCR5) it stimulates melanin production and increases tyrosinase activity, therefore inducing melanocyte proliferation [10]. It has been postulated that α -MSH may be involved in the development of EMN. It has been reported in the literature the case of a 40-year-old Caucasian man with history of melanoma who developed EMN three weeks after initiating treatment with Melanotan II. Melanotan II along with Melanotan I are non FDA approved synthetic analogues of α -MSH used for their effects of producing tanning in order to prevent the deleterious effects of UVB [11,12]. There is a higher density of eccrine glands on the acral sites which could provide an explanation for the most common localization of melanocyte nevi in EMN given their important expression of MCR 5 [4].

A case of a 31 year-old man suggested the association of EMN with human immunodeficiency virus infection. The patient without personal or family history of pigmented lesions, noticed the sudden development of multiple melanocytic nevi during the month preceding the diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome. After initiation of antiretroviral therapy no new pigmented lesion were reported and the existing ones remained unchanged [13].

Eruptive melanocytic nevi can also be associated with the use of several drugs like TNF- α inhibitors (monoclonal antibodies - infliximab,

precum inhibitorii de TNF- α (anticorpi monoclonali - infliximab, proteine de fuziune - etanercept), anticorpii monoclonali anti-CD20 (rituximab), inhibitorii BRAF (vemurafenib, LGX818), inhibitorii de tirozin kinaze (sorafenib, sunitinib), chimioterapeuticele nonbiologice (5-fluorouracil, ciclofosfamida, interferon alfa-2b), analogii de somatostatina (octreotide), alte medicamente imunosupresoare (metotrexat, corticosteroizi, azathioprine, ciclosporină), inhibitorii de calcineurină (tacrolimus), insulină, analogii sintetici de α -MSH [14-18]. Aceste medicamente pot induce proliferarea melanocitelor prin stimulare directă sau indirect, ca o consecință a imunosupresiei produse.

Corticosteroidii au un efect imunosupresiv prin mai multe mecanisme: oprirea ciclului celular în G1, efect reversibil, inhibarea sintezei de citokine (interleukina-1, interleukina-2, interleukina-6, TNF- α , interferonul γ), limfopenie periferică acută, inhibarea sintezei de anticorpi de către plasmocite, stimularea apoptozei limfocitelor. Nu a fost dovedit până în prezent un efect direct al acestor substanțe asupra proliferării melanocitelor. Astfel, dezvoltarea SNE asociată administrării de corticosteroizi este considerată secundară imunosupresiei provocate de aceste medicamente [19].

Inhibarea calcineurinei cu efecte asupra activării limfocitelor T stă la baza acțiunii imunosupresoare a medicamentului tacrolimus, fiind astfel și un posibil mecanism indirect prin care administrarea acestuia se asociază cu SNE. A fost descrisă și o acțiune directă a tacrolimusului asupra melanocitelor constând în stimularea activității tirozinazei, a migrării celulare și în realizarea unui micromediu favorabil creșterii celulare [20].

O altă situație asociată dezvoltării SNE este administrarea de inhibitori BRAF (vemurafenib, dabrafenib, LGX818). Anforth et al au raportat cazul unui pacient cu melanom malign care a dezvoltat SNE după 2 luni de tratament cu LGX818, un inhibitor BRAF de generație nouă [15]. Inhibitorii BRAF reprezintă o clasă de medicamente relativ nouă, fiind aprobată de puțin timp pentru tratamentul mai multor tipuri de patologii neoplazice. Mecanismul apariției acestui efect advers nu este elucidat până în prezent.

circulating receptor fusion protein - etanercept), anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab), BRAF inhibitors (vemurafenib, LGX818), tyrosine kinase inhibitors (sorafenib, sunitinib), various non-biologic chemotherapeutics (5-fluorouracil, cyclophosphamide, interferon alfa-2b), somatostatin analogues (octreotide), other immunosuppressants (methotrexate, corticosteroids, azathioprine, cyclosporine), calcineurin inhibitors (tacrolimus), insulin, α -MSH synthetic analogues [14-18]. It has been hypothesized that these drugs contribute to proliferation of melanocytes by direct stimulation or as a consequence of immunosuppression.

Corticosteroids have an immunosuppressive effect induced by several mechanisms: cell cycle arrest in G1, a reversible effect, inhibition of cytokine production (interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6, TNF- α , interferon γ), acute peripheral lymphopenia, inhibition of antibody synthesis by plasmocytes, promotion of lymphocyte apoptosis. A direct effect on proliferation of the melanocytes has not been yet proven. Thus, it is believed that EMN development in these cases is a consequence of immunosuppression [19].

Inhibition of calcineurin with further effects on T-cell activation explains the immunosuppressive action of tacrolimus, which could be responsible for the indirect effect of this drug that leads to development of EMN. Furthermore, tacrolimus could also act in a direct manner on melanocyte by promoting tyrosinase activation and cell migration and by creating a favourable environmental milieu for cell growth [20].

Another condition associated with the development of eruptive melanocytic nevi is the use of BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib, LGX818). Anforth et al described a case of EMN after the administration of a new-generation BRAF inhibitor (LGX818) for metastatic melanoma. This adverse event was reported after 2 months of therapy [15]. BRAF inhibitors are a relatively new drug class, only recently approved for the treatment of various neoplasms. The reason for this adverse event remains to be studied.

Insulin therapy in a patient with type I diabetes mellitus was believed to induce EMN [21]. In this case insulin was considered to

Terapia insulinică la un pacient cu diabet zaharat de tip I a fost considerată o posibilă cauză pentru SNE [21]. Autorii au considerat că insulina a stimulat secreția în exces de α -MSH, provocând astfel proliferarea melanocitelor.

Evoluție și prognostic

Este importantă diferențierea SNE de alte patologii precum melanomul, metastazele din melanom sau alte tumori melanocitare. Leziunile pot să evolueze și către nevi displazici, de aceea, se recomandă o urmărire pe termen lung a acestora [11].

Evoluția SNE este determinată în principal de patologia cu care se asociază. Cazurile raportate arată că dispariția cauzei de imunopresie (oprirea tratamentului cu medicamente imunopresoare, începerea tratamentului antiretroviral la pacienții cu SIDA) duce la scăderea în dimensiuni și diminuarea pigmentării nevilor existenți [22]. O evoluție similară a fost observată după întreruperea administrării de analogi sintetici de α -MSH [11]. În cazul unui pacient diagnosticat cu cancer de prostată care asocia SNE nu s-a observat apariția de noi leziuni melanocitare, iar cele existente nu s-au modificat la 12 luni după terminarea terapiei bolii neoplazice [23].

Concluzii

Sindromul nevilor eruptivi este o patologie rară, cele mai multe cazuri fiind raportate în ultimii ani, probabil din cauza creșterii utilizării terapiei biologice și a altor tratamente cu efect imunopresor, astfel încât medicii trebuie să cunoască și acest posibil efect advers. Din cunoștințele noastre, până în prezent nu există studii de urmărire pe termen lung a riscului de transformare malignă a nevilor eruptivi. Aceste leziuni pot să evolueze către nevi displazici, de aceea, se recomandă o monitorizare pe termen lung a acestora. Elucidarea patogenezei SNE este în desfășurare, în ciuda existenței unor ipoteze în această privință. Studii suplimentare în acest domeniu sunt necesare pentru o mai bună înțelegere a acestei patologii, inclusiv a factorilor de prognostic, cât și pentru a dezvolta o strategie terapeutică eficientă.

promote excessive α -MSH secretion which could lead to melanocyte proliferation.

Evolution and prognosis

It is important to differentiate EMN from melanoma, melanoma metastases or other melanocytic tumours. Some EMN lesions can evolve into dysplastic nevi [11] such that routine follow-up is warranted for patients with eruptive nevi.

The evolution of EMN is mainly determined by the course of the underlying associated condition. Reports show that reverse of immunosuppression (i.e. discontinuation of immunosuppressive agents, start of antiretroviral therapy in AIDS patients) leads to a decrease in size and colour fading of the existing nevi [22]. Similar evolution was noticed after interrupting the administration of α -MSH synthetic analogues [11]. In a case of a patient diagnosed with prostatic cancer with associated EMN, 12 months after therapy completion, there were no new melanocytic lesion and the existing ones remained stable [23].

Conclusions

EMN is a rare condition and most cases have been reported in recent years, probably due to an increased use of biological and other immunosuppressive therapies for the treatment of various diseases, hence clinicians must be aware of this adverse event. As far as we know, there are no long-term follow-up studies for malignant transformation of EMN. The lesions have the potential to evolve into dysplastic nevi, therefore long-term follow-up is recommended. Although there are several hypothesis, the pathogenesis of eruptive melanocytic nevi remains to be elucidated. Additional studies are required on this matter to gain a better understanding of the prognosis and to develop a management strategy.

Bibliografie/Bibliography

1. James H. Outbreak of a large crop of moles. Remarks as to possible connection with melanosis. *J Cutan Med Dis Skin* 1868; 170-171.
2. Perry BM, Nguyen A, Desmond BL et al. Eruptive nevi associated with medications (ENAMs). *J Am Acad Dermatol* 2016; 1045-1052.
3. Alaibac M, Piaserico S, Rossi CR et al. Eruptive melanocytic nevi in patients with renal allografts: report of 10 cases with dermoscopic findings. *J Am Acad Dermatol* 2003; 1020-1022.
4. Woodhouse J, Maytin EV. Eruptive nevi of the palms and soles. *J Am Acad Dermatol* 2005; S96-S100.
5. Happle R, Koopman RJ. Acral nevi following chemotherapy. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 1990; 331-332.
6. Richert S, Bloom EJ, Flynn K et al. Widespread eruptive dermal and atypical melanocytic nevi in association with chronic myelocytic leukemia: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1996; 326-329.
7. Shoji T, Cockerell CJ, Koff AB et al. Eruptive melanocytic nevi after Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 337-339.
8. Soltani K, Bernstein JE, Lorincz AL. Eruptive nevocytic nevi following erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1979; 503-505.
9. Halaban R, Moellmann G. Proliferation and malignant transformation of melanocytes. *Crit Rev Oncog* 1991; 247-258.
10. Suzuki I, Cone RD, Im S et al. Binding of melanotropic hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis. *Endocrinology* 1996; 1627-1633.
11. Cardones AR, Grichnik JM. alpha-Melanocyte-stimulating hormone-induced eruptive nevi. *Arch Dermatol* 2009; 441-444.
12. Evans-Brown M, Dawson RT, Chandler M et al. Use of melanotan I and II in the general population. *BMJ* 2009; b566.
13. Betlloch I, Amador C, Chiner E et al. Eruptive melanocytic nevi in human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1991; 303.
14. Boussemart L, Routier E, Mateus C et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol* 2013; 1691-1697.
15. Anforth RM, Carlos GR, Scolyer RA et al. Eruptive nevi in a patient treated with LGX818 for BRAF mutant metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2015; 91-94.
16. Bennani-Lahlou M, Mateus C, Escudier B et al. Eruptive nevi associated with sorafenib treatment. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 672-674.
17. Jimenez-Gallo D, Albarran-Planelles C, Linares-Barrios M et al. Eruptive melanocytic nevi in a patient undergoing treatment with sunitinib. *JAMA Dermatol* 2013; 624-626.
18. Lopez V, Molina I, Martin JM et al. Eruptive nevi in a patient receiving cyclosporine A for psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2010; 802-804.
19. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT, Jr. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther* 2007; 187-205.
20. Kang HY, Choi YM. FK506 increases pigmentation and migration of human melanocytes. *Br J Dermatol* 2006; 1037-1040.
21. Kim DH, Lee JS, Koo DW et al. Eruptive melanocytic nevi with satellite lesions following insulin treatment in a girl with type 1 diabetes mellitus. *J Dermatol* 2015; 547-548.
22. Piaserico S, Alaibac M, Fortina AB et al. Clinical and dermatoscopic fading of post-transplant eruptive melanocytic nevi after suspension of immunosuppressive therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 338-340.
23. Mccourt C, Feighery C, Mcintyre G et al. Eruptive nevi in prostate cancer: is this a paraneoplastic phenomenon? *Int J Dermatol* 2013; 212-213.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Spitalul Universitar de Urgență Elias, Departamentul de Dermatologie și Alergologie,
Bd. Mărăști nr. 17, București, România,
tel. +4 021 316 1600
e-mail: calugareanu_andreea@yahoo.com

Correspondance address: Elias University Emergency Hospital, Department of Dermatology and Allergology,
17 Bd. Mărăști, Bucharest, Romania,
tel. +4 021 316 1600
e-mail: calugareanu_andreea@yahoo.com