

CASOS CLÍNICOS

Signo de Leser-Trélat en una paciente con adenocarcinoma de pulmón

Leser-Trélat sign in a patient with pulmonary adenocarcinoma

Salim Mohanna¹, Francisco Bravo², Eduardo Salinas³, Andrés Solidoro⁴.

RESUMEN

El signo de Leser-Trélat es una dermatosis paraneoplásica sumamente infrecuente, caracterizada por la súbita aparición e incremento en tamaño y número de múltiples queratosis seborreicas en asociación a una neoplasia interna. Reportamos un caso en el cual se presentó el signo de Leser-Trélat en una paciente con adenocarcinoma de pulmón.

Palabras clave: Leser-Trélat; Queratosis seborreica; Adenocarcinoma; Pulmón.

SUMMARY

Leser-Trélat sign is a very uncommon paraneoplastic dermatosis, characterized by the abrupt appearance and the rapid increase in size and number of multiple seborreic keratosis in association with an internal malignancy. We report a case of Leser-Trélat sign which occurred in a patient with pulmonary adenocarcinoma.

Key words: Leser-Trélat, Seborreic keratosis; Adenocarcinoma; Lung.

INTRODUCCIÓN

Diversas dermatosis paraneoplásicas, como la tromboflebitis migratoria superficial (signo de Trousseau), la acantosis nigricans (AN), la acantosis palmaris, la hipertrichosis lanuginosa adquirida, la papilomatosis cutánea florida y el signo de Leser-Trélat (LT), han sido descritas en asociación con distintas neoplasias internas, especialmente del tracto gastrointestinal¹⁻⁴.

Una de las entidades más controversiales es el signo de LT, el cual fue descrito como la súbita aparición e incremento en tamaño y número de múltiples queratosis seborreicas (QS) en asociación con una neoplasia

interna. La mayoría de los casos que han sido reportados son adenocarcinomas (especialmente estómago, colon y mamas), en menor número se han reportado casos asociados a linfoma/leucemia, carcinoma de células escamosas y malignidades hematológicas⁵.

A continuación, reportamos un caso en el cual se presentó el signo de LT durante la evolución final de una paciente con adenocarcinoma de pulmón. Asimismo, revisamos el posible mecanismo planteado, la controversia alrededor de este signo en la literatura y la adecuada definición del mismo.

¹ Investigador Asociado, Servicio de Dermatología del Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt", Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Dermatólogo - Patólogo, Servicio de Dermatología del Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt", Universidad Peruana Cayetano Heredia.

³ Médico Internista, Clínica San Felipe.

⁴ Médico Oncólogo, Instituto de Oncología.
Correo electrónico: salim17@yahoo.com

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 78 años de edad a la que se diagnosticó adenocarcinoma de pulmón en noviembre de 2001. El tumor primario se presentó como una lesión sólida de 42 x 27mm, de la parte medial del lóbulo superior, la cual englobaba el bronquio-tronco y tenía adenopatías pretraqueales y retrocavas. El survey metastático fue negativo para enfermedad a distancia, y con el diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado la paciente recibió tratamiento combinado con quimio y radioterapia en forma concurrente a base de paclitaxel, carboplatino y 5 600 cGys aplicados en cinco semanas. La paciente hizo remisión completa de la enfermedad y se mantuvo asintomática, y sin evidencia de recurrencia de la enfermedad hasta mayo de 2003, cuando en un estudio por RMN se descubrió un nódulo de 10mm en el lóbulo frontal del cerebro. Esta lesión evolucionó en forma asintomática, y en el control de junio de 2004, medía 12mm y tenía un leve halo hipodenso periférico, pero sin presentar cuadro neurológico. Sin embargo, la lesión primaria hizo recurrencia local progresando hasta medir 8.5cm en el control de enero de 2005; así mismo, el estudio radiológico del cerebro de esa fecha reveló progreso de la lesión presentando una imagen de 31mm rodeada de edema vasogénico. A los pocos días presentó parálisis de cuerdas vocales y tuvo que ser hospitalizada por una neumonía. Durante la hospitalización comenzó a presentar alucinaciones visuales. La paciente fue dada de alta regresando a su hogar.

En marzo de 2005 presentó la aparición de pequeñas manchas a nivel de abdomen y espalda. Al examen preferente se apreció alrededor de 30 QS monomórficas, de coloración beige claro, distribuidas uniformemente en el abdomen y la espalda baja (**Fotografía 1**). Durante las



Fotografía 1. Se aprecian múltiples queratosis seborreicas monomórficas, de color beige claro, distribuidas en todo el abdomen.

siguientes dos semanas el número de QS fue aumentado progresivamente en número y tamaño, hasta triplicarse. La paciente no presentó zona alguna con AN, ni hubo evidencia de prurito asociado. No hubo historia personal o familiar de problemas endocrinos o de QS. La paciente falleció durante la siguiente semana.

DISCUSIÓN

Edmund Leser (1828 - 1916) estudió leyes en Bonn, luego participó en la guerra Franco-Prusiana, continuando su servicio como oficial de artillería. Comenzó sus estudios de medicina en 1876, en Leipzig, donde obtuvo su doctorado en 1880, antes de convertirse en asistente de Volkmann. Ulysse Trélat (1828 - 1890) terminó sus estudios de bachillerato en 1844 e inmediatamente comenzó los de medicina. Entre 1849 y 1852 fue interno en distintos hospitales de París. Obtuvo el grado de doctor en 1854, y la agregaduría de cirugía en 1857. Ambos, cirujanos europeos, fueron acreditados separadamente por la descripción del signo que lleva sus nombres. Sin embargo, aparentemente estuvieron observando angiomas rubí en pacientes con cáncer y no QS; por lo que el signo de LT sería un nombre erróneo. La primera asociación entre QS y una neoplasia interna fue hecha por Hollander en 1900⁶.

El signo de LT y la AN maligna son consideradas manifestaciones dermatológicas de una neoplasia interna, siendo dermatosis paraneoplásicas infrecuentes¹. La AN se relaciona a diversos síndromes, especialmente al de insulino-resistencia (AN benigna), o al cáncer (AN maligna)¹. El 20% de pacientes con el signo de LT presenta AN concomitantemente o luego de un tiempo⁷, y un 43% presenta prurito asociado^{8,9}. La localización más frecuente suele ser la espalda^{7,9}. En 1996, Schwartz⁵ resumió el tipo y localización de las neoplasias en 86 pacientes con el signo de LT; 51 pacientes presentaron un adenocarcinoma, siendo la localización más frecuente el estómago, luego las mamas y el colon/recto. No hubo casos de adenocarcinoma pulmonar. El resto de pacientes presentaron una amplia gama de neoplasias, incluyendo cinco casos de carcinoma de células escamosas y uno de células pequeñas en pulmón. Sin embargo, cerca del 20% de pacientes reportados en otras series presentaron un linfoma o leucemia. Sólo existe un reporte de adenocarcinoma de pulmón asociado al signo de LT en la literatura³, siendo el nuestro el segundo de este tipo.

Diversas entidades paraneoplásicas, como la hipertrichosis lanuginosa adquirida, ictiosis adquirida, la AN, enfermedad de Cowden, tilosis, papilomatosis cutánea florida y acroqueratosis de Bazex han sido observadas asociadas al signo de LT^{4,10-13}. De todas éstas, la AN y la

papilomatosis cutánea florida se presentan asociadas más comúnmente al signo de LT que cualquier otra entidad paraneoplásica.

Actualmente existe cierta evidencia para una conexión humoral entre varias neoplasias y la aparición de múltiples QS. En 1987, Ellis y cols.¹⁴ identificaron un rol para factores de crecimiento en la producción de síndromes paraneoplásicos cutáneos en un paciente con melanoma, quien también presentó AN, el signo de LT y múltiples acrocordones. Normalmente, los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) están presentes en los queratinocitos basales, y van disminuyendo a medida que los queratinocitos se diferencian en los estratos epidérmicos superiores. Las biopsias tomadas de la AN, las QS y los acrocordones presentaron una intensa tinción para receptores EGF en todos los estratos epidérmicos, salvo el estrato córneo. En contraste, las secciones teñidas con anti-EGF no revelaron el correspondiente incremento de EGF en la epidermis¹⁴. El paciente tuvo fracciones urinarias preoperativas que se tiñeron intensamente para el factor de crecimiento transformador alfa (TGF- α). Esta sustancia es estructuralmente similar al EGF, pero antigénicamente distinta, siendo capaz de unirse al receptor EGF en la epidermis. El TGF- α no se encuentra en las células adultas normales, sino en las células fetales y en células modificadas. Los niveles del TGF- α urinario y receptores EGF epidérmicos disminuyeron prácticamente a valores normales luego de la extirpación del melanoma. Un examen físico luego de cinco meses mostró una disminución en el número de QS en el pecho y de acrocordones en las axilas. La AN disminuyó marcadamente en grosor e hiperpigmentación¹⁴.

En nuestra paciente, el simultáneo y súbito desarrollo de múltiples QS, su monomorfismo y poco grosor, y su proximidad apoyarían una teoría de hiperplasia más que de neoplasia en su histogénesis; muy similar a lo reportado por Heaphy y cols.³. Este concepto es reforzado por los reportes de regresión de las QS en pacientes con el signo de LT, luego de la extirpación u otro tratamiento efectivo de la neoplasia asociada¹⁴. Por lo tanto, un agente circulante (como el TGF- α), de origen tumoral, induciría cambios epidérmicos causando diferentes morfologías hiperplásicas en diferentes regiones cutáneas¹⁴. Así, la zona inguinal, intra-glútea, axilar e inframamaria respondería a esta influencia humoral con la morfología aterciopelada e hiperpigmentada que reconocemos como AN, mientras que las superficies cutáneas más expuestas responderían al mismo factor desarrollando cambios hiperplásicos en la epidermis³. En 1993, Ellis y Yates⁹ postularon que el signo de LT sería el resultado de factores de crecimiento que al llegar a un nivel crítico, causarían la súbita aparición de QS en individuos genéticamente predisuestos.

La controversia alrededor del signo de LT es grande, en parte debido a la alta incidencia de las QS en adultos mayores y su poca conexión con el cáncer. Algunos autores no aceptan que halla una asociación significativa o causal con las QS^{15,16}. Parte de esta confusión resulta del diagnóstico inexacto debido a la errónea tendencia de utilizar arbitrariamente un número de QS como criterio diagnóstico, en vez de enfocarse en lo súbito de su desarrollo. Asimismo, el fracaso de detectar, debido a una evaluación incompleta, una malignidad oculta que se encuentre en el paciente³. La aparición del signo de LT en una mujer de 20 años de edad con sarcoma osteogénico¹⁷, y en un hombre de 22 años de edad con un probable germinoma de la glándula pineal¹⁸, proveen una buena evidencia de la autenticidad del signo de LT debido a lo inusual de las QS en personas jóvenes. La concomitante presencia de otras condiciones paraneoplásicas bien reconocidas como la AN, provee mayor evidencia de la autenticidad del signo, apoyando su clasificación como un síndrome paraneoplásico. Hay reportes de casos ocasionales como el embarazo, ciertas dermatosis inflamatorias y neoplasias benignas, en las que se ha presentado una erupción de QS, estos casos no representarían al signo de LT, sino a hallazgos coincidentales o erupciones transitorias de QS^{15,19-23}. Asimismo, se ha reportado que el agente quimioterapéutico cytarabine causaría una rara reacción de inflamación en QS ya existentes, simulando el signo de LT²⁴. La erupción de QS en pacientes VIH es rara, pero ha sido descrita²⁵.

Debido a todas estas inexactitudes, es importante fijar criterios para una definición exacta y precisa del signo de LT. Se ha propuesto que el "signo de LT" se defina como la aparición súbita e incremento en número y tamaño de múltiples QS pudiendo estar acompañada de prurito y/o AN. De acuerdo a esto, el signo puede estar presente con o sin una neoplasia oculta, y es detectable mediante la historia clínica y el examen físico. El término "síndrome de LT" se utilizará para describir un síndrome paraneoplásico en pacientes con el signo de LT en quienes se identifique una malignidad luego de la aparición del mismo³ o durante la evolución de una neoplasia, como en nuestra paciente. Finalmente, se sugiere el término "erupción transitoria de QS" para denotar casos en los cuales las lesiones eruptivas estén asociadas a una dermatosis inflamatoria²⁶.

Dentro de los exámenes clínicos apropiados, se ha recomendado bioquímica sanguínea completa, sangre oculta en heces, antígeno carcinoembrionario, examen de orina completo, mamografía y examen completo de cervix en mujeres, antígeno prostático en hombres, radiografía de tórax, y considerar la posibilidad de tomografía de abdomen y pelvis²⁷. Ciertos autores sugieren exámenes endoscópicos completos del tracto gastrointestinal. Si los exámenes resultan negativos y el signo de LT progresa y se vuelve más florido, éstos deben ser repetidos luego de un periodo de tiempo³.

Dentro de las posibilidades terapéuticas, el mejor acercamiento es el tratamiento de la neoplasia asociada; el uso de retinoides tópicos es una opción para las QS. El curso del signo de LT suele ser paralelo a la malignidad subyacente; salvo en un paciente con dos malignidades primarias²⁸. Muchas de las neoplasias asociadas a este signo se comportan de manera agresiva, por lo que el pronóstico no es bueno; el promedio de supervivencia es alrededor de 10.6 meses²⁹. La persistencia de las QS puede

significar un fracaso en el tratamiento o una reactivación de la neoplasia.

Finalmente, es importante que los clínicos diferencien entre aquellos pacientes que estén experimentando una reciente aparición de múltiples QS, de aquellos que tan sólo tienen muchas QS. Creemos que nuestra paciente y el peso acumulativo de más de 90 reportes de este signo asociado a una malignidad, muestran la necesidad de evaluar de manera integral a dichos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCHWARTZ RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31:1-19.
2. PENTENERO M, CARROZZO M, PAGANO M, GANDOLFO S. Oral acanthosis nigricans, tripe palms and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol.* 2004; 43:530-2.
3. HEAPHY MR, MILLNS JL, SCHROETER AL. The sign of Leser-Trélat in a case of adenocarcinoma of the lung. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43:386-90.
4. WORRET WI, MAYERHAUSEN W, EMSLANDER HP. Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with florid cutaneous papillomatosis. *Int J Dermatol.* 1993; 32:56-8.
5. SCHWARTZ RA. Sign of Leser-Trelat. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35:88-95.
6. HOLLANDER EV. Beiträge zur Frühdiagnose des Darmcarcinoms (Hereditätsverhältnisse und Hautveränderungen). *Dtsch Med Wochenschr.* 1900; 26:483-5.
7. HOLDINESS MR. The sign of Leser-Trelat. *Int J Dermatol.* 1986; 25:564-72.
8. YEH JS, MUNN SE, PLUNKETT TA, HARPER PG, HOPSTER DJ, DU VIVIER AW. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trelat in a patient with gastric adenocarcinoma: A case report and literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42:357-62.
9. ELLIS DL, YATES RA. Sign Leser-Trelat. *Clin Dermatol.* 1993; 11:141-8.
10. ABELOFF MD. Paraneoplastic syndromes: a window on the biology of cancer. *N Engl J Med.* 1987; 317:1598-1600.
11. AYLESWORTH R, VANCE JC. Multiple hamartoma syndrome with endometrial carcinoma and the sign of Leser-Trelat. *Arch Dermatol.* 1982; 118:136-8.
12. MILLARD LG, GOULD DJ. Hyperkeratosis of the palms and soles associated with internal malignancy and elevated levels of immunoreactive human growth hormone. *Clin Exp Dermatol.* 1976; 1:363-8.
13. GHEERAERT P, GOENS J, SCHWARTZ RA, LAMBERT WR, SCHROEDER F, DEBUSSCHER L. Florid cutaneous papillomatosis, malignant acanthosis nigricans, and pulmonar squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 1991; 30:193-7.
14. ELLIS DL, KAFKA SP, CHOW JC, NANNEY LB, INMAN WH, MCCADDEN ME, et al. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat, and multiple acrochordons: A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Eng J Med.* 1987; 317:1582-7.
15. LINDELOF B, SIGURGEIRSSON B, MELANDER S. Seborrheic keratosis and cancer. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26:947-50.
16. GROB JJ, RAVA MC, GOUVERNET J, FUENTES P, PIANA L, GAMERRE M, et al. The relation between seborrheic keratoses and malignant solid tumours: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 1991; 71:166-9.
17. BARRON LA, PRENDIVILLE JS. The sign of Leser-Trelat in a young woman with osteogenic sarcoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26:344-7.
18. WESTROM DR, BERGER TG. The sign of Leser-Trelat in a young man. *Arch Dermatol.* 1986; 122(12):1356-7.
19. RAMPEN FH, SCHWENGLE LE. The sign of Leser-Trelat: does it exist? *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21:50-5.
20. HAMADA Y, LWAKI T, MURATANI H, LMAYAMA S, FUKUI M, TATEISHI J. Leser-Trelat sign with anaplastic ependymoma-an autopsy case. *Acta Neuropathol (Berl).* 1997; 93:97-100.
21. GARCIA RL, BISHOP ME. The rapid onset of seborrheic keratoses of the breasts during pregnancy. *J Assoc Mil Dermatol.* 1977; 3(2):13-4.
22. KILMER SL, BERMAN B, MORHENN VB. Eruptive seborrheic keratoses in a young woman with acromegaly. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23:991-4.
23. MARTIN RW 3RD, RADY P, ARANY I, TYRING SK. Benign Leydig cell tumor of the testis associated with human papillomavirus type 33 presenting with the sign of Leser-Trelat. *J Urol.* 1993; 150(4):1246-50.
24. PATTON T, ZIRWAS M, NIELAND-FISHER N, JUKIC D. Inflammation of seborrheic keratoses caused by cytarabine: a pseudo sign of Leser-Trelat. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3(5):565-6.
25. INAMADAR AC, PALIT A. Eruptive seborrheic keratosis in human immunodeficiency virus infection: a coincidence or the sign of Leser-Trelat? *Br J Dermatol.* 2003; 149:435-6.
26. FLUGMAN SL, MCCLAIN SA, CLARK RAF. Transient eruptive seborrheic keratoses associated with erythrodermic psoriasis and erythrodermic drug eruption: Report of two cases. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:S212-4.
27. SCULLY C, BARRETT WA, GILKES J, REES M, SARNER M, SOUTH-COTT RJ. Oral acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat and cholangiocarcinoma. *Br J Dermatol.* 2001; 145(3):506-7.
28. STIELER W, PLEWIG G. [Acanthosis nigricans maligna and Leser-Trelat sign in double malignancy of the breast and stomach]. *Z Hautkr.* 1987; 62(5):344-66.
29. HOLDINESS MR. A case of Leser-Trelat sign. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16:147-8.