

### Signo de Leser-Trélat asociado a síndrome de Sézary

Nuria Blázquez, Emilia Fernández-López, Inés Fernández-Canedo, Pablo de Unamuno y Agustín Martín-Pascual  
*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Salamanca. España.*

**Resumen.**—Se denomina signo de Leser-Trélat a la profusión de queratosis seborreicas secundaria a un proceso neoplásico. Aunque clásicamente el cuadro se ha incluido dentro de las dermatosis paraneoplásicas facultativas, durante las últimas décadas se ha debatido su carácter paraneoplásico. Se presenta el caso de un varón de 82 años en el que la aparición brusca de múltiples queratosis seborreicas llevó a sospechar la posibilidad de una neoplasia subyacente. Estudios posteriores nos llevaron al diagnóstico de un síndrome de Sézary asociado. La aparición simultánea de la dermatosis y el tumor y el curso evolutivo paralelo que se observa entre ambos procesos, hablan a favor de la existencia del signo de Leser-Trélat y de su importancia en la práctica clínica como marcador de neoplasia.

**Palabras clave:** Leser-Trélat, dermatosis paraneoplásicas, síndrome de Sézary.

*Blázquez N, Fernández-Canedo E, Fernández-Canedo I, De Unamuno P, Martín-Pascual A. Signo de Leser-Trélat asociado a síndrome de Sézary. Actas Dermosifiliogr 2003;94(5):309-12.*

### SIGN OF LESER-TRÉLAT ASSOCIATED WITH SÉZARY SYNDROME

**Abstract.**—The profusion of seborrheic keratoses secondary to a neoplastic process is known as the sign of Leser-Trélat. Although the symptoms have typically been included within facultative paraneoplastic dermatoses, the validity of their paraneoplastic nature has been debated by some authors in recent decades. We present the case of an 82-year-old male in whom the abrupt appearance of multiple seborrheic keratoses made us suspect the possibility of an underlying neoplasm. Later studies led us to diagnose an associated Sézary syndrome. The simultaneous appearance of the dermatosis and the tumor, and the parallel evolutionary course that we observed between the two processes, are arguments in favor of the existence of the sign of Leser-Trélat and of its importance in clinical practice as a neoplasm marker.

**Key words:** Leser-Trélat, paraneoplastic dermatosis, Sézary syndrome.

### INTRODUCCIÓN

Los primeros casos descritos que se refieren a la profusión de queratosis seborreicas como fenómeno paraneoplásico datan de 1890, y se deben, de forma independiente, al francés Ulysse Trélat y al alemán Edmund Leser<sup>1</sup>. Sin embargo, hasta 1965 no se acuñó el término «signo de Leser-Trélat» para denominar la entidad descrita por estos autores.

Años más tarde, Rampen y Schwengle cuestionaron los trabajos de Leser y Trélat, alegando que los pacientes descritos por ambos presentaban angiomas seniles y no queratosis seborreicas<sup>2</sup>. Estos autores atribuían a Höllander la primera descripción de esta dermatosis paraneoplásica. A pesar de ello, se han publicado nuevos casos posteriormente y en todos ellos se mantiene el epónimo inicial de signo de Leser-Trélat.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 82 años, con antecedentes personales de etilismo crónico, consultó por la aparición en

los 6 últimos meses de múltiples lesiones verrucosas, pruriginosas, en tronco, cara y raíz de miembros. No refería otros síntomas, salvo la pérdida de 2 kg de peso en el último mes. A la exploración el paciente presentaba una eritrodermia generalizada, acompañada de numerosas lesiones verrucosas pigmentadas, de entre 1 y 6 cm de tamaño, de tacto untuoso, en las localizaciones antes mencionadas (fig. 1). También se detectaron múltiples adenopatías rodaderas, no dolorosas, algunas de gran tamaño, en regiones



Fig. 1.—Erupción de múltiples queratosis seborreicas, de entre 1 y 6 cm de tamaño, en tronco.

#### Correspondencia:

Nuria Blázquez. Antonio López, 149, 1.º B. 28026 Madrid. España.

Aceptado el 19 de marzo de 2003.

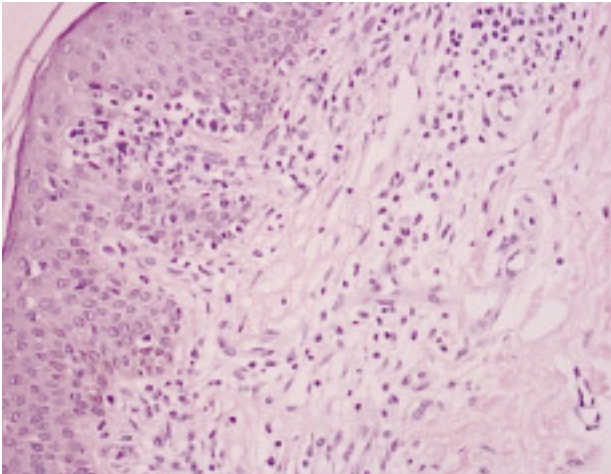


Fig. 2.—Infiltrado linfocitario subepidérmico, con epidermotropismo y fenómenos de exocitosis linfocitaria.

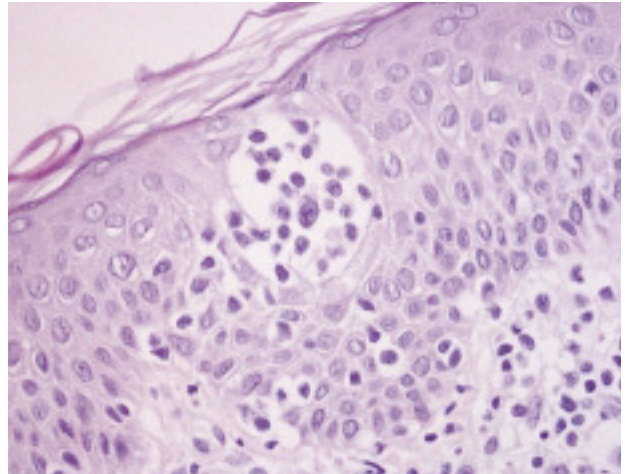


Fig. 3.—Detalle de un microabsceso de Pautrier.

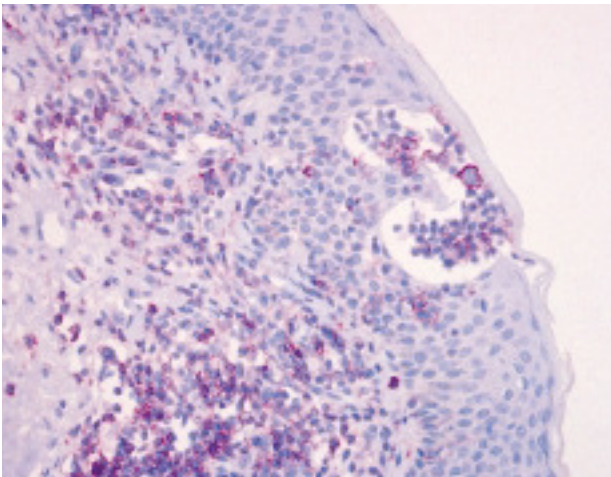


Fig. 4.—Positividad para la tinción con CD4 y detalle de microabsceso de Pautrier.

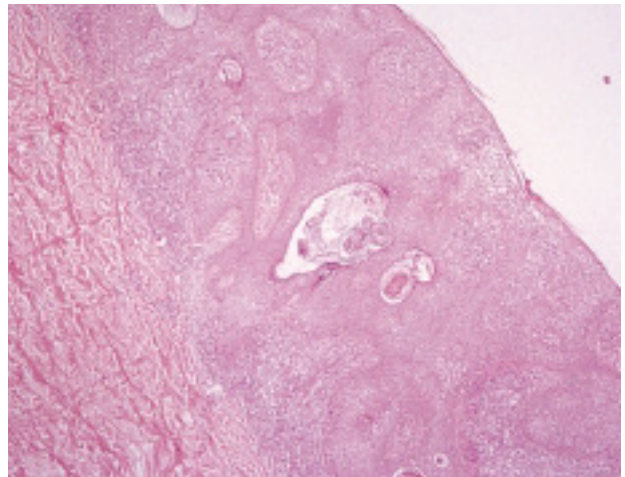


Fig. 5.—Coexistencia de imágenes histológicas de queratosis seborreica con infiltrado linfocitario epidermotropo.

axilares e inguinales. El resto de la exploración física fue normal.

Una biopsia de la piel eritrodérmica mostraba un intenso infiltrado linfocitario pleomórfico, en banda subepidérmica, con epidermotropismo, así como fenómenos dispersos de exocitosis linfocitaria y microabscesos de Pautrier (figs. 2 y 3): el infiltrado linfocitario era positivo para CD4 y CD3, y negativo para CD22 y CD8 (fig. 4). El estudio histológico de una adenopatía mostró una infiltración específica por linfoma.

La biopsia de una de las lesiones cutáneas verrucosas resultó compatible con el diagnóstico de queratosis seborreica (fig. 5), junto con un infiltrado linfocitario similar al observado en la biopsia de la piel eritrodérmica.

En el hemograma destacaba una leucocitosis de  $19,6 \times 10^9/l$ , con presencia de un 23 % de células de Sézary. En la punción-aspiración de médula ósea, se evidenciaba una discreta infiltración de alrededor del

7 % por células de Sézary, que en el estudio inmunohistoquímico mostraron marcadores compatibles con el proceso linfoproliferativo detectado en piel y sangre periférica. Sin embargo, en la biopsia de médula ósea no se hallaron alteraciones significativas.

En las pruebas de imagen realizadas, incluyendo enema opaco, rectosigmoidoscopia, ecografía abdominal y tomografía computarizada (TC) toracoabdominal no se detectaron hallazgos relevantes, salvo la confirmación de la existencia de adenopatías axilares e inguinales de hasta 1,5 cm, mediante la TC.

Con estos datos, se llegó al diagnóstico de signo de Leser-Trélat asociado a síndrome de Sézary. Se inició tratamiento con interferón  $\alpha 2a$ , a dosis de  $3 \times 10^6$  UI, con posterior elevación a  $6 \times 10^6$  UI, asociado a psoraleno y luz ultravioleta (PUVA), observándose inicialmente una mejoría clínica e histológica de la

**TABLA 1. CASOS DE SIGNO DE LESER-TRÉLAT ASOCIADOS A SÍNDROME DE SÉZARY**

| Autor                           | Sexo/Edad (años) | Tiempo de aparición de las lesiones cutáneas respecto al tumor                             | Evolución paralela entre tumor y lesiones cutáneas | Manifestaciones asociadas                                    | Tratamiento empleado                                      |
|---------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Dantzing <sup>1</sup>           | Varón/55         | Previo (4 meses)                                                                           | No se especifica                                   | Prurito intenso, eritema palmoplantar, intolerancia al calor | No se especifica                                          |
| Hourichi et al <sup>13</sup>    | Mujer/71         | Previo (1 año)                                                                             | Sí                                                 | Eritrodermia, prurito                                        | Quimioterapia (vincristina + clorambucil + prednisona)    |
| Wieselthier et al <sup>11</sup> | Varón/58         | Posterior, coincidiendo con transformación del síndrome de Sézary en leucemia de células T | Sí                                                 | Intensificación del prurito y eritrodermia previos           | Radioterapia + quimioterapia                              |
| Cohen et al <sup>10</sup>       | Varón/68         | Posterior, coincidiendo con agravamiento del síndrome de Sézary                            | Sí                                                 | Intensificación del prurito y eritrodermia previos           | Fotoféresis extracorpórea + interferón- $\alpha$          |
| Ikari et al <sup>15</sup>       | Varón/74         | Previo (3 meses)                                                                           | Sí                                                 | Prurito, eritrodermia, tilosis                               | Quimioterapia (ciclofosfamida + vincristina + prednisona) |
| Caso preferente                 | Varón/82         | Previo (6 meses)                                                                           | Sí                                                 | Prurito, eritrodermia                                        | PUVA + interferón- $\alpha$                               |

PUVA: psoraleno y luz ultravioleta.

neoplasia, así como una considerable reducción en el número de queratosis seborreicas.

Tras 3 meses de tratamiento el paciente se negó a continuar la terapia. Fue ingresado en varias ocasiones por diversos cuadros infecciosos, y falleció al año de iniciarse el proceso por empeoramiento.

## DISCUSIÓN

El signo de Leser-Trélat se caracteriza por la erupción brusca de numerosas queratosis seborreicas, con frecuencia pruriginosa, secundaria a una neoplasia. La existencia del signo de Leser-Trélat ha sido objeto de debate en los últimos años. Tanto las queratosis seborreicas como la aparición de neoplasias internas son muy frecuentes en los ancianos, por lo que la coexistencia de ambos cuadros es bastante usual. Revisiones de la literatura médica<sup>1,2</sup> apuntan a que muchos de los casos publicados están pobremente documentados y presentan factores de confusión como la consideración de cualquier tipo de lesión verrucosa como queratosis seborreicas o la consideración como signo de Leser-Trélat de cuadros que cursan con profusión de verrugas seborreicas en el curso de dermatosis inflamatorias por lo que el carácter paraneoplásico de la sintomatología en estos casos es dudoso.

En la actualidad, para muchos autores, el signo de Leser-Trélat constituye un proceso neoplásico

facultativo, ya que en ocasiones la profusión de queratosis seborreicas puede estar desencadenada por entidades como el embarazo<sup>3</sup> o aparecer en el curso de dermatosis inflamatorias como eritrodermias, eccemas o lepra lepromatosa<sup>4-6</sup>. Otros cuadros dermatológicos que se han asociado a este signo son la acantosis *nigricans* y la hiperqueratosis palmoplantar<sup>7-9</sup>.

Entre las neoplasias asociadas con mayor frecuencia destacan con un 55 % adenocarcinomas gástrico y de colon seguidos de los tumores hematológicos con un 20 %<sup>5,10-12</sup>, sobre todo neoplasias de la serie linfóide. El signo de Leser-Trélat es muy infrecuente, incluso en pacientes con cáncer. En la revisión bibliográfica más reciente se recoge un total de 91 casos publicados<sup>5</sup>. La asociación con el síndrome de Sézary es rara, hasta el momento se reduce a cinco el número de casos descritos<sup>1,10,11,13-15</sup> (tabla 1).

La profusión de queratosis seborreicas puede afectar a cualquier localización cutánea, pero la localización más frecuente es el tronco, seguido de las extremidades. El concepto del signo de Leser-Trélat implica la aparición brusca de las lesiones cutáneas; se estima que el tiempo medio de instauración de las lesiones dermatológicas es de alrededor de 15 semanas<sup>7</sup>. En algunos trabajos se ha observado una relación inversamente proporcional entre la edad del paciente y el tiempo de instauración del cuadro cutáneo<sup>2</sup>. El síntoma asociado con mayor frecuencia es el prurito, presente en alrededor del 40 % de los

pacientes<sup>2,5,7,9</sup>. En ocasiones, es difícil diferenciar si este síntoma es secundario a la dermatosis paraneoplásica o bien al proceso subyacente, como ocurre en nuestro caso. En la mayoría de los casos publicados la aparición de las lesiones cutáneas y del tumor suele ser simultánea, si bien de forma paradójica sólo en un tercio de los pacientes se describe un curso paralelo entre ambos procesos<sup>2,7,9</sup>. Nuestro paciente, al igual que 4 de los 5 casos de síndrome de Sézary asociados al signo de Leser-Trélat hallados en la literatura médica<sup>1,10,11,13-15</sup>, presentó una evolución paralela entre la sintomatología cutánea y la hematológica, con desaparición parcial de las queratosis seborreicas a medida que la neoplasia respondía al tratamiento específico con PUVA e interferón- $\alpha$ ).

Otro punto criticado en algunas revisiones<sup>2</sup> ha sido la confusión clínica entre queratosis seborreicas y otros tipos de lesiones verrucosas, debido a la falta de confirmación histológica de las lesiones cutáneas. Sólo en uno de los 5 casos descritos de Leser-Trélat asociado a síndrome de Sézary se realizó biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico de queratosis seborreica<sup>11</sup>. En dicha biopsia, al igual que en nuestro caso, coexistían imágenes histológicas de verruga seborreica y de linfoma de células T.

Existen varias teorías patogénicas sobre la aparición del signo de Leser-Trélat. La más aceptada apunta a la producción por parte del tumor de diversos factores de crecimiento, habiéndose observado una elevación de concentraciones séricas de factores como TFG-alfa o de hormona de crecimiento humana en algunos pacientes. Estos factores estimularían el crecimiento epidérmico<sup>5,7,10,12</sup>. Por otro lado, Ellis et al<sup>16</sup> demostraron, en un paciente con síndrome de Leser-Trélat asociado a melanoma cutáneo, un aumento difuso de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en todas las capas del estrato mucoso de Malpighio mientras que dicho receptor se localiza en condiciones normales exclusivamente en los queratinocitos basales, así como un descenso en el número de receptores, coincidiendo con la extirpación del tumor. Estas teorías explicarían la relativa frecuencia, de hasta un 35 % de los casos, con la que coexisten el signo de Leser-Trélat y la acantosis *nigricans* ya que, en ambos casos, la base histopatológica es igualmente una hiperplasia epidérmica<sup>7,9</sup>.

El pronóstico de los pacientes que presentan signo de Leser-Trélat depende habitualmente del tipo de neoplasia asociada. El síndrome de Sézary constituye una enfermedad de pronóstico grave y supervivencia media de 5 años. En nuestro caso, a pesar de una evolución favorable al inicio del tratamiento, la supervivencia fue de un año, probablemente debido al rechazo del paciente a continuar la terapia a los 3 meses de su inicio.

En conclusión, a pesar de su baja incidencia, creemos que la existencia de este signo paraneoplásico, es real<sup>17</sup> y en la práctica constituye un instrumento de gran utilidad, ya que alerta al clínico de la posibilidad de una neoplasia subyacente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dantzing PI. Sign of Leser-Trélat. Arch Dermatol 1973; 108:700-1.
2. Rampen FHJ, Schwengle LEM. The sign of Leser-Trélat: Does it exist? J Am Acad Dermatol 1989;21:50-5.
3. García RL, Bishop ME. The rapid onset of seborrheic keratoses of the breasts during pregnancy. J Asoc Milit Dermatol 1997;3:13-4.
4. Schwartz RA. Sign of Leser-Trélat. J Am Acad Dermatol 1997;37:138-9.
5. Schwartz RA. The sign of Leser-Trélat. J Am Acad Dermatol 1996;35:88-95.
6. D'Souza M, Garg BR, Reddy BSN, + 3 autores, et al. Lepromatous leprosy with extensive truncal seborrheic keratoses and acral verruca vulgaris. In J Dermatol 1994;33: 498-500.
7. Holdiness MR. On the classification of the sign of Leser-Trélat [editorial]. J Am Acad Dermatol 1988;19: 754-7.
8. Yeh JSM, Munn SE, Plunkett TA, + 3 autores, et al. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: A case report and literature review. J Am Acad Dermatol 2000;42:357-62.
9. Holdiness MR. Existence of the sign of Leser-Trélat [carta]. J Am Acad Dermatol 1990;23:151-2.
10. Cohen JH, Lessin SR, Vowels BR, Benoit B, Witner WK, Rook AH. The sign of Leser-Trélat in association with Sézary syndrome: Simultaneous disappearance of seborrheic keratoses and malignant t-cell clone during combined therapy with photopheresis and interferon alfa. Arch Dermatol 1993;129:1213-5.
11. Wieselthier JS, Bhawan J, Koh HK. Transformation of Sezary syndrome and the sign of Leser-Trélat: A histopathologic study. J Am Acad Dermatol 1990;23:520-2.
12. 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.
13. Hourichi Y, Katsuoka K, Tsukamoto K, Takeati S. Leser-Trélat sign associated with Sézary syndrome. Cutis 1985;36: 409-10.
14. Barth JH, Dawber RP. Leser-Trélat sign associated with Sézary syndrome. Cutis 1986;38:42.
15. Ikari Y, Ohkura M, Morita M, Seki K, Kubota Y, Mizoguchi M. Leser-Trélat sign associated with Sézary syndrome. J Dermatol 1995;22:62-7.
16. Ellis DI, Kafka SP, Chow JC, et al. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat, and multiple acrochordons: A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. N Engl J Med 1987;317:1582-7.
17. McLean DI. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Arch Dermatol 1986;122:765-7.